

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДОПТЕЛЕТ®

Регистрационный номер: ЛП-008094

Торговое наименование: Доптелет®

Международное непатентованное наименование: Аватромбопаг

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг

Состав на 1 таблетку:

Действующее вещество: аватромбопага малеат - 23,6 мг (в пересчете на аватромбопаг основание - 20,0 мг).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кремния диоксид коллоидный, кросповидон, тип В, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая.

Пленочная оболочка: Опадрай® II 85F42244 желтый [поливиниловый спирт, тальк, макрогол 3350, титана диоксид, краситель железа оксид желтый (E172)].

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-желтого цвета, с гравировкой "AVA" на одной стороне и "20" на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа:

Гемостатики, другие системные гемостатики

Код АТХ: B02BX08

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**Фармакодинамика**Механизм действия

Аватромбопаг представляет собой пероральный, низкомолекулярный агонист рецепторов тромбопоэтина (ТПЭ), который стимулирует пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга, что приводит к повышению

продукции тромбоцитов. Аватромбопаг не конкурирует с ТПЭ за связывание с рецептором ТПЭ и оказывает аддитивное с ТПЭ действие на продукцию тромбоцитов.

Клиническая эффективность и безопасность

Хронические заболевания печени

Эффективность и безопасность аватромбопага для лечения взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени и количеством тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, которым было запланировано проведение инвазивной процедуры, оценивали в двух идентичных по дизайну клинических исследованиях (КИ) 3 фазы. В каждом КИ пациенты были распределены в группы зависимости от исходного числа тромбоцитов: в группу низкого исходного количества тромбоцитов ($< 40 \times 10^9/\text{л}$) или в когорту высокого исходного количества тромбоцитов ($\geq 40 < 50 \times 10^9/\text{л}$). Затем пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу лечения аватромбопагом или группу плацебо.

Пациенты из группы низкого исходного количества тромбоцитов получали аватромбопаг или плацебо в дозе 60 мг один раз в сутки в течение 5 дней, а пациенты из когорты высокого исходного количества тромбоцитов получали аватромбопаг или плацебо в дозе 40 мг один раз в сутки в течение 5 дней. Пациентам, соответствующим заданным критериям, было запланировано проведение инвазивной процедуры [процедуры с низким риском кровотечения, такие как эндоскопия и колоноскопия (60,8%); умеренным риском кровотечения, например биопсия печени и химиоэмболизация гепатоцеллюлярной карциномы (17,2%); или высоким риском кровотечения, например стоматологические процедуры и радиочастотная абляция (22,1%)] через 5 – 8 дней после последнего приема препарата. Популяции пациентов были схожими в группах низкого и высокого исходного количества тромбоцитов.

Всего в обоих КИ было рандомизировано 435 пациентов: 277 пациентов в группу лечения аватромбопагом и 158 пациента в группу плацебо.

Ответивших на терапию пациентов определяли как пациентов, которым не требовались трансфузии тромбоцитарной массы или иные неотложные процедуры для остановки кровотечения в период от рандомизации и до истечения 7 дней после выполнения запланированной процедуры. Отчетливое увеличение количества тромбоцитов было отмечено в обеих группах лечения аватромбопагом в период, начиная с 4 дня после приема препарата, которое достигло максимума на 10 – 13 день и затем вернулось к почти исходным значениям к 35 дню; среднее количество тромбоцитов оставалось на уровне равном или $> 50 \times 10^9/\text{л}$ на 17 день наблюдения. Эффективность аватромбопага была схожей в различных подгруппах объединенной популяции пациентов обоих исследований. Доля пациентов,

которым не требовались трансфузии тромбоцитарной массы или иные неотложные процедуры для остановки кровотечения, в целом, была схожей в разных подгруппах.

Хроническая иммунная тромбоцитопения

Эффективность препарата Доптелет[®] оценивали в ходе КИ 3 фазы у 49 взрослых пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией (ХИТ). Пациенты ранее получали один или несколько вариантов предшествующего лечения ХИТ, а среднее количество тромбоцитов, измеренных во время скрининга и исходной оценки, составляло $< 30 \times 10^9/\text{л}$. Пациенты получали препарат в начальной дозе 20 мг один раз в сутки с последующим титрованием дозы в зависимости от степени изменения количества тромбоцитов.

Медиана продолжительности экспозиции составляла 26 недель у пациентов, получавших аватромбопаг, и 6 недель у пациентов, получавших плацебо. Первичной конечной точкой эффективности в этом КИ было общее количество недель, в течение которых количество тромбоцитов было $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение 6-месячного периода лечения при отсутствии неотложной терапии. У пациентов, получавших аватромбопаг, длительность поддержания количества тромбоцитов на уровне равном или более $50 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии неотложной терапии была больше, чем у пациентов, получавших плацебо. Кроме того, у большей части пациентов в группе лечения аватромбопагом количество тромбоцитов было $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ на 8 день по сравнению с плацебо группой.

Фармакокинетика

Всасывание

Профили зависимости концентрации препарата в плазме от времени после приема аватромбопага внутрь характеризовались коротким временем запаздывания (0,5 – 0,75 часа) и максимальным значением экспозиции через 6 – 8 часов после приема препарата. В фармакокинетическом исследовании многократных доз препарата у здоровых добровольцев равновесное состояние было достигнуто к 5 дню приема препарата. Открытые рандомизированные, перекрестные клинические исследования проводились с участием здоровых добровольцев для оценки влияния пищи с высоким и низким содержанием жиров на биодоступность и фармакокинетические параметры аватромбопага. Прием препарата одновременно с любым типом пищи не оказывал клинически значимого влияния на величину максимальной концентрации (C_{max}) или значение показателя площади под кривой «концентрация-время» (AUC), характеризующих экспозицию аватромбопага. Однако было отмечено значительное снижение (примерно на 50%) меж- и внутрииндивидуальной

вариабельности AUC и $C_{\max}$ аватромбопага у добровольцев при приеме препарата во время еды (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Взаимодействие с приемом пищи

Прием препарата одновременно с пищей с высоким или низким содержанием жиров не приводил к клинически значимым изменениям скорости или степени абсорбции аватромбопага. Однако наблюдалось значительное снижение (примерно на 50%) внутри- и межиндивидуальной вариабельности параметров фармакокинетики аватромбопага при приеме препарата вместе с пищей с высоким и низким содержанием жиров. Поэтому рекомендуется принимать аватромбопаг во время еды (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение

Результаты исследований *in vitro* показывают, что связь аватромбопага с белками плазмы человека составляет более 96%. Кажущийся объем распределения аватромбопага у пациентов с тромбоцитопенией и хроническими заболеваниями печени по результатам популяционного фармакокинетического анализа составляет примерно 180 л, а кажущийся объем распределения у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией равен примерно 235 л, что свидетельствует об интенсивном распределении аватромбопага.

Метаболизм

Окислительный метаболизм аватромбопага в основном опосредуется изоферментами системы цитохрома P450 (CYP): CYP2C9 и CYP3A4/5. Аватромбопаг является субстратом для транспортного белка, р-гликопротеина (P-gp), хотя при совместном применении аватромбопага с сильным ингибитором P-gp не ожидается клинически значимых различий в повышении количества тромбоцитов. На основании результатов исследований *in vitro* предполагается, что другие транспортные белки (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 и OAT3) не будут играть существенной роли в фармакокинетике аватромбопага.

Таблица 1: Лекарственные взаимодействия: изменения параметров фармакокинетики аватромбопага при одновременном применении со следующими препаратами

Одновременно применяемый препарат*	Геометрическое среднее соотношение [90% ДИ] параметров фармакокинетики аватромбопага, принимаемого одновременно с препаратом или без него (отсутствие влияния = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Сильный ингибитор изофермента CYP3A		
Итраконазол	1,37 (1,10; 1,72)	1,07 (0,86; 1,35)
Умеренный ингибитор изоферментов CYP3A и CYP2C9		
Флуконазол	2,16 (1,71; 2,72)	1,17 (0,96; 1,42)

Умеренный индуктор изофермента CYP2C9 и сильный индуктор изофермента CYP3A		
Рифампицин	0,57 (0,47; 0,62)	1,04 (0,88; 1,23)
Ингибитор Р-рр		
Циклоспорин	0,83 (0,65; 1,04)	0,66 (0,54; 0,82)
Ингибитор Р-рр и умеренный ингибитор изофермента CYP3A		
Верапамил	1,61 (1,21; 2,15)	1,26 (0,96; 1,66)

* в равновесном состоянии, кроме циклоспорина, который применяли однократно.

Эффект аватромбопага

Аватромбопаг не ингибирует изоферменты CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A; не индуцирует изоферменты CYP1A, CYP2B6, CYP2C и CYP3A и слабо индуцирует изофермент CYP2C8 *in vitro*.

Аватромбопаг ингибирует транспортеры органических анионов (OAT) 1 и 3 и белок резистентности рака молочной железы (BCRP), но не полипептид-транспортер органических анионов (OATP) 1B1 и 1B3, а также транспортер органических катионов (OCT) 2 *in vitro*.

Влияние транспортных белков

Аватромбопаг является субстратом для транспортного белка, Р-гликопротеина (Р-рр) (см. Таблицу 1). Аватромбопаг не является субстратом для транспортеров OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 и OAT3.

Выведение

Аватромбопаг выделяется преимущественно через кишечник. После однократного приема ¹⁴С-аватромбопага в дозе 20 мг здоровыми добровольцами мужского пола 88 % дозы препарата выделялось через кишечник и 6% - почками. Из 88 % лекарственного вещества, выделившегося через кишечник, 77 % идентифицированы как исходный препарат (34 %) и 4 - гидроксиметаболит (44 %). Метаболитов аватромбопага в плазме не обнаружено.

Средний период полувыведения аватромбопага из плазмы составляет примерно 19 часов.

Среднее значение клиренса аватромбопага составляет 6,9 л/час.

Линейность

Аватромбопаг демонстрировал дозозависимую фармакокинетику после однократного приема в дозе от 10 мг (0,5 раза выше одобренной минимальной дозы) до 80 мг (в 1,3 раза выше максимальной рекомендованной дозы).

Особые группы пациентов

Пожилые

Популяционный фармакокинетический анализ плазменных концентраций аватромбопага в рамках клинических исследований с участием здоровых добровольцев и пациентов

с тромбоцитопенией в результате хронических заболеваний печени или здоровых добровольцев и пациентов с ХИТ, которые, соответственно, включали 11 % (84/787) и 4 % (24/577) участников в возрасте 65 лет и старше, показал, что системная экспозиция аватромбопага не зависит от возраста.

Влияние расы и этнической принадлежности

Результаты популяционного фармакокинетического анализа плазменных концентраций аватромбопага, полученные в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, пациентов с тромбоцитопенией в результате хронических заболеваний печени и пациентов с ХИТ показали, что показатели системной экспозиции аватромбопага практически не отличались у представителей различных рас.

Почечная недостаточность

Исследования у человека показали, что почки не являются основным путем выведения ни для неизмененного аватромбопага, ни для его метаболита. Исходя из известного метаболического профиля аватромбопага и того факта, что только 6 % дозы препарата выводится с мочой, вероятность влияния почечной недостаточности на фармакокинетику аватромбопага считается очень низкой. Результаты популяционного фармакокинетического анализа аватромбопага у здоровых добровольцев и пациентов с тромбоцитопенией, обусловленной хроническими заболеваниями печени, показали сходную системную экспозицию у здоровых добровольцев и пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина, КК, ≥ 30 мл/мин).

Фармакокинетику и фармакодинамику аватромбопага не оценивали у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин), включая пациентов, нуждающихся в гемодиализе.

Печеночная недостаточность

С помощью популяционного фармакокинетического анализа оценивали системную экспозицию аватромбопага у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести по сумме баллов Модели Терминальной Стадии печеночной недостаточности (MELD) и по шкале Чайлд-Пью. Результаты не показали клинически значимого различия показателей системной экспозиции аватромбопага у пациентов с суммой баллов 5 – 12 по шкале Чайлд-Пью или суммой баллов 4 – 23 по шкале MELD и здоровыми добровольцами. Системная экспозиция аватромбопага была сопоставима у пациентов с хроническими заболеваниями печени вследствие вирусного гепатита ($n = 242$), неалкогольного стеатогепатита ($n = 45$) и алкогольной болезни печени ($n = 49$) в рамках опорных исследований 3 фазы, а также сопоставима с таковой у здоровых добровольцев ($n = 391$). Вследствие ограниченности доступной информации аватромбопаг необходимо

применять у пациентов с печеночной недостаточностью класса С по Чайлд-Пью только в случае, если ожидаемая польза превышает предполагаемый риск.

Доклинические данные по безопасности

Репродуктивная и эмбриофетальная токсичность

Аватромбопаг не оказывал влияния на фертильность или раннее эмбриональное развитие у самцов крыс при уровне экспозиции в 22 раза или у самок крыс при уровне экспозиции в 114 раз выше, чем AUC у пациентов при приеме препарата в рекомендуемой дозе 60 мг один раз в сутки.

Выделение в молоко

Аватромбопаг присутствовал в молоке лактирующих крыс после перорального введения аватромбопага, меченного изотопом. Фармакокинетические параметры аватромбопага в молоке были аналогичны параметрам в плазме, при этом отношение экспозиций радиоактивности, связанной с аватромбопагом (молоко/плазма), составляло 0,94.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение тромбоцитопении у взрослых пациентов:

- с хроническими заболеваниями печени, которым планируется проведение инвазивной процедуры;
- с первичной хронической иммунной тромбоцитопенией и неудовлетворительным ответом на предыдущую терапию.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к аватромбопагу или любому из вспомогательных веществ;
- Тромбоцитопения у пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС), см. раздел «Особые указания»;
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность аватромбопага у детей в возрасте младше 18 лет не установлены);
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- У пациентов с хроническими заболеваниями печени; у пациентов, имеющих известные факторы риска тромбоемболий и у пациентов, ранее принимавших аватромбопаг (см. раздел «Особые указания»);
- При одновременном применении с умеренными или сильными двойными ингибиторами изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5 или только изофермента CYP2C9 (например, флуконазол) у пациентов с хроническими заболеваниями печени и

хронической иммунной тромбоцитопенией (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);

- При одновременном применении аватромбопага с препаратами интерферона, глюкокортикостероидами, даназолом, дапсоном, внутривенным иммуноглобулином и с умеренными или сильными двойными индукторами изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5 или только изофермента CYP2C9 (например, рифампицин, энзалутамид), (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Если лечение аватромбопагом прекращается на фоне приема антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов (см. раздел «Особые указания»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данные о применении аватромбопага у беременных женщин ограничены или отсутствуют. Результаты исследований на животных недостаточно для оценки репродуктивной токсичности (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»). Доптелет[®] не рекомендуется применять во время беременности и женщинам с репродуктивным потенциалом, не использующим надежную контрацепцию.

Период грудного вскармливания

Отсутствуют данные о поступлении аватромбопага в материнское молоко, о влиянии на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, или о влиянии на выработку молока. Неизвестно, выделяется ли аватромбопаг или его метаболиты в грудное молоко. Аватромбопаг обнаруживался в молоке кормящих крыс (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»). Нельзя исключить риск для грудного ребенка. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/воздержании от терапии препаратом Доптелет[®] с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

Фертильность

Влияние аватромбопага на фертильность человека не установлено, и риск не может быть исключен. В исследованиях на животных аватромбопаг не влиял на фертильность самцов и самок или ранний эмбриогенез у крыс (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь.

Применение препарата необходимо начинать и продолжать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения гематологических заболеваний. Доптелет® следует принимать с пищей в одно и то же время дня (утром или вечером), в том числе при применении препарата реже одного раза в сутки (см. раздел «Фармакокинетика»).

Хронические заболевания печени

Следует определить количество тромбоцитов до начала терапии препаратом Доптелет® и в день проведения процедуры, чтобы обеспечить необходимое увеличение количества тромбоцитов и избежать неожиданно чрезмерного повышения количества тромбоцитов в популяциях пациентов, указанных в разделах «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Рекомендуемая суточная доза аватромбопага определяется согласно количеству тромбоцитов пациента (см. Таблицу 2). Прием препарата следует начинать за 10 – 13 дней до запланированной процедуры. Процедуру необходимо провести через 5 – 8 дней после последнего приема аватромбопага.

Таблица 2. Рекомендуемые суточные дозы аватромбопага

Исходное число тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Суточная доза	Длительность терапии
<40	60 мг (3 x 20 мг)	5 дней
≥ 40 до <50	40 мг (2 x 20 мг)	5 дней

Длительность терапии

В связи с ограниченной информацией аватромбопаг не следует принимать более 5 дней.

Пропуск приема препарата

Если очередной прием препарата пропущен, то рекомендованную дозу препарата следует принять, как только об этом вспомнили. Не следует принимать две дозы препарата одновременно, чтобы восполнить пропущенный прием. Следующую дозу следует принять в обычное время на следующий день.

Хроническая иммунная тромбоцитопения

Следует применять самую низкую дозу препарата Доптелет®, рекомендуемую для достижения и поддержания количества тромбоцитов на уровне $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, обеспечивающем снижение риска кровотечения. Не следует принимать аватромбопаг для нормализации количества тромбоцитов. В клинических исследованиях количество

тромбоцитов обычно повышалось в течение 1 недели после начала приема аватромбопага и снижалось в течение 1 – 2 недель после его отмены.

Начальный режим терапии

Рекомендуемая начальная доза препарата Доптелет® составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в день во время еды.

Мониторинг и коррекция дозы

После начала терапии следует еженедельно оценивать количество тромбоцитов, пока оно не стабилизируется на уровне $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ и $\leq 150 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендуется проводить подсчет тромбоцитов 2 раза в неделю в течение первых недель терапии у пациентов, принимающих аватромбопаг только 1 – 2 раза в неделю. Два раза в неделю следует оценивать количество тромбоцитов и после коррекции дозы препарата в ходе лечения.

В течение первых недель лечения следует тщательно контролировать состояние пациентов в отношении признаков или симптомов тромбоцитоза, который может развиваться ввиду потенциального риска повышения количества тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$. После стабилизации количества тромбоцитов контроль проводят как минимум ежемесячно. Необходимо подсчитывать количество тромбоцитов еженедельно в течение как минимум 4 недель после прекращения приема аватромбопага.

Режим дозирования препарата (см. Таблицу 3 и Таблицу 4) следует корректировать, исходя из количества тромбоцитов. Не следует превышать суточную дозу 40 мг (2 таблетки).

Таблица 3: Рекомендации по коррекции дозы аватромбопага у пациентов с первичной хронической иммунной тромбоцитопенией

Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Модификация дозы или действие
< 50 после минимум 2 недель терапии аватромбопагом	- Повысить дозу на один уровень согласно Таблице 4. - Подождать 2 недели для оценки эффекта данного режима перед любыми последующими модификациями дозы
Между 150 и 250	- Снизить дозу на один уровень согласно Таблице 4 - Подождать 2 недели для оценки эффекта данного режима перед любыми последующими модификациями дозы
> 250	- Прекратить прием аватромбопага - Повысить частоту мониторинга количества тромбоцитов до 2 раз в неделю.

	Если количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9 / \text{л}$, снизить дозу на один уровень согласно Таблице 4 и возобновить терапию
< 50 после 4 недель терапии аватромбопагом в дозе 40 мг, 1 раз в сутки	Завершить терапию аватромбопагом
> 250 после 2 недель терапии аватромбопагом в дозе 20 мг, 1 раз в неделю	Завершить терапию аватромбопагом

Таблица 4: Уровни дозы аватромбопага в процессе титрования у пациентов с первичной хронической иммунной тромбоцитопенией

Доза [‡]	Уровень дозы
40 мг, 1 раз в сутки	6
40 мг, 3 раза в неделю И 20 мг в 4 оставшихся дня каждой недели	5
20 мг, 1 раз в сутки*	4
20 мг, 3 раза в неделю	3
20 мг, 2 раза в неделю ИЛИ 40 мг, 1 раз в неделю	2
20 мг, 1 раз в неделю	1

*Начальная доза у всех пациентов, за исключением получающих умеренные или сильные двойные индукторы или умеренные или сильные двойные ингибиторы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5 или только изофермента CYP2C9.

[‡]Пациентам, принимающим аватромбопаг реже одного раза в день, следует осуществлять прием препарата по единообразной схеме каждую неделю.

Уровень дозы 3: три непоследовательных дня недели, например, понедельник, среда и пятница;

Уровень дозы 2: два непоследовательных дня недели, например, понедельник и пятница;

Уровень дозы 1: один и тот же день недели, например, понедельник.

Если пропущен прием препарата, пациент должен принять пропущенную дозу аватромбопага сразу же, как вспомнит. Не следует принимать двойную дозу препарата, чтобы компенсировать пропущенную дозу. Следующую дозу рекомендуется принять согласно рекомендованному режиму терапии.

Аватромбопаг можно назначать в дополнение к другим лекарственным препаратам для лечения ХИТ. При сочетании аватромбопага с другими лекарственными препаратами для лечения первичной ХИТ следует контролировать количество тромбоцитов, чтобы оно

не выходило за пределы рекомендованного диапазона, а также для определения необходимости снижения дозы любого из препаратов.

Прекращение терапии

Необходимо прекратить применение аватромбопага, если количество тромбоцитов не увеличивается до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ после 4 недель приема в максимальной дозе 40 мг один раз в сутки. Следует прекратить прием препарата Доптелет[®], если количество тромбоцитов превышает значение $250 \times 10^9/\text{л}$ после 2 недель терапии в дозе 20 мг один раз в неделю.

Рекомендуемый режим дозирования при одновременном применении с умеренными или сильными двойными индукторами или ингибиторами изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5 или только изофермента CYP2C9 у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией

Рекомендуемые начальные дозы аватромбопага для пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией, получающих сопутствующие препараты, указаны в Таблице 5.

Таблица 5: Рекомендуемая начальная доза аватромбопага у пациентов с первичной хронической иммунной тромбоцитопенией с учетом сопутствующих препаратов

Сопутствующие препараты	Рекомендуемая начальная доза аватромбопага
Умеренный или сильный двойной ингибитор изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5 или только изофермента CYP2C9 (например, флуконазол)	20 мг (1 таблетка) три раза в неделю
Умеренный или сильный двойной индуктор изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5 или только изофермента CYP2C9 (например, рифампицин, энзалутамид)	40 мг (2 таблетки) один раз в сутки

Применение у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам в возрасте 65 лет и старше не требуется корректировать дозу препарата (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции почек

Аватромбопаг не выводится почками, поэтому не требуется корректировать его дозу у пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени применение аватромбопага не оценивали (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой (класс А по Чайлд-Пью) или средней (класс В по Чайлд-Пью) степени тяжести не требуется корректировать дозу препарата.

В связи с наличием ограниченной информации безопасность и эффективность аватромбопага у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью, индекс MELD > 24) не установлена. У этих пациентов не предполагается корректировать дозу препарата. Терапию аватромбопагом следует начинать у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью только в случае, если ожидаемая польза превышает предполагаемый риск (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Пациенты с сопутствующими заболеваниями

В связи с наличием ограниченной информации, безопасность и эффективность аватромбопага у взрослых пациентов с хронической ХИТ и вирусом иммунодефицита человека, вирусом гепатита С или у пациентов с системной красной волчанкой, острым гепатитом, активным хроническим гепатитом, циррозом печени, лимфопролиферативными и миелопролиферативными заболеваниями, лейкозией, миелодисплазией (МДС), сопутствующими злокачественными новообразованиями и серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями (застойная сердечная недостаточность 3 – 4 степени, фибрилляция предсердий, состояние после аорто-коронарного шунтирования или установки стента) не установлены.

Дети

Безопасность и эффективность аватромбопага у детей в возрасте младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Потеря функционального полиморфизма изофермента CYP2C9

Экспозиция аватромбопага может быть повышена у пациентов с потерей функционального полиморфизма изоферментов CYP2C9*2 и CYP2C9*3. У здоровых субъектов (n = 2), гомозиготных в отношении данной мутации («медленные» метаболизаторы), экспозиция была в 2 раза выше, чем у субъектов без мутации изофермента CYP2C9.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Обзор профиля безопасности

Хронические заболевания печени

Безопасность аватромбопага оценивали в двух КИ, в которых 430 пациентов с хроническими заболеваниями печени и тромбоцитопенией получали аватромбопаг (n = 274) или плацебо (n = 156), и имели результаты однократной оценки безопасности после приема препарата.

Хроническая иммунная тромбоцитопения

Безопасность аватромбопага оценивали у 161 пациента с хронической иммунной тромбоцитопенией. Объединенные данные по безопасности этих КИ включают 128 пациентов, которые принимали аватромбопаг в течение 29 недель (медиана продолжительности терапии).

Табличный список нежелательных лекарственных реакций

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) классифицировали по предпочтительному термину и классу систем органов и по частоте развития. Частоту развития НЛР оценивали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); очень редко ($< 1/10,000$), неизвестно (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

Таблица 6. Популяция пациентов с хроническими заболеваниями печени

Класс систем органов (терминология MedDRA*)	Часто	Нечасто	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия	
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности
Нарушения со стороны сосудов		Тромбоз воротной вены	
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани		Боль в костях Миалгия	
Общие расстройства и реакции в месте введения	Утомляемость	Лихорадка	

* Медицинский справочник для регуляторно-правовой деятельности (MedDRA) версии 19.1.

Таблица 7. Популяция пациентов с первичной хронической иммунной тромбоцитопенией

Класс систем органов Терминология MedDRA	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Нечасто	Фурункул, септический тромбофлебит, инфекция верхних дыхательных путей
Новообразования доброкачественные, злокачественные и	Нечасто	Миелофиброз

Класс систем органов Терминология MedDRA	Частота	Нежелательная реакция
неуточненные (включая кисты и полипы)		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Тромбоцитопения, анемия, спленомегалия
	Нечасто	Лейкоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы	Неизвестно	Реакции гиперчувствительности
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гиперлипидемия, снижение аппетита
	Нечасто	Дегидратация, гипертриглицеридемия, усиление аппетита, дефицит железа
Психические нарушения	Нечасто	Колебания настроения
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение, дискомфорт в голове, мигрень, парестезия
	Нечасто	Инсульт, когнитивное расстройство, дисгевзия, гипестезия, нарушение чувствительности, транзиторная ишемическая атака
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Аномальное ощущение в глазу, раздражение глаз, зуд в глазах, припухлость глаз, усиление слезотечение, дискомфорт в глазах, фотофобия, окклюзия артерий сетчатки, помутнение зрения, нарушение остроты зрения
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Нечасто	Боль в ухе, повышение остроты слуха
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипертония
	Нечасто	Тромбоз глубоких вен, тромбоз яремной вены, сужение сосудов
Нарушения со стороны дыхания, органов грудной клетки и средостения	Часто	Носовое кровотечение, одышка
	Нечасто	Кровохарканье, заложенность носа, эмболия легочной артерии
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Тошнота, диарея, рвота, боль в верхней части живота, метеоризм
	Нечасто	Дискомфорт в животе, вздутие живота, боль в нижней части живота, варикозное расширение вен прямой кишки, запор, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, глоссодиния, геморрой, парестезия ротовой полости, отек языка, заболевание языка
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Тромбоз воротной вены

Класс систем органов Терминология MedDRA	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, акне, петехии, зуд
	Нечасто	Алоpecia, сухость кожи, кровоподтек, гипергидроз, нарушение пигментации, зудящая сыпь, кожная геморрагия, раздражение кожи
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Артралгия, боль в спине, боль в конечностях, миалгия, мышечно-скелетная боль
	Нечасто	Артропатия, дискомфорт в конечностях, мышечные спазмы, мышечная слабость, мышечно-скелетная боль в груди
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Гематурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз	Нечасто	Меноррагия, боль в сосках
Общие расстройства и реакции в месте введения	Очень часто	Утомляемость
	Часто	Астения
	Нечасто	Дискомфорт в груди, голод, боль, периферический отек
Изменения результатов лабораторных и инструментальных исследований	Часто	Повышение концентрации глюкозы в крови, повышение количества тромбоцитов, снижение концентрации глюкозы в крови, повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови, снижение количества тромбоцитов, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение концентрации гастрин в крови
	Нечасто	Повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение артериального давления, аритмия, повышение активности ферментов печени

* Медицинский справочник для регуляторно-правовой деятельности (MedDRA) версии 19.1.

Описание отдельных нежелательных реакций

Тромбоэмболии

В КИ у пациентов с тромбоцитопенией и хроническими заболеваниями печени был зарегистрирован 1 случай тромбоза воротной вены (n = 1/274) через 14 дней после окончания лечения препаратом Доптелет®. Эта НЛР была расценена как несерьезная.

У пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией тромбоэмболические осложнения наблюдали у 7 % (9/128) пациентов. Единственным тромбоэмболическим осложнением, зарегистрированным более чем у 1 пациента, было острое нарушение мозгового кровообращения, развившееся у 1,6 % (2/128) пациентов.

Тромбоцитопения после прекращения терапии у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией

У пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией временное снижение количества тромбоцитов до уровней ниже исходных наблюдалось после прекращения лечения у 8,6 % (11/128) пациентов, получавших аватромбопаг.

Реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности включали кожный зуд, кожную сыпь, отек лица и отек языка.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфического антидота при передозировке аватромбопагом нет. В случае передозировки или подозрения на передозировку следует прекратить прием препарата Доптелет® и тщательно контролировать количество тромбоцитов, поскольку аватромбопаг увеличивает количество тромбоцитов в зависимости от дозы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Ингибиторы Р-гликопротеина (P-gp)

Одновременное применение аватромбопага с ингибиторами P-gp приводило к изменениям экспозиции, которые не были клинически значимыми. Не рекомендуется корректировать дозу препарата (см. раздел «Фармакокинетика»).

Ингибиторы изоферментов CYP3A4/5 и CYP2C9

Одновременное применение аватромбопага с умеренными и сильными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4/5 и CYP2C9 (например, флуконазол) повышает экспозицию аватромбопага. Одновременное применение аватромбопага с умеренными и сильными ингибиторами изофермента CYP2C9 предположительно повышает экспозицию аватромбопага.

Хронические заболевания печени

Предполагается, что увеличение экспозиции аватромбопага в результате его применения в течение 5 дней не окажет клинически значимого влияния на количество тромбоцитов; коррекция дозы не рекомендуется. Однако в день проведения процедуры необходимо

обследовать этих пациентов для выявления возможного неожиданно высокого увеличения количества тромбоцитов (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Хроническая иммунная тромбоцитопения

Следует снизить начальную дозу аватромбопага при одновременном применении с умеренным или сильным двойным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5 (см. Таблицу 5 и раздел «Способ применения и дозы»). Снижение начальной дозы может быть целесообразным также у пациентов, принимающих умеренные или сильные ингибиторы изофермента CYP2C9.

У пациентов, которые начинают применение умеренных или сильных двойных ингибиторов изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5, а также умеренных или сильных ингибиторов изофермента CYP2C9 на фоне приема аватромбопага, следует контролировать количество тромбоцитов и при необходимости корректировать дозу аватромбопага (см. Таблицу 3, Таблицу 4 и раздел «Способ применения и дозы»).

Индукторы изоферментов CYP3A4/5 и CYP2C9

Одновременное применение умеренных или сильных двойных индукторов изоферментов CYP3A4/5 и CYP2C9 (например, рифампицин, энзалутамид) снижает экспозицию аватромбопага и может привести к уменьшению количества тромбоцитов. Одновременное применение умеренных или сильных индукторов изофермента CYP2C9, предположительно, снижает экспозицию аватромбопага.

Хронические заболевания печени

Не ожидается клинически значимого влияния снижения экспозиции аватромбопага в результате его применения в течение 5 дней на количество тромбоцитов; коррекция дозы не рекомендуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Хроническая иммунная тромбоцитопения

Следует повысить рекомендуемую начальную дозу препарата Доптелет® при одновременном применении с умеренными или сильными двойными индукторами изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5 (см. Таблицу 5 и раздел «Способ применения и дозы»). Возможность увеличения начальной дозы препарата следует рассмотреть и для пациентов, принимающих умеренные или сильные индукторы изофермента CYP2C9.

У пациентов, которые начинают применение умеренных или сильных двойных индукторов изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5, а также умеренных или сильных индукторов изофермента CYP2C9 на фоне приема аватромбопага, следует контролировать количество тромбоцитов и при необходимости корректировать дозу аватромбопага (см. Таблицу 3, Таблицу 4 и раздел «Способ применения и дозы»).

Лекарственные препараты для лечения ХИТ

В клинических исследованиях препараты, используемые для лечения ХИТ в комбинации с аватромбопагом, включали глюкокортикостероиды, даназол, дапсон и иммуноглобулин для внутривенного введения. При сочетанном применении аватромбопага с другими препаратами для лечения ХИТ следует контролировать количество тромбоцитов, чтобы оно не выходило за пределы рекомендованного диапазона нормы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Тромбоз/тромбоэмболические осложнения

Известно, что пациенты с хроническими заболеваниями печени подвержены повышенному риску тромбоэмболических осложнений. У пациентов с хроническими заболеваниями печени и количеством тромбоцитов $> 200 \times 10^9/\text{л}$, получавших агонист рецепторов тромбопоэтина, отмечали увеличение частоты развития тромбоза воротной вены. У пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией тромбоэмболические осложнения (артериальные или венозные) возникали у 7 % (9/128) пациентов, получавших аватромбопаг (см. раздел «Побочное действие»).

Доптелет[®] не изучали у пациентов с предшествующими тромбоэмболическими осложнениями. Следует учитывать потенциальный повышенный риск развития тромбозов на фоне применения препарата Доптелет[®] у пациентов с известными факторами риска тромбоэмболии, включая, помимо прочего, генетические протромботические нарушения (такие как мутация фактора V Лейдена, полиморфизм 20210 G->A гена протромбина, дефицит антитромбина, дефицит протеина C или S), и приобретенные факторы риска (например, антифосфолипидный синдром), а также пожилой возраст, длительную иммобилизацию, злокачественные новообразования, применение контрацептивов и заместительной гормональной терапии, хирургические вмешательства/травмы, ожирение и курение. Доптелет[®] не следует назначать пациентам с хроническими заболеваниями печени или хронической иммунной тромбоцитопенией в попытке нормализовать количество тромбоцитов.

Удлинение интервала QTc при одновременном применении препаратов

При экспозиции препарата Доптелет[®], сравнимой с экспозицией при приеме дозы 40 мг и 60 мг, не происходит удлинения интервала QT до клинически значимых значений. Эффекты удлинения интервала QTc в среднем более 20 мс не ожидаются при применении препарата в максимальной рекомендованной терапевтической дозе согласно анализу информации объединенных КИ у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Однако следует

соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Дотелет® с умеренными или сильными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4/5 и CYP2C9 или умеренными или сильными ингибиторами изофермента CYP2C9, поскольку данные препараты способны повышать экспозицию аватромбопага. Также следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с потерей функционального полиморфизма изофермента CYP2C9, ввиду чего экспозиция аватромбопага может повышаться.

Рецидив тромбоцитопении и кровотечение после прекращения терапии у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией

После прекращения лечения аватромбопагом у пациентов с ХИТ может возникнуть рецидив тромбоцитопении. После прекращения приема аватромбопага количество тромбоцитов возвращается к исходному уровню в течение 2 недель у большинства пациентов, что увеличивает риск кровотечения и в некоторых случаях может привести к кровотечению. Риск кровотечения повышается, если лечение аватромбопагом прекращается на фоне приема антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов. Следует тщательно контролировать количество тромбоцитов и принимать меры по профилактике кровотечений после прекращения лечения аватромбопагом. В случае прекращения применения аватромбопага рекомендуется возобновить лечение ХИТ в соответствии с действующими рекомендациями по лечению. Дополнительные терапевтические мероприятия могут включать отмену антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии, восстановление коагулянтного потенциала или поддержку тромбоцитарного гемостаза.

Повышенное образование ретикулина в костном мозге

Увеличение ретикулина в костном мозге происходит в результате стимуляции рецепторов ТПЭ, что приводит к увеличению количества мегакариоцитов в костном мозге и, как следствие, возможному повышенному выделению цитокинов. Увеличение ретикулина можно предположить, исходя из морфологических изменений клеток периферической крови, с последующим подтверждением с помощью биопсии костного мозга. Поэтому до и во время лечения аватромбопагом для выявления морфологических изменений рекомендуется исследование мазка периферической крови и общего клинического анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.

Если у пациентов наблюдаются снижение эффективности терапии и морфологические изменения клеток периферической крови, следует прекратить применение аватромбопага, провести осмотр и обследование пациента и рассмотреть вопрос о проведении биопсии костного мозга с соответствующим окрашиванием на ретикулин. Если возможно, следует сравнить результаты с предыдущей биопсией костного мозга. Если эффективность лечения

сохраняется, а у пациентов наблюдаются морфологические отклонения в мазке периферической крови, врач должен следовать надлежащей клинической практике, включающей рассмотрение вопроса о проведении биопсии костного мозга и повторную оценку соотношения риска и пользы аватромбопага и альтернативных вариантов лечения ХИТ.

Прогрессирование существующего миелодиспластического синдрома (МДС)

Эффективность и безопасность препарата Доптелет® при лечении тромбоцитопении, обусловленной МДС, неизвестна. Применение препарата Доптелет® для лечения тромбоцитопении, вызванной МДС, возможно только в рамках КИ.

Агонисты рецепторов ТПЭ представляют собой факторы роста, которые способствуют размножению, дифференцировке тромбопоэтических клеток-предшественников и продукции тромбоцитов. Рецепторы ТПЭ экспрессируются преимущественно на поверхности клеток миелоидного ростка. Существует опасение, что агонисты рецепторов ТПЭ могут стимулировать прогрессирование уже существующих злокачественных новообразований крови, таких как МДС.

Диагноз ХИТ у взрослых и пожилых пациентов может быть подтвержден только после исключения других клинических состояний, проявляющихся тромбоцитопенией, в частности, должен быть исключен диагноз МДС. Следует рассмотреть возможность проведения аспирации и биопсии костного мозга в ходе лечения заболевания, особенно у пациентов старше 60 лет, у пациентов с системными симптомами или патологическими признаками, такими как увеличение числа периферических бластных клеток.

Тяжелая печеночная недостаточность

Получены ограниченные данные о применении аватромбопага у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью, индекс MELD > 24). Аватромбопаг следует назначать таким пациентам только в случае, если ожидаемая польза превышает предполагаемый риск (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

В соответствии с клинической практикой необходимо внимательно наблюдать за ранними признаками ухудшения или развития печеночной энцефалопатии, асцита и склонности к тромбозам или кровотечениям у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью с помощью оценки результатов функциональных проб печени, анализов показателей свертывания крови и визуализации портальной сосудистой системы при необходимости.

Пациентов с печеночной недостаточностью класса С по Чайлд-Пью, принимающих аватромбопаг до инвазивной процедуры, в день проведения процедуры необходимо

обследовать для выявления возможного неожиданно высокого увеличения количества тромбоцитов.

Применение у пациентов с хроническими заболеваниями печени, которым выполняются инвазивные процедуры

Целью терапии препаратом Доптелет[®] является увеличение количества тромбоцитов. Хотя профиль пользы-риска инвазивных процедур, которые специально не были включены в клинические исследования, вероятно, будет сопоставимым, эффективность и безопасность аватромбопага не были установлены при таких крупных хирургических вмешательствах, как лапаротомия, торакотомия, операция на открытом сердце, краниотомия или удаление органов.

Повторное лечение пациентов с хроническими заболеваниями печени, перенесших инвазивные процедуры

Информация о применении аватромбопага у пациентов, ранее получавших терапию аватромбопагом, ограничена.

Совместное применение с препаратами интерферона

Хорошо известно, что препараты интерферона снижают количество тромбоцитов; это следует учитывать при одновременном применении аватромбопага с препаратами интерферона.

Лактоза

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, тотальной лактазной недостаточностью или мальабсорбцией глюкозы и галактозы, не следует принимать этот лекарственный препарат, потому что он содержит лактозу.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Доптелет[®] не обладает или обладает незначительным влиянием на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг.

По 10 или 15 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в блистере из фольги алюминиевой, ламинированной полиамидом и поливинилхлоридом (ПВХ) и фольги алюминиевой, ламинированной полиэтилентерефталатом (ПЭТФ).

1 или 2 блистера (по 15 таблеток) с инструкцией по применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия (2 прозрачных стикера).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Сведиш Орфан Биовитрум АБ (публ), Швеция

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm, Sweden

Выпускающий контроль качества

Сведиш Орфан Биовитрум АБ (публ), Швеция

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Strandbergsgatan 49, 112 76, Stockholm, Sweden

Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения, на принятие претензий от потребителя

Российская Федерация

ООО «Сведиш Орфан Биовитрум»

119034, Москва, ул. Пречистенка, д. 40/2, стр. 1, ком. 12, этаж 5

Тел: +7 (495) 748 84 79; +7 (495) 641 37 30

Адрес электронной почты: PV.Russia@sobi.com

Представитель компании



Д.В. Дмитриев