

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

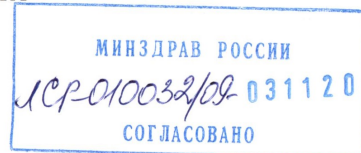
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РЕВОЛЕЙД®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 25 мг, 50 мг

Глаксо Вэллком С.А., Испания

Общество с ограниченной ответственностью «СКОПИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (ООО «СКОПИНФАРМ»)



Изменение № 4

031120

Дата внесения изменения с « » 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ <i>Обзор профиля безопасности</i> <i>Пациенты с хронической иммунной тромбоцитопенией</i> В 4 контролируемых и 3 неконтролируемых клинических исследованиях 403 взрослых пациента с хронической ИТП принимали препарат Револейд® и 179 пациентов принимали плацебо. Длительность применения препарата составляла не более 8 лет.	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ <i>Обзор профиля безопасности</i> <i>Пациенты с хронической иммунной тромбоцитопенией</i> Безопасность применения препарата Револейд® была оценена у 763 взрослых пациентов, ранее проходивших лечение от ИТП. В 4 контролируемых клинических исследованиях 403 взрослых пациента с хронической ИТП принимали препарат Револейд® и 179 пациентов принимали плацебо, в дополнение к данным, полученным в ходе проведения 3 неконтролируемых исследований (N=360). Длительность применения препарата

Старая редакция	Новая редакция
Нежелательные реакции у взрослых пациентов с ИТП описаны в Таблице 7. Безопасность применения препарата Револейд® у пациентов в возрасте 3-17 лет с ИТП, получавших ранее терапию, была оценена в 2 исследованиях. Профиль побочных реакций был сопоставим с таковым у взрослых с некоторыми дополнительными нежелательными реакциями. Дополнительные нежелательные реакции у пациентов в возрасте 3-17 лет с ИТП приведены в Таблице 8.	составляла не более 8 лет. Нежелательные реакции у взрослых пациентов с ИТП описаны в Таблице 7. Безопасность применения препарата Револейд® у пациентов в возрасте 3-17 лет с ИТП, получавших ранее терапию, была оценена в 2 исследованиях. Профиль побочных реакций был сопоставим с таковым у взрослых с некоторыми дополнительными нежелательными реакциями. Дополнительные нежелательные реакции у пациентов в возрасте 3-17 лет с ИТП приведены в Таблице 8.
<u>Пациенты с хроническим ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией</u>	<u>Пациенты с хроническим ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией</u>
В 2 контролируемых клинических исследованиях лечение препаратом Револейд® проводили 955 пациентам с хроническим ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией. Длительность экспозиции элтромбопагом в среднем составила 183 дня. Полный список нежелательных реакций, отмеченных у пациентов с	Безопасность применения препарата Револейд® была оценена у 1520 взрослых пациентов в 2 контролируемых исследованиях, включая данные пациентов, получавших ранее препарат Револейд® в пре-противовирусной фазе лечения и были впоследствии рандомизированы в группу плацебо. В 2 контролируемых клинических исследованиях были включены 955 пациентов с хроническим ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией, получали терапию препаратом Револейд®, и 484 пациента были в группе плацебо. Полный список нежелательных реакций, отмеченных у пациентов с хроническим

Старая редакция	Новая редакция
хроническим ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией, приведен в Таблице 9.	ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией, приведен в Таблице 9.
<u>Пациенты с ТАА, не получавшие ранее программную иммуносупрессивную терапию</u>	<u>Пациенты с ТАА, не получавшие ранее программную иммуносупрессивную терапию</u>
Безопасность применения препарата Револейд® совместно с лошадиным антигипотензивным иммуноглобулином и циклоспорином у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию (например, терапия антигипотензивным иммуноглобулином, алемтузумаб или высокие дозы циклоспорина) была оценена в неконтролируемом клиническом исследовании с участием 154 пациентов, среди которых 92 пациента получали комбинированную терапию препаратом Револейд®, лошадиным антигипотензивным иммуноглобулином и циклоспорином. Длительность терапии составляла 183 дня, среди них 83,7% пациентов получали терапию более 12 месяцев. Полный список нежелательных реакций, отмеченных у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию, приведен в Таблице 10.	Безопасность применения препарата Револейд® совместно с лошадиным антигипотензивным иммуноглобулином и циклоспорином у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию (например, терапия антигипотензивным иммуноглобулином, алемтузумаб или высокие дозы циклоспорина) была оценена в неконтролируемом клиническом исследовании с участием 154 пациентов, среди которых 92 пациента получали комбинированную терапию препаратом Револейд®, лошадиным антигипотензивным иммуноглобулином и циклоспорином. Длительность терапии составляла 183 дня, среди них 83,7% пациентов получали терапию более 12 месяцев. Полный список нежелательных реакций, отмеченных у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию, приведен в Таблице 10.
<u>Пациенты с рефрактерной ТАА</u>	<u>Пациенты с рефрактерной ТАА</u>
Безопасность применения препарата Револейд® при апластической	Безопасность применения препарата Револейд® при апластической

Старая редакция		Новая редакция		
анемии тяжелой степени тяжести оценивалась в открытом неконтролируемом исследовании (N = 43), в котором 11 пациентов (26%) лечились в течение 6 месяцев, а 7 пациентов (16%) получали лечение более 1 года. Большинство нежелательных реакций, связанных с применением препарата Револейд®, были средней степени тяжести с самого начала и редко ограничивали проводимую терапию. <i>Список нежелательных реакций</i> Нежелательные реакции (НР), выявленные в клинических исследованиях, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости (MedDRA). Частота встречаемости определяется следующим образом: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100 - < 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1000 - < 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10000$, включая отдельные случаи). Категории частоты сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения. <u>Таблица 7. Нежелательные реакции у взрослых с хронической ИТП</u>		анемии тяжелой степени тяжести оценивалась в открытом неконтролируемом исследовании (N = 43), в котором 11 пациентов (26%) лечились в течение 6 месяцев, а 7 пациентов (16%) получали лечение более 1 года. Большинство нежелательных реакций, связанных с применением препарата Револейд®, были средней степени тяжести с самого начала и редко ограничивали проводимую терапию. Полный список нежелательных реакций, отмеченных у пациентов с рефрактерной ТАА, приведен в Таблице 11. <i>Список нежелательных реакций</i> Нежелательные реакции (НР), выявленные в клинических исследованиях, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости (MedDRA). Частота встречаемости определяется следующим образом: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100 - < 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1000 - < 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10000$, включая отдельные случаи). Категории частоты сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения. <u>Таблица 7. Нежелательные реакции у взрослых с хронической ИТП</u>		
Нежелательные реакции	Частота встречаемости	Нежелательные реакции	Количество	Частота

Старая редакция		Новая редакция		
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>			пациентов, %	встречаемости
Фарингит	часто	<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>		
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		Фарингит	4,2	часто
Диарея	очень часто	<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		
Тошнота	очень часто	Диарея	12,6	очень часто
Рвота	часто	Тошнота	11,1	очень часто
Сухость слизистой оболочки полости рта	часто	Рвота	7,3	часто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		Сухость слизистой оболочки полости рта	0,9	нечасто
Катаракта	часто	<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		Катаракта	5,0	часто
Повышение активности АЛТ	очень часто	<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
Гипербилирубинемия	часто	Повышение активности АЛТ	10,5	очень часто
Повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ)	часто	Гипербилирубинемия	1,8	часто
Лекарственное поражение печени	нечасто	Повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ)	9,7	часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		Лекарственное поражение печени	0,1	нечасто
Алоpecia	часто			
Кожная сыпь	часто			
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной</i>				

Старая редакция		Новая редакция		
<i>ткани</i>		<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Боль в спине	часто	Алоpecia	3,0	часто
Костно-мышечная боль (включая боль в грудной клетке костно-мышечного характера)	часто	Кожная сыпь	7,5	часто
Миалгия	часто	<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>		
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		Боль в спине	10,5	очень часто
Тромбоэмболические осложнения	часто	Костно-мышечная боль (включая боль в грудной клетке костно-мышечного характера)	3,7	часто
Тромботическая микроангиопатия с острой почечной недостаточностью	нечасто	Миалгия	4,2	часто
Также отмечались дополнительные нежелательные лекарственные реакции у детей с ИТП.		<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
		Тромбоэмболические осложнения	5,5	часто
		Тромботическая микроангиопатия с острой почечной недостаточностью	1,2	часто
		Также отмечались дополнительные нежелательные лекарственные реакции у детей с ИТП.		
		<i>Таблица 8. Дополнительные нежелательные реакции у детей с ИТП</i>		

Старая редакция		Новая редакция		
Таблица 8. Дополнительные нежелательные реакции у детей с ИТП		Нежелательные реакции	Количество пациентов, %	Частота встречаемости
Нежелательные реакции	Частота встречаемости	Инфекционные и паразитарные заболевания		
Инфекции верхних дыхательных путей	очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей	25,7	очень часто
Назофарингит	часто	Назофарингит	15,8	очень часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения		Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения		
Кашель	очень часто	Кашель	13,5	очень часто
Боль в ротоглотке	часто	Боль в ротоглотке	9,4	часто
Ринорея	часто	Ринорея	4,1	часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Абдоминальная боль	очень часто	Абдоминальная боль	17,5	очень часто
Зубная боль	часто	Зубная боль	5,8	часто
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Общие расстройства и нарушения в месте введения		
Лихорадка	очень часто	Лихорадка	18,1	очень часто
Таблица 9. Нежелательные реакции у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С		Таблица 9. Нежелательные реакции у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С		
Нежелательные реакции	Частота встречаемости	Нежелательные реакции	Количество пациентов, %	Частота встречаемости

Старая редакция		Новая редакция		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Анемия	очень часто	Анемия	30,6	очень часто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Снижение аппетита	очень часто	Снижение аппетита	14,4	очень часто
Нарушения со стороны нервной системы		Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	очень часто	Головная боль	22,2	очень часто
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушения со стороны органа зрения		
Катаракта	часто	Катаракта	2,4	часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения		Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения		
Кашель	очень часто	Кашель	11,8	очень часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Тошнота	очень часто	Тошнота	17,7	очень часто
Диарея	очень часто	Диарея	15,5	очень часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Гипербилирубинемия	очень часто	Гипербилирубинемия	6,4	часто
Поражение печени	часто	Поражение печени	0,7	нечасто
Лекарственное поражение печени	часто	Лекарственное поражение печени	2,1	часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		

Старая редакция		Новая редакция		
Кожный зуд	очень часто	Кожный зуд	12,2	очень часто
Алопеция	очень часто	Алопеция	7,0	часто
Кожная сыпь	часто	Кожная сыпь	7,3	часто
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>		<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>		
Миалгия	очень часто	Миалгия	11,2	очень часто
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		
Повышенная утомляемость	очень часто	Повышенная утомляемость	26,1	очень часто
Лихорадка	очень часто	Лихорадка	25,0	очень часто
Озноб	очень часто	Озноб	11,8	очень часто
Астения	очень часто	Астения	13,2	очень часто
Отек	очень часто	Отек	1,3	часто
Гриппоподобный синдром	очень часто	Гриппоподобный синдром	16,4	очень часто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
Тромбоэмболические осложнения (включая тромбоз портальных вен)	часто	Тромбоэмболические осложнения (включая тромбоз портальных вен)	2,1	часто

Старая редакция	Новая редакция		
	Таблица 10. Нежелательные реакции у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию		
	Нежелательные реакции	Количество пациентов, %	Частота встречаемости
	<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>		
	Тошнота	4,3	часто
	Диарея	3,3	часто
	Абдоминальная боль	3,3	часто
	<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
	Кожная сыпь	7,6	часто
	Дисхромия кожи, включая гиперпигментацию	5,4	часто
	<i>Лабораторные показатели</i>		
	Повышение активности АЛТ	29,3	очень часто
	Повышение активности АСТ	17,4	очень часто
	Увеличение билирубина в крови	17,4	очень часто

Старая редакция	Новая редакция		
	(включая желтушность склер)		
	Возникновение новых или усугубление имеющихся лабораторных показателей функции печени (степени 3 и 4 по шкале СТСАЕ; СТСАЕ=Общая терминология критериев для оценки нежелательных явлений) у пациентов, принимающих препарат Револейд[®], отмечалось в 15,2% и 2,2% случаев по показателю АСТ, в 26,4% и 4,3% случаев по показателю АЛТ, 12,1% и 1,1% случаев по показателю билирубина соответственно. <i>Дети</i> Оценка безопасности приема препарата Револейд[®] у пациентов в возрасте 2-17 лет основывается на результатах неконтролируемого последовательного исследования 37 пациентов: 2 пациентов в возрасте 2-5 лет, 12 пациентов в возрасте 6-11 лет и 23 пациентов в возрасте 12-17 лет. Профиль безопасности приема препарата Револейд[®] у детей соответствовал профилю безопасности для общей популяции. <i>Цитогенетические аномалии</i> В неконтролируемом исследовании у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию, производилась аспирация костного мозга с целью дальнейшего		

Старая редакция		Новая редакция		
Таблица 10. Нежелательные реакции у пациентов с ТАА		цитогенетического анализа. Во всем исследовании у 15 из 153 (10%) пациентов произошла клональная эволюция. Среди 15 пациентов, у которых были отмечены цитогенетические аномалии, у 7 пациентов отмечалась утрата 7-ой хромосомы, в 6 случаях изменения произошли в течение 6,1 месяца. Также у 4 пациентов отмечались хромосомные aberrации неясного генеза, а у 3 была отмечена утрата 13 хромосомы, что считается хорошим прогностическим фактором при апластической анемии. Также у 1 пациента спустя пять лет после терапии было проведено исследование костного мозга, в результате которого была отмечена дисплазия с повышенным содержанием паренхиматозных клеток с потенциальным развитием МДС. В когорте пациентов, принимавших препарат Револейд[®], у 7 пациентов были отмечены цитогенетические аномалии, у 4 из них была отмечена утрата 7-ой хромосомы в течение 6,1 месяца. Остается неясным, произошли ли эти изменения из-за основного заболевания, или причиной тому явилось проведение иммуносупрессивной терапии и/или прием препарата Револейд[®].		
		Таблица 11. Нежелательные реакции у пациентов с рефрактерной ТАА		
Нежелательные реакции	Частота встречаемости	Нежелательные реакции	Количество	Частота

Старая редакция		Новая редакция		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			пациентов, %	встречаемости
Головная боль	очень часто	<i>Нарушения психики</i>		
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		Бессонница	12,0	Очень часто
Катаракта	часто	<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения</i>		Головная боль	20,9	очень часто
Боль в ротоглотке	очень часто	Головокружение	14,0	очень часто
Кашель	очень часто	<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
Ринорея	часто	Катаракта	2,3	часто
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения</i>		
Тошнота	очень часто	Боль в ротоглотке	14,0	очень часто
Диарея	очень часто	Кашель	23,3	очень часто
Абдоминальная боль	очень часто	Ринорея	11,6	очень часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		
Повышение активности трансаминаз	очень часто	Тошнота	32,6	очень часто
Гипербилирубинемия	часто	Диарея	20,9	очень часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		Абдоминальная боль	11,6	очень часто
Кожная сыпь	часто	<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной</i>		Повышение активности трансаминаз	11,6	очень часто

Старая редакция		Новая редакция		
<i>ткани</i>		Гипербилирубинемия	4,7	часто
Артралгия	очень часто	<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Боль в конечностях	очень часто	Кожная сыпь	7,0	часто
Мышечный спазм	очень часто	Экссфолиативный дерматит		часто
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		Многоформная эритема		часто
Повышенная утомляемость	очень часто	<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>		
Головокружение	очень часто	Артралгия	11,6	очень часто
Лихорадка	очень часто	Боль в конечностях	18,6	очень часто
В неконтролируемом открытом исследовании у пациентов с ТАА производилась аспирация костного мозга с целью дальнейшего цитогенетического анализа. Среди 15 пациентов, у которых были отмечены цитогенетические аномалии, у 7 пациентов отмечалась		Мышечный спазм	11,6	очень часто
		<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		
		Повышенная утомляемость	30,2	очень часто
		Лихорадка	14,0	очень часто
		Озноб	12,0	очень часто
		В неконтролируемом открытом исследовании у пациентов с рефрактерной ТАА производилась аспирация костного мозга с целью дальнейшего цитогенетического анализа. У 8 пациентов отмечались новые цитогенетические аномалии, включая 5		

Старая редакция	Новая редакция
утрата 7-ой хромосомы. <i>Пострегистрационные исследования</i> При применении препарата Револейд® в пострегистрационном периоде были зарегистрированы следующие НР. Сведения о них были получены из спонтанных сообщений, а также были зарегистрированы в качестве серьезных нежелательных явлений в реестрах, исследованиях, спонсированных исследователем, клинико-фармакологических исследованиях и поисковых исследованиях при применении по неутвержденным показаниям. Поскольку невозможно оценить частоту встречаемости НР достоверно, так как данные сообщения поступают спонтанно из популяции пациентов неопределенного размера, полученные НР были определены как неизвестные (по частоте встречаемости). <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i> Нарушение окраски кожных покровов* * - обратимое нарушение окраски кожных покровов, включая гиперпигментацию и «желтушность», отмечалось у пациентов, получавших препарат Револейд® в суточной дозе, превышающей 100 мг. В частности, нарушение окраски кожных покровов отмечалось у пациентов, получавших высокие дозы препарата	пациентов, у которых отмечались изменения в 7-ой хромосоме. <i>Пострегистрационные исследования (частота неизвестна)</i> При применении препарата Револейд® в пострегистрационном периоде были зарегистрированы следующие НР. Сведения о них были получены из спонтанных сообщений, а также были зарегистрированы в качестве серьезных нежелательных явлений в реестрах, исследованиях, спонсированных исследователем, клинико-фармакологических исследованиях и поисковых исследованиях при применении по неутвержденным показаниям. Поскольку невозможно оценить частоту встречаемости НР достоверно, так как данные сообщения поступают спонтанно из популяции пациентов неопределенного размера, полученные НР были определены как неизвестные (по частоте встречаемости). <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i> Нарушение окраски кожных покровов* * - обратимое нарушение окраски кожных покровов, включая гиперпигментацию и «желтушность», отмечалось у пациентов, получавших препарат Револейд® в суточной дозе, превышающей 100 мг. В частности, нарушение окраски кожных покровов отмечалось у пациентов, получавших высокие дозы препарата

Старая редакция	Новая редакция
Револейд® по поводу ТАА, а также по незарегистрированному показанию при МДС. <u>Нежелательные реакции, выявленные у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию</u> Дисхромия кожи, включая гиперпигментацию кожи, была единственной нежелательной реакцией, связанной с приемом препарата Револейд®, выявленной у пациентов с ТАА, которым ранее не проводилась программная иммуносупрессивная терапия (5,4%), и не отмеченной в популяции пациентов с рефрактерной ТАА. У пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию, увеличенный показатель билирубина в сыворотке крови отмечался чаще (17,4%), чем в популяции пациентов с рефрактерной ТАА. Возникновение новых или усугубление имеющихся лабораторных показателей функции печени (степени 3 и 4 по шкале СТСАЕ; СТСАЕ=Общая терминология критериев для оценки нежелательных явлений) у пациентов, принимающих препарат Револейд®, отмечалось в 15,2% и 2,2% случаев по показателю АСТ, в 26,4% и 4,3% случаев по показателю АЛТ, 12,1% и 1,1% случаев по показателю билирубина соответственно. <i>Дети</i>	Револейд® по поводу ТАА, а также по незарегистрированному показанию при МДС.

Старая редакция	Новая редакция
Оценка безопасности приема препарата Револейд® у пациентов в возрасте 2-17 лет основывается на результатах неконтролируемого последовательного исследования 37 пациентов: 2 пациентов в возрасте 2-5 лет, 12 пациентов в возрасте 6-11 лет и 23 пациентов в возрасте 12-17 лет. Профиль безопасности приема препарата Револейд® у детей соответствовал профилю безопасности для общей популяции. <i>Цитогенетические аномалии</i> В неконтролируемом исследовании у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию, производилась аспирация костного мозга с целью дальнейшего цитогенетического анализа. Во всем исследовании у 15 из 153 (10%) пациентов произошла клональная эволюция. Среди 15 пациентов, у которых были отмечены цитогенетические аномалии, у 7 пациентов отмечалась утрата 7-ой хромосомы, в 6 случаях изменения произошли в течение 6,1 месяца. Также у 4 пациентов отмечались хромосомные aberrации неясного генеза, а у 3 была отмечена утрата 13 хромосомы, что считается хорошим прогностическим фактором при апластической анемии. Также у 1 пациента спустя пять лет после терапии было проведено исследование костного мозга, в результате которого была отмечена дисплазия с	

Старая редакция	Новая редакция
повышенным содержанием паренхиматозных клеток с потенциальным развитием МДС. В когорте пациентов, принимавших препарат Револейд[®], у 7 пациентов были отмечены цитогенетические аномалии, у 4 из них была отмечена утрата 7-ой хромосомы в течение 6,1 месяца. Остается неясным, произошли ли эти изменения из-за основного заболевания, или причиной тому явилось проведение иммуносупрессивной терапии и/или прием препарата Револейд[®].	
<u>Описание отдельных нежелательных реакций</u>	<u>Описание отдельных нежелательных реакций</u>
<i>Тромботические/тромбоэмболические осложнения</i>	<i>Тромботические/тромбоэмболические осложнения</i>
В 3 контролируемых и 2 неконтролируемых клинических исследованиях среди взрослых пациентов с хронической ИТП, получавших элтромбопаг (n = 446), у 17 пациентов было выявлено в общей сложности 19 тромботических/тромбоэмболических осложнений, которые включали в себя (в порядке убывания) тромбоз глубоких вен (n = 6), легочная эмболия (n = 6), острый инфаркт миокарда (n = 2), церебральный инфаркт (n = 2), эмболия (n = 1).	В 3 контролируемых и 2 неконтролируемых клинических исследованиях среди взрослых пациентов с хронической ИТП, получавших элтромбопаг (n = 446), у 17 пациентов было выявлено в общей сложности 19 тромботических/тромбоэмболических осложнений, которые включали в себя (в порядке убывания) тромбоз глубоких вен (n = 6), легочная эмболия (n = 6), острый инфаркт миокарда (n = 2), церебральный инфаркт (n = 2), эмболия (n = 1).
В плацебо-контролируемом исследовании (n = 288, популяция для оценки безопасности) спустя 2 недели после проведенной терапии при подготовке к инвазивным процедурам у 6 из 143 (4%) взрослых	В плацебо-контролируемом исследовании (n = 288, популяция для оценки безопасности) спустя 2 недели после проведенной терапии при подготовке к инвазивным процедурам у 6 из 143 (4%) взрослых

Старая редакция	Новая редакция
пациентов с хроническим заболеванием печени, получавших элтромбопаг, были отмечены 7 тромботических/тромбоэмболических осложнений портальной венозной системы и 2 из 145 (1%) пациентов в группе плацебо сообщили о 3 тромботических/тромбоэмболических осложнениях. У пяти из 6 пациентов, получавших элтромбопаг, были отмечены тромботические/тромбоэмболические осложнения при уровне тромбоцитов > 200 000/мкл. Специфических факторов риска у пациентов с возникшими в ходе терапии тромботическими/тромбоэмболическими осложнениями, за исключением количества тромбоцитов $\geq 200\ 000/\text{мкл}$, выявлено не было. <i>Развитие тромбоцитопении после прекращения лечения</i> В 3 контролируемых исследованиях у пациентов с ИТП наблюдалось кратковременное снижение количества тромбоцитов до значений ниже исходных у 8% пациентов, принимавших элтромбопаг, и у 8% пациентов группы плацебо. <i>Цитогенетические аномалии</i> В несравнительном открытом исследовании у пациентов с ТАА определяли наличие цитогенетических отклонений в аспирационных биоптатах костного мозга. У 8 (19%) пациентов	пациентов с хроническим заболеванием печени, получавших элтромбопаг, были отмечены 7 тромботических/тромбоэмболических осложнений портальной венозной системы и 2 из 145 (1%) пациентов в группе плацебо сообщили о 3 тромботических/тромбоэмболических осложнениях. У пяти из 6 пациентов, получавших элтромбопаг, были отмечены тромботические/тромбоэмболические осложнения при уровне тромбоцитов > 200 000/мкл. Специфических факторов риска у пациентов с возникшими в ходе терапии тромботическими/тромбоэмболическими осложнениями, за исключением количества тромбоцитов $\geq 200\ 000/\text{мкл}$, выявлено не было. <i>Развитие тромбоцитопении после прекращения лечения</i> В 3 контролируемых исследованиях у пациентов с ИТП наблюдалось кратковременное снижение количества тромбоцитов до значений ниже исходных у 8% пациентов, принимавших элтромбопаг, и у 8% пациентов группы плацебо. <i>Цитогенетические аномалии</i> В несравнительном открытом исследовании у пациентов с ТАА определяли наличие цитогенетических отклонений в аспирационных биоптатах костного мозга. У 8 (19%) пациентов

Старая редакция	Новая редакция
были впервые обнаружены цитогенетические аномалии, из них у 5 пациентов были изменения в 7-й хромосоме. В двух исследованиях (ELT116826 и ELT116643) цитогенетические аномалии были обнаружены у 4 из 28 (14%) и у 4 из 62 (6%) пациентов в каждом исследовании. <i>Гематологические злокачественные новообразования</i> В несравнительном открытом исследовании у трех (7%) пациентов с ТАА был диагностирован миелодиспластический синдром после прохождения курса лечения элтромбопагом. В двух исследованиях (ELT116826 и ELT116643) у 1 из 28 (4%) и у 1 из 62 (2%) пациентов был диагностирован миелодиспластический синдром (МДС) или острый миелоидный лейкоз в каждом исследовании. <i>Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</i>	были впервые обнаружены цитогенетические аномалии, из них у 5 пациентов были изменения в 7-й хромосоме. В двух исследованиях (ELT116826 и ELT116643) цитогенетические аномалии были обнаружены у 4 из 28 (14%) и у 4 из 62 (6%) пациентов в каждом исследовании. <i>Гематологические злокачественные новообразования</i> В несравнительном открытом исследовании у трех (7%) пациентов с ТАА был диагностирован миелодиспластический синдром после прохождения курса лечения элтромбопагом. В двух исследованиях (ELT116826 и ELT116643) у 1 из 28 (4%) и у 1 из 62 (2%) пациентов был диагностирован миелодиспластический синдром (МДС) или острый миелоидный лейкоз в каждом исследовании. <i>Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</i>



Абрамова Ю.В.
 Менеджер по регуляторным проектам
 ООО «Новартис Фарма»