ЛП-№(004248)-(РГ-RU) от 11.01.2024
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Элтромакт, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Элтромакт, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Элтромакт, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Элтромакт, 75 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: элтромбопаг.

Элтромакт, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 12,5 мг элтромбопага (в виде холина).

Элтромакт, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг элтромбопага (в виде холина).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат желтый (для дозировки 25 мг) (см. раздел 4.4).

Элтромакт, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг элтромбопага (в виде холина).

Элтромакт, 75 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 75 мг элтромбопага (в виде холина).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Элтромакт, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета.

Элтромакт, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтовато-розового цвета.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Элтромакт, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета.

Элтромакт, 75 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Элтромакт применяется для лечения взрослых, подростков и детей в возрасте 3 лет и старше.

- Лечения пациентов в возрасте 3 лет и старше с иммунной тромбоцитопенией (ИТП), длящейся 6 и более месяцев с момента постановки диагноза, у которых отмечался недостаточный ответ на предшествующую терапию (например, глюкокортикостероидами, иммуноглобулинами) с целью уменьшения риска кровотечений;
- Лечение пациентов в возрасте 18 лет и старше с хроническим вирусным гепатитом С с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей препараты интерферона;
- Лечение пациентов в возрасте 3 лет и старше с тяжелой апластической анемией (ТАА) в составе терапии первой линии в комбинации со стандартной иммуносупрессивной терапией;
- Лечение пациентов в возрасте 18 лет и старше с ТАА, у которых не был достигнут достаточный ответ на иммуносупрессивную терапию.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Режим дозирования подбирают индивидуально на основании количества тромбоцитов.

Пациенты с хронической иммунной тромбоцитопенией (ИМТ)

Для достижения и поддержания количества тромбоцитов ≥ 50 000/мкл применяют минимальную эффективную дозу препарата Элтромакт. Подбор дозы проводят, основываясь на изменении количества тромбоцитов. Препарат Элтромакт не предназначен для нормализации количества тромбоцитов. В клинических исследованиях повышение количества тромбоцитов наблюдалось, как правило, в течение 1-2 недель после начала терапии элтромбопагом, снижение происходило в течение 1-2 недели после ее прекращения.

Первоначальный режим дозирования

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Взрослые и дети в возрасте 6-17 лет

Рекомендованная начальная доза препарата Элтромакт составляет 50 мг 1 раз в сутки.

У представителей азиатской расы (таких как китайцы, японцы, корейцы, тайцы и жители Тайваня) лечение препаратом Элтромакт следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки.

Дети в возрасте 3-5 лет

Начальная доза препарата у пациентов данной категории составляет 25 мг 1 раз в сутки. У пациентов азиатской расы (таких, как китайцы, японцы, корейцы, тайцы и жители Тайваня) в возрасте 3-5 лет начинать терапию препаратом следует с дозы 25 мг 1 раз в сутки.

Мониторинг и коррекция дозы

Взрослые и дети старше 3 лет

После начала терапии следует корректировать дозу препарата для поддержания количества тромбоцитов на уровне ≥ 50 000/мкл для уменьшения риска кровотечения. Не следует превышать дозу 75 мг в сутки.

На протяжении всего курса терапии препаратом необходимо регулярно контролировать клинические гематологические показатели и показатели функции печени. Дозу препарата корректируют в зависимости от количества тромбоцитов в соответствии с Таблицей 1.

Во время терапии препаратом Элтромакт необходимо проводить полный анализ крови еженедельно, включая определение количества тромбоцитов и мазок периферической крови, до стабилизации количества тромбоцитов на уровне ≥ 50 000/мкл в течение по крайней мере 4 недель. После стабилизации количества тромбоцитов полный анализ крови, включая определение количества тромбоцитов и мазки периферической крови, необходимо проводить ежемесячно.

Таблица 1. Коррекция дозы препарата Элтромакт 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/сут*
≥ 50 000/мкл - ≤ 150 000/мкл	Продолжить терапию препаратом в наименьшей суточной дозе и/или одновременную медикаментозную терапию ИТП для поддержания количества тромбоцитов, позволяющего предотвратить кровотечение или уменьшить его интенсивность
> 150 000/мкл - ≤ 250 000/мкл	Уменьшить суточную дозу на 25 мг. Через 2 недели оценить эффект от коррекции дозы и принять решение о дальнейшей коррекции дозы**
> 250 000/мкл	Отменить терапию препаратом; увеличить частоту

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	определения количества тромбоцитов до 2 раз в неделю. При количестве тромбоцитов ≤ 100 000/мкл, возобновить терапию в суточной дозе, уменьшенной на 25 мг

* Для пациентов, получающих препарат в дозе 25 мг 1 раз через день, дозу увеличивают до 25 мг 1 раз в сутки.

** Для пациентов, получающих препарат в дозе 25 мг 1 раз в сутки, следует рассмотреть возможность приема препарата в дозе 25 мг 1 раз через сутки.

Терапию препаратом можно сочетать с иным медикаментозным лечением ИТП. При медицинской необходимости во время терапии препаратом Элтромакт следует корректировать режим дозирования одновременно применяемых препаратов, чтобы избежать чрезмерного увеличения количества тромбоцитов.

Как при повышении, так и при снижении дозы коррекцию проводят с «шагом» 25 мг/сут. Некоторым пациентам может потребоваться комбинация таблеток препарата с разной дозировкой в разные дни лечения или менее частое применение.

После любой коррекции дозы препарата количество тромбоцитов следует контролировать, по крайней мере, еженедельно на протяжении 2-3 недель. Спустя по меньшей мере 2 недели следует оценить эффект коррекции дозы на количество тромбоцитов для принятия решения о необходимости дальнейшего изменения дозы.

У пациентов с циррозом печени (нарушением функции печени) повышать дозу следует не ранее чем через 3 недели после начала терапии (см. раздел 4.4).

Отмена препарата у взрослых и детей старше 3 лет

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

Следует периодически оценивать клиническое состояние пациента. Решение о необходимости продолжения терапии принимает лечащий врач в индивидуальном порядке.

У пациентов без спленэктомии в анамнезе следует принимать во внимание возможность проведения данного оперативного вмешательства. После отмены терапии возможно повторное развитие тромбоцитопении.

Пациенты с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС), сопровождающимся тромдоцитопенией

Перед применением препарата Элтромакт одновременно с противовирусной медикаментозной терапией необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению вышеуказанных лекарственных препаратов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Целью применения препарата на фоне антивирусной терапии является поддержание количества тромбоцитов, позволяющее предотвратить риск развития геморрагических осложнений, как правило, около 50 000-75 000/мкл. Следует избегать увеличения количества тромбоцитов > 75 000/мкл.

Для поддержания и достижения необходимого количества тромбоцитов применяют минимальную эффективную дозу препарата, необходимую для начала и оптимизации противовирусной терапии. Подбор дозы основан на изменении количества тромбоцитов. Препарат Элтромакт не предназначен для нормализации количества тромбоцитов. В клинических исследованиях повышение количества тромбоцитов наблюдалось, как правило, в течение 1 недели после начала терапии препаратом.

Первоначальный режим дозирования

Взрослые

Начальная доза препарата Элтромакт составляет 25 мг 1 раз в сутки. У пациентов азиатской расы (таких как китайцы, японцы, корейцы, тайцы и жители Тайваня) лечение препаратом Элтромакт следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки.

Мониторинг и коррекция дозы

Дозу препарата Элтромакт увеличивают с «шагом» 25 мг/сут каждые 2 недели до достижения количества тромбоцитов, оптимального для начала противовирусной терапии и в соответствии с Таблицей 2. Перед началом противовирусной терапии необходимо контролировать количество тромбоцитов еженедельно. В момент начала противовирусной терапии количество тромбоцитов может резко уменьшаться, при этом следует избегать немедленной коррекции дозы препарата Элтромакт.

Во время противовирусной терапии необходимо корректировать дозу препарата Элтромакт таким образом, чтобы избежать снижения дозы пэгинтерферона в связи с возможным уменьшением количества тромбоцитов, что может увеличивать риск кровотечения. Количество тромбоцитов следует контролировать еженедельно до достижения стабилизации их количества (как правило около 50 000-75 000/мкл). В дальнейшем следует ежемесячно контролировать показатели общеклинического анализа крови, включая определение количества тромбоцитов и мазок периферической крови. В случае, если количество тромбоцитов превышает целевое, следует рассмотреть возможность уменьшения суточной дозы препарата на 25 мг. Оценить эффект данной и любой последующей коррекции дозы следует через 2 недели.

Не следует превышать дозу 100 мг/сут. Рекомендованная доза пэгинтерферона или рибавирина представлена в инструкции по медицинскому применению указанных препаратов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Таблица 2. Коррекция дозы препарата Элтромакт 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, но не выше 100 мг в сутки
≥ 200 000/мкл - ≤ 400 000/мкл	Уменьшить суточную дозу на 25 мг. Спустя 2 недели оценить эффект от коррекции дозы и принять решение о дальнейшей коррекции дозы*
> 400 000/мкл	Прекратить прием препарата Элтромакт; увеличить частоту определения количества тромбоцитов до 2 раз в неделю. При количестве тромбоцитов < 150 000/мкл, возобновить терапию в сниженной суточной дозе

* Для пациентов, получающих препарат в дозе 25 мг 1 раз в сутки, следует рассмотреть вопрос о применении препарата в дозе 25 мг 1 раз через сутки.

Отмена препарата

У пациентов с ВГС генотипа 1/4/6, независимо от решения о продолжении терапии интерферонами, следует рассмотреть отмену препарата Элтромакт в случае, если эффект от лечения противовирусными препаратами не достигнут на 12-ой неделе. Следует отменить терапию препаратом в случае, если после двух недель применения в суточной дозе 100 мг не достигнуто целевое количество тромбоцитов, необходимое для начала противовирусной терапии.

Следует прекратить лечение препаратом Элтромакт, если после 24-недельной терапии обнаружена РНК ВГС. После отмены противовирусной терапии следует прекратить применение препарата Элтромакт при отсутствии иных показаний для его применения. Следует прекратить применение препарата Элтромакт в случае чрезмерного увеличения количества тромбоцитов, как описано в Таблице 2, или при клинически значимых отклонениях функциональных проб печени от нормы (см. раздел 4.4).

Первая линия терапии ТАА

Терапию препаратом Элтромакт следует назначать одновременно со стандартной иммуносупрессивной терапией. Не допустимо превышение начальной дозы препарата Элтромакт.

Первоначальный режим дозирования

Взрослые и дети старше 12 лет

Рекомендуемая начальная доза препарата Элтромакт составляет 150 мг 1 раз в сутки в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

течение 6 месяцев. У взрослых и детей в возрасте 12-17 лет азиатской расы (таких как китайцы, японцы, корейцы, тайцы и жители Тайваня) лечение препаратом Элтромакт следует начинать с дозы 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 месяцев.

Дети в возрасте 6-11 лет

Рекомендуемая начальная доза препарата Элтромакт составляет 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 месяцев. У детей в возрасте 6-11 лет азиатской расы (таких как китайцы, японцы, корейцы, тайцы и жители Тайваня) лечение препаратом следует начинать с дозы 75 мг 1 раз в 2 дня в течение 6 месяцев.

Дети в возрасте 3-5 лет

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 2,5 мг/кг 1 раз в сутки в течение 6 месяцев. У детей в возрасте 3-5 лет азиатской расы (таких как китайцы, японцы, корейцы, тайцы и жители Тайваня) лечение препаратом следует начинать с дозы 1,25 мг/кг 1 раз в сутки в течение 6 месяцев в случае если масса тела пациента составляет ≥ 20 кг. В случае если масса тела пациента составляет от 10 до 20 кг следует начинать терапию препаратом Элтромакт с дозы 25 мг 1 раз в двое суток в течение 6 месяцев.

Если не удается достигнуть корректной дозы, терапию препаратом Элтромакт следует начинать с минимально возможной дозы.

Таблица 3. Коррекция дозы стандартной иммуносупрессивной терапии в случае совместной терапии с препаратом Элтромакт

Иммуносупрессивная терапия	Коррекция дозы
Иммуноглобулин антитимоцитарный (лошадиный)	40 мг/кг/сут, исходя из фактической массы тела, внутривенно с 1-го по 4-ый день в течение 6 месяцев.
Циклоспорин (терапевтическая доза в течение 6 месяцев, с 1 дня до 6-го месяца, с поправкой на достижение целевой терапевтической дозы 200-400 мкг/л*	Взрослые и дети старше 12 лет: 3 мг/кг, исходя из фактической массы тела, внутрь каждые 12 часов (общая суточная доза составляет 6 мг/кг/сут) в течение 6 месяцев, начиная с 1-ого дня. Пациенты старше 20 лет с индексом массы тела (ИМТ) > 35 или пациенты в возрасте 12-20 лет с ИМТ > 95-го процентиля: 3 мг/кг, исходя из скорректированной массы тела**, внутрь каждые 12 часов (общая суточная доза составляет 6 мг/кг/сут) в течение 6 месяцев, начиная с 1-го дня. Дети в возрасте 3-11 лет: 6 мг/кг, исходя из фактической массы тела, внутрь каждые 12 часов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	(общая суточная доза составляет 12 мг/кг/сут) в течение 6 месяцев, начиная с 1-го дня. Пациенты с ИМТ > 95 процентиля: 6 мг/кг, исходя из скорректированной массы тела*, внутрь каждые 12 часов (общая суточная доза составляет 12 мг/кг/сут) в течение 6 месяцев, начиная с 1-го дня.
Циклоспорин (поддерживающая доза, с 6 по 24 месяцы терапии)	Для пациентов, которые достигают гематологического ответа в течение 6 месяцев: 2 мг/кг/сут назначают внутрь в фиксированной дозе на дополнительные 18 месяцев.

* Может потребоваться коррекция дозы циклоспорина для достижения целевых уровней в случае применения циклоспорина совместно с другими препаратами; рекомендуется руководствоваться соответствующей инструкцией по медицинскому применению для циклоспорина.

** Рассчитывается как среднее значение между идеальной массой тела и фактической массой тела.

Мониторинг и коррекция дозы препарата Элтромакт

Анализ гематологических показателей и исследования функции печени должны проводиться регулярно на протяжении всего курса терапии препаратом Элтромакт; коррекцию дозы препарата следует проводить на основании количества тромбоцитов, как указано в Таблице 4.

Таблица 4. Коррекция дозы препарата Элтромакт в терапии первой линии ТАА

Количество тромбоцитов	Коррекция дозы или ответ
> 200 000/мкл - ≤ 400 000/мкл	Снижать суточную дозу на 25 мг каждые 2 недели до минимально возможной дозы, при которой количество тромбоцитов ≥ 50 000/мкл. У детей в возрасте 3-12 лет, принимавших препарат Элтромакт в дозе 25 мг 1 раз в сутки, следует рассмотреть возможность приема препарата в дозе 25 мг через день.
> 400 000/мкл	Прекратить прием препарата Элтромакт на 1 неделю. При количестве тромбоцитов < 200 000/мкл возобновить прием препарата Элтромакт в дозе, сниженной на 25 мг (у детей в возрасте 3-12 лет, принимавших препарат Элтромакт в дозе 25 мг 1 раз в сутки, следует рассмотреть

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	возможность приема препарата в дозе 25 мг через день).

В Таблице 5 приведены рекомендации по коррекции дозы препарата Элтромакт в случае нарушений функции печени и тромбозов/эмболии.

Таблица 5. Рекомендуемая коррекция дозы препарата Элтромакт при нарушениях функции печени и тромбозах/эмболии

Реакция	Рекомендации
Нарушения функции печени	Увеличение верхней границы нормы (ВГН) активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 6 раз: прекратить прием препарата Элтромакт. При активности АЛТ < 5 от ВГН возобновить прием препарата в первоначальной дозе. Увеличение ВГН активности АЛТ в 6 раз после возобновления приема препарата (и несвязанное с другими возможными факторами, такими как сывороточная болезнь, сепсис или прием азоловых противогрибковых препаратов): контроль уровня АЛТ каждые 3-4 дня. Если активность АЛТ > 6 при повторных анализах крови: прекратить прием препарата Элтромакт. При активности АЛТ < 5 от ВГН возобновить прием препарата в дозе, сниженной на 25 мг от предыдущей дозы. Если активность АЛТ вновь > 6 при приеме препарата Элтромакт в сниженной дозе: снижать дозу препарата Элтромакт на 25 мг пока уровень АЛТ не снизится до 5 ВГН. Данных о возможных коррекциях дозы у детей из-за нарушения функции печени не существует. Коррекцию дозы следует обсуждать на основании клинической оценки
Тромбоз/эмболия	При тромбозе глубоких вен, легочной эмболии, транзиторной ишемической атаке или инсульте, инфаркте миокарда в любое время на фоне терапии препаратом Элтромакт: прекратить прием препарата Элтромакт, но продолжить прием иммуносупрессивных препаратов (Иммуноглобулин антитимоцитарный (лошадиный) и циклоспорин). Если при тромбозе количество тромбоцитов > 50 000/мкл, рекомендуется либо назначение терапии эноксапарином или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	другим антикоагулянтом до тех пор, пока количество тромбоцитов не достигнет уровня < 20 000/мкл, либо стандартный курс антикоагулянтной терапии в течение 3-6 месяцев.

Отмена препарата

Общая продолжительность приема препарата Элтромакт составляет 6 месяцев. Чрезмерное увеличение количества тромбоцитов (см. Таблицу 4) и развитие нежелательных явлений, указанных в Таблице 5, также требуют прекращения приема препарата Элтромакт.

Патенты с рефрактерной ТАА

Первоначальный режим дозирования

Взрослые

Начальная доза препарата Элтромакт составляет 50 мг 1 раз в сутки. У пациентов азиатской расы (таких как, китайцы, японцы, корейцы, тайцы и жители Тайваня) лечение препаратом Элтромакт следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки.

Мониторинг и коррекция дозы

Для достижения гематологического ответа требуется коррекция дозы, как правило, до 150 мг, для чего может потребоваться до 16 недель с момента начала лечения препаратом. Дозу препарата Элтромакт следует увеличивать с шагом 50 мг каждые 2 недели, до дозы, необходимой для достижения целевого количества тромбоцитов ≥ 50 000/мкл. У пациентов, принимающих препарат в дозе 25 мг 1 раз в сутки, следует увеличить суточную дозу до 50 мг перед дальнейшим повышением дозы на 50 мг. Не следует превышать дозу 150 мг в сутки. Следует регулярно контролировать клинические гематологические показатели и «печеночные» тесты на всем протяжении терапии и корректировать дозу препарата Элтромакт на основании количества тромбоцитов в соответствии с Таблицей 6.

Таблица 6. Коррекция дозы препарата Элтромакт для пациентов с ТАА

Количество тромбоцитов	Коррекция дозы или ответ
< 50 000/мкл в течение по крайней мере 2 недель терапии	Повысить суточную дозу на 50 мг, но не выше 150 мг в сутки. У пациентов азиатской расы или пациентов с нарушением функции печени, принимающих препарат в дозе 25 мг 1 раз в сутки, следует увеличить суточную дозу до 50 мг перед дальнейшим повышением дозы на 50 мг.
≥ 200 000/мкл - ≤ 400 000/мкл в любое время	Снизить суточную дозу на 50 мг. Спустя 2 недели оценить эффект от коррекции дозы и принять

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	решение о дальнейшей коррекции дозы.
> 400 000/мкл	Прекратить прием препарата Элтромакт не менее чем на 1 неделю. При количестве тромбоцитов ≤ 150 000/мкл возобновить лечение в суточной дозе, сниженной на 50 мг.
> 400 000/мкл спустя 2 недели терапии препаратом Элтромакт в сниженной суточной дозе	Прекратить прием препарата Элтромакт

Постепенное снижение дозы у пациентов с трехлинейным ответом на терапию (лейкоциты, эритроциты и тромбоциты)

После достижения количества тромбоцитов > 50 000/мкл, концентрации гемоглобина > 10 г/дл без трансфузий эритроцитной массы и абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) > 1×10^9/л, стабильно сохраняющихся на протяжении не менее 8 недель, дозу препарата Элтромакт следует снизить на 50 %. При стабильно сохраняющихся вышеуказанных показателях через 8 недель после снижения дозы следует прекратить лечение препаратом с регулярным контролем показателей анализа крови. В случае уменьшения количества тромбоцитов < 30 000/мкл, снижения концентрации гемоглобина < 9 г/дл или при АЧН < $0,5 \times 10^9$/л возможно возобновление лечения препаратом в прежней эффективной дозе.

Отмена препарата

В случае отсутствия гематологического ответа после 16 недель лечения терапию препаратом Элтромакт следует отменить. Необходимо рассмотреть возможность отмены терапии препаратом Элтромакт в случае появления новых цитогенетических отклонений (см. раздел 4.8). Также отмена терапии препаратом Элтромакт требуется в случае чрезмерного ответа со стороны количества тромбоцитов (как указано в Таблице 6) или важных отклонений результатов «печеночных» тестов (см. раздел 4.4).

Особая группа пациентов

Дети в возрасте до 18 лет

Безопасность и эффективность препарата Элтромакт у детей с ИТП в возрасте до 1 года, с ВГС, с рефрактерной ТАА и у детей с ТАА младше двух лет, которым ранее не проводилась программная иммуносупрессивная терапия, не установлены.

Особые группы пациентов (для всех показаний)

Пациенты пожилого возраста

Имеются ограниченные данные по применению препарата Элтромакт у пациентов в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

возрасте 65 лет и старше. В клинических исследованиях не отмечено клинически значимых различий безопасности элтромбопага у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами. Другие клинические данные также указывают на отсутствие различий в ответах на лечение у пожилых пациентов и пациентов более молодого возраста, однако нельзя исключить повышенную чувствительность к препарату у отдельных пациентов пожилого возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется. Однако в связи с ограниченным опытом применения в клинической практике у пациентов с нарушением функции почек препарат Элтромакт следует применять с осторожностью и на фоне тщательного мониторинга, например, контроля концентрации креатинина в сыворотке крови и показателей анализов мочи.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с ИТП и нарушением функции печени (≥ 5 баллов по шкале Чайлд-Пью), препарат Элтромакт следует применять с осторожностью на фоне тщательного контроля состояния (см. раздел 4.4). При необходимости терапии препаратом Элтромакт у пациента с ИТП и нарушением функции печени лечение начинают в дозе 25 мг/сут.

Увеличивать дозу препарата у пациентов с нарушениями функции печени следует не ранее чем через 3 недели после начала терапии.

У пациентов с хроническим ВГС и нарушением функции печени, а также у пациентов с рефрактерной ТАА и нарушением функции печени препарат следует применять в дозе 25 мг 1 раз в сутки.

В клиническое исследование у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию, не были включены пациенты с исходной активностью АСТ/АЛТ, превышающей в 5 раз ВГН. Начальная доза элтромбопага у пациентов с ТАА и печеночной недостаточностью в первой линии терапии должна определяться по мере необходимости на основании клинической оценки, переносимости препарата и тщательного мониторинга функции печени.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Элтромакт следует принимать по крайней мере за 2 часа до или через 4 часа после приема таких продуктов как антациды, молочные продукты или минеральные добавки, содержащие поливалентные катионы (например, катионы алюминия, кальция, железа, магния, селена и цинка) (см. разделы 4.5. и 5.1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Таблетки препарата можно принимать с пищей, содержащей небольшое количество кальция (< 50 мг) или предпочтительно не содержащей кальций.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к элтромбопагу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- миелодиспластический синдром (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности у данной категории пациентов) (см. раздел 4.4);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- нарушением функции почек, печени,
- наличие факторов риска тромбоэмболии (например, дефицит V фактора Лейдена, антитромбина III, антифосфолипидный синдром),
- одновременное применение с противовирусными препаратами прямого действия, разрешенными для лечения хронического гепатита С (ингибиторы протеазы вируса гепатита С, нуклеозидные ингибиторы полимеразы, ненуклеозидные ингибиторы полимеразы, NS5A ингибиторы).

Препарат Элтромакт не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции печени ≥ 5 баллов по шкале Чайлд-Пью, если ожидаемая польза не превышает риск тромбоза воротной вены. В случае, если лечение целесообразно, следует проявлять осторожность при применении препарата Элтромакт у пациентов с нарушением функции печени.

Особые указания

При применении элтромбопага в сочетании с терапией интерфероном существует повышенный риск развития нежелательных реакций, включая потенциально летальную декомпенсацию функции печени и тромбоэмболические осложнения у пациентов с хроническим ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией и прогрессирующим хроническим поражением печени, что определяется низкими уровнями альбумина ≤ 35 г/л или баллом ≥ 10 по шкале MELD (модель конечной стадии заболевания печени). Кроме того, преимущества терапии, обеспечивающей устойчивый вирусологический ответ по сравнению с плацебо, были незначительными у данных пациентов (в особенности у пациентов с исходным альбумином ≤ 35 г/л) по сравнению с группой в целом. Терапия элтромбопагом у таких пациентов должна быть начата только специалистами, имеющими опыт в терапии прогрессирующего ВГС, и только тогда, когда риски тромбоцитопении или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

отказ от проводимой противовирусной терапии требуют вмешательства. Если проведение терапии клинически оправдано, необходим тщательный мониторинг таких пациентов.

Гепатотоксичность

Применение элтромбопага может вызвать отклонения от нормы лабораторных показателей функции печени, тяжелые гепатоксические явления и поражение печени с возможным летальным исходом. В клинических исследованиях у пациентов (как взрослых, так и детей) с хронической ИТП отмечено повышение активности сывороточных АЛТ, АСТ и концентрации непрямого билирубина. Эти реакции носили по большей части легкий (1-2 степени) и обратимый характер без клинически значимых симптомов, которые бы свидетельствовали о нарушении функции печени.

В трех плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых с хронической ИТП у 1 пациента в группе плацебо и у 1 пациента в группе, получавшей лечение элтромбопагом, наблюдалось нарушение функции печени 4 степени тяжести. По данным двух плацебо-контролируемых исследований у пациентов возрасте от 1 года до 17 лет с хронической ИТП нежелательные реакции в виде повышения активности АЛТ, в 3 раза превышающие верхний предел нормы, были отмечены у 4,7 % и 0 % пациентов, получавших лечение элтромбопагом и плацебо, соответственно.

По данным 2-х плацебо-контролируемых исследований нежелательные реакции в виде повышения активности АЛТ у пациентов с ИТП были отмечены у 5,7 % и 4,0 % пациентов, получавших лечение элтромбопагом и плацебо соответственно.

В 2-х контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ВГС были зарегистрированы случаи ≥ 3-кратного увеличения активности АЛТ или АСТ выше верхней границы нормы у 34 % и 38 % пациентов в группе элтромбопага и в группе плацебо соответственно.

Применение элтромбопага одновременно с комбинацией пэгинтерферона и рибавирина было косвенно связанно с гипербилирубинемией. Зарегистрированы случаи ≥ 1,5-кратного увеличения концентрации общего билирубина выше значения ВГН в 76 % и 50 % в группе элтромбопага и в группе плацебо соответственно.

В открытом неконтролируемом исследовании пациентов с ТАА, которым не проводилась ранее программная иммуносупрессивная терапия, при применении элтромбопага совместно с лошадиным антитимоцитарным иммуноглобулином и цисклоспорином, отмечалось > 3-кратное увеличение показателей АЛТ и АСТ и > 1,5-кратное увеличение общего билирубина у 46,8 % пациентов (29 из 62). Ни один из указанных случаев увеличения показателей АЛТ, АСТ и общего билирубина не привел к отмене терапии.

При применении в монотерапии у пациентов с рефрактерной ТАА II фазы > 3-кратное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

увеличение показателей АЛТ и АСТ одновременно с > 1,5-кратным увеличением общего (непрямого) билирубина было отмечено у 5 % пациентов. Общий билирубин был увеличен в > 1,5 раза у 14 % пациентов.

Элтромбопаг ингибирует гены UGT1A1 и OATP1B1, которые могут способствовать развитию непрямой гипербилирубинемии.

У пациентов с ИТП, ВГС и рефрактерной ТАА сывороточную активность АЛТ, АСТ и концентрацию билирубина необходимо измерить до начала лечения элтромбопагом, затем контролировать каждые 2 недели во время подбора дозы, а также ежемесячно после достижения стабильной дозы.

Повторное исследование после выявления отклонения показателей функции печени от нормы проводят в течение 3-5 дней. Если сывороточная концентрация общего билирубина увеличена, следует определить концентрацию его отдельных фракций. В случае подтверждения отклонения от нормы контроль продолжают до разрешения данного явления, его стабилизации либо возвращения показателей к исходному уровню. Лечение элтромбопагом прекращают в случае ≥ 3-кратного превышения активности АЛТ ВГН у пациентов с нормальной функцией печени или ≥ 3-кратном увеличении относительно исходного уровня (или > 5-кратного увеличения ВГН, в зависимости от того, какой показатель ниже) у пациентов с повышенной активностью АЛТ до начала лечения и следующих признаков:

- прогрессирование нарушения, либо
- сохранение нарушения на протяжении ≥ 4 недель, либо
- его сочетание с повышением концентрации прямого билирубина, либо
- его сочетание с клиническими симптомами поражения печени или признаками декомпенсации функции печени.

В случае принятия решения о назначении препарата Элтромакт в первой линии терапии ТАА следует провести анализ показателей АЛТ, АСТ и билирубина до начала лечения. В случае повышения показателей АЛТ на протяжении терапии следует корректировать дозы препарата Элтромакт согласно рекомендациям, указанным в Таблице 5.

У пациентов с заболеваниями печени элтромбопаг следует применять с осторожностью. Лечение пациентов с ИТП и рефрактерной ТАА на фоне имеющихся нарушений функции печени следует начинать с минимальной стартовой дозы.

Тяжелые поражения печени

В клинических исследованиях были отмечены отдельные случаи тяжелого поражения печени. Повышение лабораторных показателей печени во всех случаях разрешалось после перерыва или отмены терапии элтромбопагом. В клинических исследованиях у пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

с ТАА, которым не проводилось программная иммуносупрессивная терапия, и у пациентов с рефрактерной ТАА случаев развития тяжелого поражения печени выявлено не было, однако число пациентов с данным показанием было ограничено. Учитывая применение при ТАА максимальной допустимой дозы препарата (150 мг/сут) и характер реакции, необходимо учитывать возможность развития поражения печени, индуцированного приемом препарата.

Декомпенсация функции печени (применение с интерферонами)

Декомпенсация функции печени у пациентов с хроническим гепатитом С: необходим мониторинг пациентов с низким уровнем альбумина (≤ 3,5 г/л) или баллом ≥ 10 по шкале MELD.

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, показатели, свидетельствующие о декомпенсации функции печени (асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен, спонтанный бактериальный перитонит), чаще отмечались в группе элтромбопага (11 %), чем в группе плацебо (6 %). У пациентов с исходно низкой концентрацией альбумина (≤ 35 г/л или баллом ≥ 10 по шкале MELD) риск декомпенсации функции печени был в 3 раза выше, а также было отмечено увеличение риска нежелательных реакций с летальным исходом по сравнению с пациентами с менее выраженным поражением печени. Кроме того, преимущества терапии, обеспечивающей устойчивый вирусологический ответ по сравнению с плацебо, были незначительными у данных пациентов (в особенности у пациентов с исходным альбумином ≤ 35 г/л) по сравнению с группой в целом. Элтромбопаг следует назначать таким пациентам только после тщательной оценки ожидаемого эффекта от терапии по сравнению с возможными рисками.

Следует тщательно наблюдать пациентов с такими данными на наличие признаков и симптомов декомпенсации функции печени.

Для получения информации о критериях отмены используйте инструкцию по применению соответствующих препаратов интерферона. Прием препарата Элтромакт следует прекратить в случае отмены противовирусной терапии в связи с декомпенсацией функции печени.

Применение с антивирусными препаратами прямого действия

Не изучены эффективность и безопасность одновременного применения элтромбопага с противовирусными препаратами прямого действия, разрешенными для лечения хронического гепатита С (ингибиторы протеазы вируса гепатита С, нуклеозидные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ингибитуры полимеразы, ненуклеозидные ингибиторы полимеразы, NS5A ингибиторы).

Тромботические и/или тромбоэмболические осложнения

Количество тромбоцитов выше нормы представляет теоретический риск тромботических и/или тромбоэмболических осложнений. В клинических исследованиях элтромбопага у пациентов с ИТП тромбоэмболические осложнения наблюдались при количестве тромбоцитов как ниже, так и в пределах нормы.

Пациентам с известными факторами риска тромбоэмболических осложнений (таких как мутация фактора V Лейдена, дефицит антитромбина III (АТIII), антифосфолипидный синдром и др.) следует уделять особое внимание при применении элтромбопага.

Следует тщательно контролировать количество тромбоцитов и рассмотреть вопрос о снижении дозы или отмене элтромбопага, если количество тромбоцитов превышает целевые значения.

В исследованиях по ИТП у 17 из 446 пациентов (3,8 %) был отмечен 21 тромботический и/или тромбоэмболический эпизод. Тромбоэмболии включали: эмболию, в том числе легочную эмболию, тромбоз глубоких вен, транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и заподозренный пролонгированный обратимый ишемический неврологический дефицит.

Не следует применять элтромбопаг для лечения пациентов с нарушением функции печени (≥ 5 баллов по шкале Чайлд-Пью), если ожидаемая польза не превышает установленный риск тромбоза воротной вены. Если лечение считается целесообразным, следует соблюдать осторожность при применении элтромбопага у пациентов с нарушением функции печени.

В 2-х контролируемых исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ВГС, получавших терапию интерфероном (n = 1439), у 38 из 955 пациентов (4 %), получавших элтромбопаг, и у 6 из 484 пациентов (1 %), получавших плацебо, отмечались тромботические или тромбоэмболические осложнения (как венозные, так и артериальные). События преимущественно были не тяжелыми и разрешились к концу исследования. Тромбоз воротной вены был наиболее распространенным из тромбоэмболических осложнений в обеих группах (2 % пациентов, получавших элтромбопаг, и < 1 % пациентов, получавших плацебо). Временной связи между началом лечения и развитием тромботических и/или тромбоэмболических осложнений не наблюдалось. У пациентов с низким уровнем альбумина (≤ 35 г/л) или баллом ≥ 10 по шкале MELD отмечено двукратное увеличение риска развития тромбоэмболических осложнений, в сравнении с пациентами с более высоким уровнем альбумина; пациенты в возрасте 60 лет и старше имели двукратное увеличение риска развития тромбоэмболических осложнений, чем более молодые пациенты. Элтромбопаг следует применять для лечения таких пациентов только после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

тщательного сравнения ожидаемой пользы и возможных рисков. Большинство случаев тромботических и/или тромбоэмболических осложнений не привело к прекращению противовирусной терапии.

В контролируемом исследовании с участием пациентов с тромбоцитопенией и хроническими заболеваниями печени (n = 288), перенесших плановые инвазивные вмешательства, риск тромбоза в системе воротной вены был повышен у пациентов, получавших элтромбопаг в дозе 75 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней. У шести из 143 (4 %) взрослых пациентов с хронической болезнью печени, получавших элтромбопаг, развились тромбоэмболические явления (все в системе воротной вены), а в группе плацебо тромбоэмболические явления развились у двух из 145 (1 %) пациентов (1 случай в системе воротной вены и 1 случай инфаркта миокарда). У пяти пациентов, получавших лечение элтромбопагом, тромбоэмболические явления развились в течение 30 дней после завершения приема элтромбопага при количестве тромбоцитов превышавшем 200 000/мкл. В клинических исследованиях рефрактерной ТАА случаев развития тромботических и/или тромбоэмболических осложнений выявлено не было, однако число пациентов с данным показанием было ограничено. Необходимо учитывать возможность развития тромботических и/или тромбоэмболических осложнений, индуцированных приемом элтромбопага, в популяции пациентов, принимая во внимание назначение максимально допустимой дозы и характер реакции.

Элтромбопаг не следует применять для лечения тромбоцитопении у пациентов с хроническим заболеванием печени в рамках подготовки к инвазивным процедурам (например, биопсия печени, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование, эндоскопический метод лечения варикозного расширения вен пищевода).

Кровотечение после прекращения лечения элтромбопагом

После прекращения терапии элтромбопагом, назначенным для лечения ИТП и ВГС, у большинства пациентов количество тромбоцитов в течение 2 недель возвращается к исходному значению, что повышает риск развития кровотечения, а в некоторых случаях может привести к кровотечению. Количество тромбоцитов необходимо еженедельно контролировать на протяжении 4 недель после отмены элтромбопага.

Прогрессирование существующего миелодиспластического синдрома (МДС)

Агонисты рецептора тромбопоэтина (TPO-R) являются факторами роста, приводящими к росту и дифференцировке клеток-предшественников, в т. ч. дифференцировке и выработке тромбоцитов. Экспрессия TPO-R происходит на поверхности клеток миелоидного ростка. Существует опасение, что применение агонистов TPO-R может стимулировать прогрессирование существующих злокачественных гематологических заболеваний, таких

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

как МДС. В клинических исследованиях при применении агонистов TPO-R у пациентов с МДС отмечены случаи транзиторного увеличения количества бластных клеток, а также случаи прогрессии МДС до острого миелоидного лейкоза.

С целью подтверждения диагноза ИТП или ТАА у пациентов пожилого возраста следует исключить другие клинические состояния, проявляющиеся тромбоцитопенией, в частности, исключить диагноз МДС. Следует учесть возможность проведения пункции и биопсии костного мозга на протяжении течения заболевания и терапии, в особенности у пациентов старше 60 лет, пациентов с системными проявлениями или патологическими проявлениями, такими как увеличение количества бластных клеток в периферической крови.

Эффективность и безопасность применения элтромбопага для лечения других заболеваний и состояний, сопровождающихся тромбоцитопенией, включая тромбоцитопению после химиотерапии и миелодиспластические синдромы, в настоящее время не установлены.

Противопоказано применение элтромбопага для коррекции тромбоцитопении, обусловленной МДС, или другими состояниями, кроме одобренных показаний к применению, вне рамок клинических исследований.

Злокачественные новообразования и прогрессирование злокачественных новообразований

Существует теоретическая возможность, что агонисты TPO-R могут стимулировать прогрессирование существующих гематологических новообразований, например, МДС.

В ходе клинических исследований у пациентов с ИТП (n = 493) и ВГС (n = 1439) не показано различий в частоте развития злокачественных новообразований или злокачественных заболеваний крови между пациентами, получавшими плацебо, и пациентами, получавшими элтромбопаг.

Это согласуется с информацией, полученной в ходе доклинических исследований, в которых не было получено свидетельств злокачественной пролиферации клеток при инкубации в присутствии элтромбопага клеточных линий МДС, клеточных линий различных типов лейкоза и клеточных линий солидных опухолей (толстой кишки, предстательной железы, яичников и легких).

Цитогенетические аномалии и развитие МДС/острого миелоидного лейкоза у пациентов с ТАА

Известно, что цитогенетические аномалии встречаются у пациентов с ТАА. Нет данных, свидетельствующих, что элтромбопаг способствует повышению риска развития цитогенетических нарушений у пациентов с ТАА. В клиническом исследовании элтромбопага II фазы у пациентов с ТАА частота новых цитогенетических аномалий была отмечена у 19 % пациентов (8 из 43 пациентов, у пяти из них были отмечены изменения в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

хромосоме 7). Среднее время развития цитогенетических аномалий от начала исследования составило 2,9 месяцев.

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

Для пациентов с ТАА, резистентных или предварительно прошедших курс иммуносупрессивной терапии, рекомендуется цитогенетическое исследование аспирата костного мозга до начала терапии элтромбопагом, спустя 3 месяца после начала лечения и через 6 месяцев после окончания применения элтромбопага. Если обнаруживаются новые цитогенетические аномалии, необходима оценка целесообразности продолжения терапии элтромбопагом.

Катаракта

В токсикологических исследованиях элтромбопага у грызунов выявлялась катаракта. Рекомендовано плановое наблюдение пациентов на предмет развития катаракты.

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 % пациентов в группе элтромбопага и 5 % пациентов в группе плацебо.

Удлинение интервала QT/QTc

Исследование влияния препарата на интервал QTc с участием здоровых добровольцев, получавших элтромбопаг в дозе 150 мг в сутки, не выявило клинически значимого эффекта препарата на реполяризацию сердца. Удлинение интервала QTc регистрировали в клинических исследованиях с участием пациентов с ИТП и пациентов с тромбоцитопенией, инфицированных ВГС. Клиническая значимость данных явлений удлинения интервала QTc не установлена.

Влияние на фертильность

В исследованиях у животных элтромбопаг не оказывал неблагоприятного влияния на фертильность. Элтромбопаг не влиял на фертильность у особей мужского и женского пола при применении в дозах, в 2-3 раза превышающих рекомендованные для человека (исходя из величины AUC у пациентов с ИТП в дозе 75 мг/сут и у пациентов с хроническим ВГС в дозе 100 мг/сут).

Утрата ответа на терапию элтромбопагом

Утрата ответа или неспособность поддерживать количество тромбоцитов при лечении элтромбопагом в рекомендуемом диапазоне требует поиска причины, объясняющей утрату/потерю ответа.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Влияние на серологические показатели

Элтромбопаг очень окрашен, поэтому может оказывать влияние на некоторые лабораторные показатели. В ряде случаев у пациентов, принимавших элтромбопаг, сообщалось об обесцвечивании сыворотки крови и влиянии на показатели общего билирубина и креатинина. Если результаты лабораторных исследований и клинических наблюдений противоречат друг другу, то при наличии клинически установленной желтухи в определении достоверности низких уровней общего билирубина может помочь одновременное определение показателей аминотрансфераз, в случае же неожиданно высоких показателей сывороточного креатинина следует проводить оценку показателя мочевины крови. Повторное лабораторное исследование с использованием другого метода анализа также может помочь в определении достоверности диагноза.

Вспомогательные вещества

Препарат Элтромакт в дозировке 25 мг содержит краситель солнечный закат желтый, который может вызвать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние элтромбопага на другие лекарственные препараты

Ингибиторы ГМК-КоА редуктазы

Применение элтромбопага в дозе 75 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней с розувастатином, являющимся субстратом белков-переносчиков органических анионов OATP1B1 и BCPR, в однократной дозе 10 мг вызывало у 39 здоровых добровольцев увеличение C_{max} до 103 % (90 % ДИ: 82 %, 126 %) и AUC_{inf} до 55 % (90 % ДИ: 42 %, 69 %) розувастатина в плазме крови. Ожидается также взаимодействие с другими препаратами ингибиторами ГМК-КоА редуктазы, в том числе аторвастатином, флувастатином, ловастатином, правастатином и симвастатином. При одновременном применении с элтромбопагом следует рассмотреть вопрос о снижении дозы ингибиторов ГМК-КоА редуктазы под тщательным контролем нежелательных реакций на статины (см. раздел 5.2).

Субстраты OATP1B1 и BCRP

При одновременном применении элтромбопага с другими субстратами белков-переносчиков органических анионов (OATP1B1), например, метотрексата и BCRP (BCRP, breast cancer resistance protein – белок резистентности рака молочной железы) (например, топотекан и метотрексат) следует соблюдать осторожность (см. раздел 5.2).

Субстраты цитохрома P450

В исследованиях с использованием микросом печени человека элтромбопаг (в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

концентрации до 100 ммоль) не демонстрировал *in vitro* ингибирования изоферментов CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 и 4A9/11, и был ингибитором изоферментов CYP2C8 и CYP2C9 по данным измерений с использованием паклитаксела и диклофенака в качестве маркерных субстратов.

Прием элтромбопага в дозе 75 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней у 24 здоровых мужчин-добровольцев не ингибировал и не вызывал индукции метаболизма маркерных субстратов ферментов 1A2 (кофеин), 2C19 (омепразол), 2C9 (флурбипрофен) или 3A4 (мидазолам). Клинически значимых взаимодействий при одновременном применении элтромбопага и субстратов цитохрома CYP450 не ожидается (см. раздел 5.2).

Ингибиторы протеазы вируса гепатита С

Не требуется коррекции дозы элтромбопага при его одновременном применении с телапревиром или боцепревиром. При одновременном применении элтромбопага в однократной дозе 200 мг и телапревира в дозе 750 мг каждые 8 часов не наблюдалось изменений экспозиции телапревира в плазме крови. При одновременном применении элтромбопага в однократной дозе 200 мг и боцепревира в дозе 800 мг каждые 8 часов не наблюдалось изменений $AUC_{(0-\tau)}$ боцепревира в плазме крови, однако отмечено увеличение C_{max} на 20 % и снижение C_{min} на 32 %. Клиническая значимость уменьшения C_{min} не установлена, рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг супрессии HCV.

Лекарственные средства, которые могут оказывать влияние на элтромбопаг

Циклоспорин

Отмечено уменьшение экспозиции элтромбопага при одновременном применении с 200 мг и 600 мг циклоспорина (ингибитора BCRP), которое не расценено как клинически значимое. Применение элтромбопага в однократной дозе 50 мг с циклоспорином в дозе 200 мг снижало максимальную концентрацию (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC)inf элтромбопага на 25 % (90 % ДИ (доверительный интервал): 15 %, 35 %) и 18 % (90 % ДИ: 8 %, 28 %) соответственно. Одновременное введение 600 мг циклоспорина снижало C_{max} и AUC_{inf} элтромбопага на 39 % (90 % ДИ: 30 %, 47 %) и 24 % (90 % ДИ: 14 %, 32 %) соответственно. На протяжении курса терапии элтромбопагом возможна коррекция его дозы на основании подсчета количества тромбоцитов (см. раздел 4.2). Следует контролировать количество тромбоцитов еженедельно на протяжении 2-3 недель на фоне одновременного применения препарата с циклоспорином. На основании количества тромбоцитов возможно возникновение необходимости увеличения дозы препарата Элтромакт.

Поливалентные катионы (образование хелатных комплексов)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Элтромбопаг образует хелатные соединения с такими поливалентными катионами, как алюминий, кальций, железо, магний, селен и цинк. Применение элтромбопага в однократной дозе 75 мг с антацидом, содержащим поливалентные катионы (1524 мг алюминия гидроксида и 1425 мг магния карбоната), приводило к снижению AUC_{inf} элтромбопага в плазме крови на 70 % (90 % ДИ: 64 %, 76 %) и C_{max} на 70 % (90 % ДИ: 62 %, 76%). Во избежание значительного снижения всасывания элтромбопага, следует принимать антациды, молочные продукты и минеральные добавки, содержащие поливалентные катионы, по крайней мере, за 2 часа до или через 4 часа после приема элтромбопага (см. раздел 4.2 и 5.2).

Комбинация лопинавира с ритонавиром

Одновременное применение элтромбопага и комбинации лопинавира с ритонавиром может привести к снижению концентрации элтромбопага. В исследовании с участием 40 здоровых добровольцев установлено, что одновременное однократное применение элтромбопага в дозе 100 мг и многократное применение комбинации лопинавира с ритонавиром в дозе 400 мг/100 мг 2 раза в сутки приводило к снижению значения AUC_{inf} элтромбопага в плазме крови на 17 % (90 % ДИ: 6,6 %, 26,6 %).

Следовательно, при одновременном применении элтромбопага и комбинации лопинавира с ритонавиром необходимо проявлять повышенную осторожность. Необходим тщательный контроль количества тромбоцитов минимум еженедельно на протяжении 2-3 недель для надлежащего подбора дозы элтромбопага при назначении или отмене комбинации лопинавира с ритонавиром.

Ингибиторы и индукторы изоферментов CYP1A2 и CYP2C8

Метаболизм элтромбопага осуществляется множественными путями, в том числе с вовлечением изоферментов CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1, UGT1A3 (см. раздел 5.2).

Лекарственные препараты, которые ингибируют или индуцируют только один изофермент, вряд ли могут значимо изменять концентрацию элтромбопага в плазме крови, в то время как лекарственные препараты, ингибирующие или индуцирующие множество изоферментов, обладают потенциалом увеличивать (например, флувоксамин) или снижать (например, рифампицин) концентрацию элтромбопага.

Ингибиторы протеазы вируса гепатита С

При одновременном применении повторных доз боцепревира по 800 мг каждые 8 часов или телапревира в дозе 750 мг каждые 8 часов и элтромбопага в однократной дозе 200 мг не наблюдалось изменений концентрации элтромбопага в плазме крови до клинически значимого уровня.

Лекарственные препараты для лечения ИТП

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Лекарственные препараты, которые применяли в клинических исследованиях для лечения ИТП в комбинации с элтромбопагом включали: глюкокортикостероиды, даназол и/или азатиоприн, иммуноглобулин и анти-D иммуноглобулин внутривенно. При применении элтромбопага в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения ИТП необходимо контролировать количество тромбоцитов во избежание выхода за пределы рекомендованного диапазона (см. раздел 4.2.).

Взаимодействие с пищей

Прием элтромбопага в однократной дозе 50 мг со стандартным высококалорийным завтраком, содержащим большое количество жиров и молочные продукты, снижает показатели AUC_{inf} элтромбопага на 59 % (90 % ДИ: 54 %, 64 %) и C_{max} на 65 % (90 % ДИ: 59 %, 70 %). Пища с небольшим содержанием кальция (< 50 мг кальция), включающая фрукты, постную ветчину, говядину, необогащенные (без добавок кальция, железа и магния) фруктовые соки, необогащенное соевое молоко, необогащенную крупу, не оказывает существенного влияния на плазменную экспозицию элтромбопага вне зависимости от калорийности и содержания жиров в пище (см. раздел 4.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет данных о применении препарата во время беременности у человека. В исследованиях у животных была выявлена репродуктивная токсичность при введении элтромбопага беременным животным в период органогенеза. Потенциальный риск для человека неизвестен. В случае применения препарата при беременности или при развитии беременности на фоне применения препарата следует проинформировать пациентку о потенциальном риске для плода. Применение препарата при беременности возможно лишь в том случае, когда потенциальный риск для плода оправдан ожидаемой пользой для матери. Применение препарата Элтромакт не рекомендуется при беременности и у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих методы контрацепции.

Данные исследований у животных

В исследованиях эмбриофетальной токсичности у крыс и кроликов элтромбопаг вводился самкам в период органогенеза. У самок крыс токсическая доза в 60 мг/кг/сут (что в 6 раз превышало клиническое воздействие на человека на основании AUC у пациентов с ИТП в дозе 75 мг/сут и в 3 раза превышало клиническое воздействие на человека на основе AUC у пациентов с хроническим гепатитом С при дозе 100 мг/сут) приводила к снижению веса плода и небольшому увеличению частоты развития шейных ребер. Никаких доказательств серьезных структурных пороков в исследовании отмечено не было. У кроликов не было

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

отмечено эффектов эмбриофетальной токсичности и тератогенности в дозах до 150 мг/кг/сут (в 0,5 раз больше клинического воздействия на человека на основании AUC у пациентов с ИТП в дозе 75 мг/сут и в 0,3 раза превышало клиническое воздействие на человека на основании AUC у пациентов с хроническим гепатитом С в дозе 100 мг/сут).

В исследованиях пре- и постнатальной токсичности у беременных крыс элтромбопаг назначался с 6-го дня гестации и вплоть до 20-го дня лактации. Никаких побочных эффектов на репродуктивную функцию матери или на развитие потомства при дозах до 20 мг/кг/сут отмечено не было (в 2 раза больше клинического воздействия на человека на основании AUC у пациентов с ИТП в дозе 75 мг/сут и аналогично клиническому воздействию на человека на основании AUC у пациентов с хроническим гепатитом С в дозе 100 мг/сут). Элтромбопаг был обнаружен в плазме крови потомства. Концентрация элтромбопага в плазме крови увеличивалась с дозой после введения препарата в фазу развития F0.

Лактация

Нет данных о том, проникает ли элтромбопаг или его метаболиты в грудное молоко у человека, или об их влиянии на грудных детей и на секрецию молока. Тем не менее элтромбопаг был обнаружен у потомства лактирующих крыс через 10 дней после рождения, что дает основание полагать, что элтромбопаг может проникать в грудное молоко. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или о продолжении/прекращении терапии препаратом Элтромакт принимая во внимание преимущества грудного вскармливания и ожидаемую пользу терапии для матери. Следует прекратить грудное вскармливание в случае необходимости применения препарата в период лактации.

Фертильность

В исследованиях у животных элтромбопаг не оказывал неблагоприятного влияния на фертильность. Элтромбопаг не влиял на фертильность у особей мужского и женского пола при применении в дозах, в 2-3 раза превышающих рекомендованные для человека (исходя из величины AUC у пациентов с ИТП в дозе 75 мг/сут и у пациентов с хроническим ВГС в дозе 100 мг/сут).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по влиянию элтромбопага на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились. На основании фармакологических свойств элтромбопага отрицательное влияние на такие виды деятельности не ожидается.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Однако при оценке способности пациента выполнять действия, которые требуют быстроты мышления, двигательных и познавательных навыков, следует учитывать клиническое состояние пациента и профиль нежелательных реакций элтромбопага.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Пациенты с хронической ИТП

Безопасность применения элтромбопага была оценена у 763 взрослых пациентов, ранее проходивших лечение ИТП.

В 4 контролируемых клинических исследованиях 403 взрослых пациента с хронической ИТП принимали элтромбопаг и 179 пациентов принимали плацебо, в дополнении к данным, полученным в ходе проведения 3 неконтролируемых исследований (N = 360). Длительность применения препарата составляла не более 8 лет. Нежелательные реакции у взрослых пациентов с ИТП описаны в Таблице 7.

Безопасность применения элтромбопага у пациентов в возрасте 3-17 лет с ИТП, получавших ранее терапию, была оценена в 2 исследованиях. Профиль нежелательных 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.

Пациенты с хроническим ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией

Безопасность применения элтромбопага была оценена у 1520 взрослых пациентов в 2-х контролируемых клинических исследованиях, включая данные пациентов, получавших ранее элтромбопаг в пре-противовирусной фазе лечения, и были впоследствии рандомизированы в группу плацебо. В 2-х контролируемых клинических исследованиях были включены 995 пациентов с хроническим ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией, получали терапию элтромбопагом, и 484 пациента были в группе плацебо. Полный список нежелательных реакций, отмеченных у пациентов с хроническим ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией, приведен в Таблице 9.

Пациенты с ТАА, не получавшие ранее программную иммуносупрессивную терапию

Безопасность применения элтромбопага совместно с лошадиным антитимоцитарным иммуноглобулином и циклоспорином у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию (например, терапия антитимоцитарным иммуноглобулином, алемтузумаб или высокие дозы циклоспорина) была оценена в неконтролируемом клиническом исследовании с участием 154 пациентов, среди которых 92 пациента получали комбинированную терапию элтромбопагом, лошадиным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

антитимоцитарным 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.

Пациенты с рефрактерной ТАА

Безопасность применения элтромбопага при апластической 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 элтромбопага, 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10); *часто* (≥ 1/100, до < 1/10); *нечасто* (≥ 1/1000, до < 1/100); *редко* (≥ 1/10 000, до < 1/1000); *очень редко* (< 1/10 000); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Категории частоты сформированы на основании клинических исследований элтромбопага и пострегистрационного наблюдения.

Таблица 7. Нежелательные реакции у взрослых с хронической ИТП

Нежелательные реакции	Частота встречаемости
Инфекции и инвазии	
Фарингит	Часто
Нарушения со стороны органа зрения	
Катаракта	Часто
Нарушения со стороны сосудов	
Тромбоэмболические осложнения	Часто
Тромботическая микроангиопатия с острой почечной недостаточностью	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	
Диарея	Очень часто
Тошнота	Очень часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Рвота	Часто
Сухость слизистой оболочки рта	Нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Повышение активности АЛТ	Очень часто
Гипербилирубинемия	Часто
Повышение активности АСТ	Часто
Лекарственное поражение печени	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Алопеция	Часто
Кожная сыпь	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Боль в спине	Очень часто
Костно-мышечная боль (включая боль в грудной клетке костно-мышечного характера)	Часто
Миалгия	Часто

Также отмечались дополнительные нежелательные лекарственные реакции у детей с ИТП.

Таблица 8. Дополнительные нежелательные реакции у детей с ИТП

Нежелательные реакции	Частота встречаемости
Инфекции и инвазии	
Инфекции верхних дыхательных путей	Очень часто
Назофарингит	Очень часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	Очень часто
Боль в ротоглотке	Часто
Ринорея	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	
Абдоминальная боль	Очень часто
Зубная боль	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Лихорадка	Очень часто

Таблица 9. Нежелательные реакции у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С

Нежелательные реакции	Частота встречаемости

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Анемия	Очень часто
Нарушения метаболизма и питания	
Снижение аппетита	Очень часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Очень часто
Нарушения со стороны органа зрения	
Катаракта	Часто
Нарушения со стороны сосудов	
Тромбоэмболические осложнения (включая тромбоз портальных вен)	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	Очень часто
Желудочно-кишечные нарушения	
Тошнота	Очень часто
Диарея	Очень часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Гипербилирубинемия	Часто
Поражение печени	Нечасто
Лекарственное поражение печени	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Кожный зуд	Очень часто
Алопеция	Часто
Кожная сыпь	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Миалгия	Очень часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Повышенная утомляемость	Очень часто
Лихорадка	Очень часто
Озноб	Очень часто
Астения	Очень часто
Отек	Часто
Гриппоподобный синдром	Очень часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Таблица 10. Нежелательные реакции у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию

Нежелательные реакции	Частота встречаемости
Желудочно-кишечные нарушения	
Тошнота	Часто
Диарея	Часто
Абдоминальная боль	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	
Повышение активности АЛТ	Очень часто
Повышение активности АСТ	Очень часто
Гипербилирубинемия (включая желтушность склер)	Очень часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Кожная сыпь	Часто
Дисхромия, включая гиперпигментацию	Часто

Возникновение новых или усугубление имеющихся лабораторных показателей функции печени (степени 3 и 4 по шкале CTCAE (Общая терминология критериев для оценки нежелательных явлений)), у пациентов, принимающих элтромбопаг, 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.

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 пациентов, у которых отмечались изменения в 7-й хромосоме.

Пострегистрационные исследования

При применении элтромбопага в пострегистрационном периоде были зарегистрированы следующие нежелательные реакции.

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 нежелательных реакций достоверно, так как данные сообщения поступают спонтанно из популяции пациентов неопределенного размера, полученные нежелательные реакции были определены как неизвестные (по частоте встречаемости).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нарушение окраски кожных покровов*

* обратимое нарушение окраски кожных покровов, включая гиперпигментацию и «желтушность», отмечалось у пациентов, получавших элтромбопаг в суточной дозе, превышающей 100 мг. В частности, нарушение окраски кожных покровов отмечалось у пациентов, получавших высокие дозы элтромбопага по поводу ТАА, а также по незарегистрированному показанию при МДС.

Описание отдельных нежелательных реакций

Тромботические/тромбоэмболические осложнения

В 3-х контролируемых и 2-х 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 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 ≥ 200 000/мкл, выявлено не было.

Развитие тромбоцитопении после прекращения лечения

В 3-х 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.

Цитогенетические аномалии

В несравнительном открытом исследовании у пациентов с ТАА определяли наличие цитогенетических отклонений в аспирационных биоптатах костного мозга. У 8 (19 %) пациентов были впервые обнаружены цитогенетические аномалии, из них у 5 пациентов были изменения в 7-й хромосоме. В двух исследованиях (ELT116826 и ELT116643)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

цитогенетические аномалии были обнаружены у 4 из 28 (14 %) и у 4 из 62 (6 %) пациентов в каждом исследовании.

Гематологические злокачественные новообразования

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 МДС или острый миелоидный лейкоз в каждом исследовании.

Дети

Оценка безопасности приема элтромбопага 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 элтромбопага у детей соответствовал профилю безопасности для общей популяции.

Цитогенетические аномалии

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 аберрации 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 элтромбопаг, 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 элтромбопага.

Таблица 11. Нежелательные реакции у пациентов с рефрактерной ТАА

Нежелательные реакции	Частота встречаемости
Психические нарушения	
Бессонница	Очень часто
Нарушения со стороны нервной системы	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Головная боль	Очень часто
Головокружение	Очень часто
Нарушения со стороны органа зрения	
Катаракта	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Боль в ротоглотке	Очень часто
Кашель	Очень часто
Ринорея	Очень часто
Желудочно-кишечные нарушения	
Тошнота	Очень часто
Диарея	Очень часто
Абдоминальная боль	Очень часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Повышение активности трансаминаз	Очень часто
Гипербилирубинемия	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Кожная сыпь	Часто
Эксфолиативный дерматит	Часто
Многоформная эритема	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Артралгия	Очень часто
Боль в конечностях	Очень часто
Мышечный спазм	Очень часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Повышенная утомляемость	Очень часто
Лихорадка	Очень часто
Озноб	Очень часто

Сообщение о подозреваемых 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 любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

В ходе клинических исследований зарегистрирован один случай передозировки, когда пациент принял внутрь 5000 мг элтромбопага. При этом отмечались следующие симптомы: нераспространенная сыпь, транзиторная брадикардия, утомляемость и повышение активности АЛТ и АСТ. Ферменты печени, измеренные между 2 и 18 днем после приема обозначенной дозы элтромбопага, достигли превышения верхней границы нормы показателя АСТ – в 1,6 раза, показателя АЛТ – в 3,9 раза и общего билирубина – в 2,4 раза. Количество тромбоцитов составляло 672 000/мкл на 18 день после приема обозначенной дозы, а максимальное количество тромбоцитов составляло 929 000/мкл. Все симптомы были разрешены без осложнений в ходе терапии.

Лечение

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 уменьшения всасывания элтромбопага. Следует тщательно контролировать количество тромбоцитов. Лечение элтромбопагом возобновляют в соответствии с рекомендациями по режиму дозирования. 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

Фармакотерапевтическая группа: гемостатические средства; витамин К и другие гемостатические средства; другие гемостатические средства системного действия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Код АТХ: B02BX05

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, напоминающий таковой для эндогенного ТРО, что сопровождается индукцией пролиферации и дифференцировки мегакариоцитов и клеток-предшественников в костном мозге.

Фармакодинамические эффекты

Элтромбопаг отличается от ТРО с точки зрения влияния на агрегацию тромбоцитов. В отличие от ТРО воздействие элтромбопага на тромбоциты здорового человека не усиливает агрегацию под действием аденозиндифосфата (АДФ) и не стимулирует экспрессию Р-селектина. Элтромбопаг не препятствует агрегации тромбоцитов под действием АДФ или коллагена.

5.2. Фармакокинетические свойства

Параметры фармакокинетики элтромбопага при применении у взрослых с идиопатической тромбоцитопенией (ИТП) представлены в таблице ниже.

Таблица 12. Средние геометрические значения плазменных параметров фармакокинетики элтромбопага в равновесном состоянии у взрослых с ИТП

Схема лечения элтромбопагом	Количество пациентов	C_{max}, мкг/мл	$AUC_{(0-\tau)}$, мкг × ч/мл
50 мг один раз в сутки	34	8,01 (6,73; 9,53)	108 (88; 134)
75 мг один раз в сутки	26	12,7 (11,0; 14,5)	168 (143; 198)

Фармакокинетические параметры элтромбопага у пациентов с ВГС указаны в таблице ниже.

Таблица 13. Средние геометрические значения фармакокинетических параметров элтромбопага в плазме крови в равновесном состоянии у пациентов с хроническим ВГС

Доза элтромбопага (один раз в сутки)	Количество пациентов	C_{max}, мкг/мл	$AUC_{(0-\tau)}$, мкг × ч/мл
25 мг	330	6,40 (5,97; 6,86)	118 (109,128)
50 мг	119	9,08 (7,96; 10,35)	166 (143, 192)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

75 мг	45	16,71 (14,26; 19,58)	301 (250, 363)
100 мг	96	19,19 (16,81; 21,91)	354 (304, 411)
Значения $AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} по данным ретроспективного популяционного фармакокинетического анализа.			

Фармакокинетические параметры элтромбопага после приема у 45 пациентов с ТАА, не принимавших программную иммуносупрессивную терапию, указаны в таблице ниже.

Таблица 14. Средние геометрические значения показателей фармакокинетики элтромбопага в плазме крови у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию

Доза элтромбопага (один раз в сутки)	Количество пациентов	C_{max}, мкг/мл	$AUC_{(0-\tau)}$, мкг × ч/мл
150 мг	45	40,1 (44,9 %)	772 (47,2 %)
Данные представлены как геометрические средние (геометрический средний коэффициент вариации)			

Абсорбция

C_{max} элтромбопага в плазме крови достигается через 2-6 часов после приема внутрь. Одновременный прием элтромбопага с антацидами и другими продуктами, содержащими поливалентные катионы (например, молочные продукты и минеральные добавки), значительно снижает экспозицию элтромбопага.

Абсолютная биодоступность элтромбопага при приеме внутрь не была установлена. На основании показателей выведения почками и анализа метаболитов, выводимых через кишечник, показано, что расчетные значения всасывания производных элтромбопага после перорального применения в однократной дозе 75 мг составило не менее, 52 %.

Распределение

Элтромбопаг в высокой степени связывается с белками плазмы крови человека (> 99,9 %). Элтромбопаг является субстратом BCRP (белок резистентного рака молочной железы), но не является субстратом Р-гликопротеина или OATP1B1.

Биотрансформация

Элтромбопаг преимущественно метаболизируется посредством расщепления, окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой, глутатионом или цистеином. По данным исследования с меткой радиоактивным изотопом, на долю элтромбопага в плазме крови приходится около 64 % $AUC_{0-\infty}$.

Второстепенные метаболиты, на долю каждого из которых приходится менее 10 %

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

радиоактивности в плазме крови, образуются путем глюкуронидации и окисления. По данным исследования с применением меченого радиоактивным изотопом элтромбопага, установлено, что примерно 20 % введенной дозы метаболизируется путем окисления.

Исследования *in vitro* показали, что CYP1A2 и CYP2C8 являются изоферментами, отвечающими за окислительный метаболизм, тогда как уридиндифосфоглюкуронилтрансферазы UGT1A1 и UGT1A3 – изоферментами, отвечающими за глюкуронидацию. В процессе расщепления могут принимать участие бактерии нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

Элиминация

После всасывания элтромбопаг подвергается активному метаболизму. Элтромбопаг выводится преимущественно через кишечник (59 %); при этом 31 % обнаруживается в моче в виде метаболитов. Исходное вещество (элтромбопаг) в неизмененном виде в моче отсутствует. В неизмененном виде через кишечник выводится около 20 % элтромбопага. Период полувыведения из плазмы крови составляет около 21-32 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

После применения однократной дозы 50 мг препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой степени $AUC_{0-\infty}$ элтромбопага снижалась на 32 %, у пациентов с нарушением функции почек средней степени – на 36 %, у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени – на 60 % по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с нарушением функции почек отмечалась тенденция к снижению экспозиции элтромбопага в плазме крови, однако, у пациентов данной категории была выявлена существенная вариабельность экспозиции по сравнению с таковой у здоровых добровольцев. Применять препарат у пациентов данной категории следует с осторожностью под постоянным контролем.

Пациенты с нарушением функции печени

После однократного применения препарата в дозе 50 мг у пациентов с циррозом печени (нарушение функции печени) $AUC_{0-\infty}$ элтромбопага увеличивалась на 41 % у пациентов с нарушением функции печени слабой степени, на 80 % – у пациентов с нарушением функции печени средней степени, и на 93 % у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов данной категории выявлена существенная вариабельность экспозиции по сравнению с таковой у здоровых добровольцев.

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику элтромбопага при повторном применении препарата оценивалось посредством группового фармакокинетического

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

анализа у 28 здоровых взрослых добровольцев и 79 пациентов с хроническими заболеваниями печени. Согласно результатам данного исследования, у пациентов с циррозом печени (нарушением функции печени) отмечено увеличение $AUC_{(0-\tau)}$ элтромбопага по сравнению с таковой у здоровых добровольцев, при этом значение $AUC_{(0-\tau)}$ возрастало с увеличением балловых показателей по шкале Чайлд-Пью. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с нарушением функции печени легкой степени $AUC_{(0-\tau)}$ элтромбопага была приблизительно на 87-110 % выше, а у пациентов с нарушением функции печени средней степени – приблизительно на 141-240 %. Применять препарат у пациентов с ИТП и циррозом печени следует с осторожностью под постоянным контролем. У пациентов с хронической ИТП и нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени терапию элтромбопагом следует начинать со сниженной дозы – 25 мг 1 раз в сутки.

Аналогичный анализ был проведен с участием 28 здоровых взрослых добровольцев и 635 пациентов с ВГС. У большинства пациентов показатель по шкале Чайлд-Пью составлял 5-6 баллов. По данным фармакокинетического анализа пациенты с ВГС имели более высокое значение $AUC_{(0-\tau)}$ по сравнению с таковой у здоровых добровольцев, при этом $AUC_{(0-\tau)}$ возрастала с увеличением балловых показателей по шкале Чайлд-Пью. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с ВГС $AUC_{(0-\tau)}$ элтромбопага была выше приблизительно на 100-144 %. У пациентов с ВГС терапию элтромбопагом следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки.

Пациенты различной расы

Влияние азиатской расы на фармакокинетику элтромбопага оценивали при помощи популяционного фармакокинетического анализа у 111 здоровых взрослых (из них 31 – азиатской расы) и 88 пациентов с ИТП (из них 18 – азиатской расы). По данным фармакокинетического анализа у пациентов с ИТП азиатской расы (т. е. японцы, китайцы, корейцы, тайцы, жители Тайваня), $AUC_{(0-\tau)}$ элтромбопага была примерно на 87 % выше, чем у пациентов не азиатской расы (преимущественно европеоидов); при этом коррекция дозы по массе тела не проводилась.

Изучение влияния этнической принадлежности к выходцам из стран Восточной Азии на фармакокинетику элтромбопага проводили с помощью популяционного фармакокинетического анализа с участием 635 пациентов с ВГС (145 пациентов восточноазиатского происхождения и 69 пациентов южноазиатского происхождения). На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа установлено, что у пациентов восточноазиатского и южноазиатского происхождения наблюдалась сходная фармакокинетика элтромбопага. В среднем у пациентов восточноазиатского и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

южноазиатского происхождения $AUC_{(0-\tau)}$ элтромбопага была примерно на 55 % выше по сравнению с пациентами других рас (преимущественно европеоидной).

Пациенты разного пола

Влияние пола на фармакокинетику элтромбопага оценивали при помощи популяционного фармакокинетического анализа у 111 здоровых добровольцев (из них 14 – женского пола) и у 88 пациентов с ИТП (из них 57 – женского пола). По данным популяционного фармакокинетического анализа $AUC_{(0-\tau)}$ элтромбопага у пациенток с ИТП была примерно на 50 % выше по сравнению с таковой у пациентов мужского пола; при этом коррекция доз по массе тела не проводилась.

Влияние пола на фармакокинетику элтромбопага оценивали с помощью популяционного фармакокинетического анализа с участием 635 пациентов с ВГС (260 – женского пола). По результатам оценки с помощью модели у женщин с ВГС $AUC_{(0-\tau)}$ элтромбопага была на 41 % выше по сравнению с таковой у мужчин.

Пациенты пожилого возраста

Возрастные различия по фармакокинетике элтромбопага оценивали с помощью популяционного фармакокинетического анализа с участием 28 здоровых добровольцев и 635 пациентов с ВГС в возрасте от 19 до 74 лет. По результатам оценки с помощью модели у пожилых пациентов (> 60 лет) $AUC_{(0-\tau)}$ элтромбопага была на 36 % выше по сравнению с более молодыми пациентами.

Дети

Дети старше 1 года

Фармакокинетика элтромбопага после приема внутрь один раз в сутки изучена у 168 детей в возрасте старше 1 года.

Кажущийся плазменный клиренс элтромбопага после приема внутрь у пациентов данной категории возрастает с увеличением массы тела. У пациентов азиатской расы кажущийся плазменный клиренс снижен примерно на 30 %, кроме того, снижение данного показателя на 20 % отмечено у пациентов женского пола. Фармакокинетические показатели у пациентов данной категории представлены ниже.

Таблица 15. Средние геометрические показателей фармакокинетики элтромбопага в равновесном состоянии после применения в дозе 50 мг 1 раз в сутки у пациентов в возрасте 1-17 лет с ИТП

Возрастная группа	C_{max}, мкг/мл	$AUC_{(0-\tau)}$, мкг × ч/мл
12-17 лет	6,8 (6,17; 7,5)	103 (91,1; 116)
6-11 лет	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1-5 лет	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 101)

Целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 102)

Маннитол

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Повидон К30

Магния стеарат

Состав оболочки:

Элтромакт, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Готовое пленочное покрытие Опадрай белый YS-1-7706, в т. ч.

Гипромеллоза

Титана диоксид

Макрогол 400

Полисорбат 80

Элтромакт, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Готовое пленочное покрытие Опадрай оранжевый 03B530024, в т. ч.

Гипромеллоза

Титана диоксид

Макрогол 400

Краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак (38-42 %)

Краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак (15-18 %)

Краситель индигокармин алюминиевый лак (3-5 %)

Элтромакт, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Готовое пленочное покрытие Опадрай коричневый 03B26716, в т. ч.

Гипромеллоза

Титана диоксид

Макрогол 400

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид красный

Элтромакт, 75 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Готовое пленочное покрытие Опадрай розовый 13B84595, в т. ч.

Гипромеллоза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Титана диоксид

Макрогол 400

Полисорбат 80

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 ºС.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 таблеток в блистер Ал/Ал.

По 30 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, запаянную защитной фольгой алюминиевой (возможно нанесение на фольгу предупредительной информации или логотипа производителя), с завинчивающейся крышкой из полиэтилена высокой плотности.

По 3 блистера по 10 штук, или по 2 блистера по 7 штук, или по 4 блистера по 7 штук, или одна банка, с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в картонную коробку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск,

ул. Московская, д. 45м, офис 4

E-mail: info@jodas.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 45
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск,
ул. Московская, д. 45м, офис 4
E-mail: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Элтромакт доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/.