

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

Тропластим, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: аватромбопаг.

Каждая таблетка содержит 20 мг аватромбопага (в виде малеата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-желтого до желто-оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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

Лечение тромбоцитопении у взрослых пациентов:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Применение препарата необходимо начинать и продолжать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения гематологических заболеваний.

Режим дозирования***Хронические заболевания печени***

Следует определить количество тромбоцитов до начала терапии аватромбопагом и в день проведения процедуры, чтобы обеспечить необходимое увеличение количества тромбоцитов и избежать неожиданно чрезмерного повышения количества тромбоцитов в популяциях пациентов, указанных в разделах 4.4. и 4.5.

Рекомендуемая суточная доза аватромбопага определяется согласно количеству тромбоцитов пациента (см. таблицу 1). Приём препарата следует начинать за 10–13 дней до запланированной процедуры. Процедуру необходимо провести через 5–8 дней после последнего приёма аватромбопага.

Таблица 1. Рекомендуемые суточные дозы препарата Тропластим

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

Длительность терапии

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

Пропуск приема препарата

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

Хроническая иммунная тромбоцитопения (ХИТ)

Следует использовать самую низкую дозу препарата Тропластим, рекомендуемую для достижения и поддержания количества тромбоцитов на уровне $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, если это требуется для снижения риска кровотечения. Не следует принимать Тропластим для нормализации количества тромбоцитов. В клинических исследованиях количество тромбоцитов обычно повышалось в течение 1 недели после начала приёма аватромбопага и снижалось в течение 1-2 недель после его отмены.

Начальный режим терапии

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

Мониторинг и коррекция дозы

После начала терапии следует еженедельно (не реже 1 раза в неделю) оценивать количество тромбоцитов, пока не будет достигнуто постоянное количество тромбоцитов на уровне $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ и $\leq 150 \times 10^9/\text{л}$. В течение первой недели терапии у пациентов, принимающих Тропластим 1–2 раза в неделю, следует оценивать количество тромбоцитов 2 раза в неделю.

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

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

Таблица 2: Рекомендации по коррекции дозы препарата Тропластим у пациентов с первичной хронической иммунной тромбоцитопенией

Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Модификация дозы или действие
<50 после минимум 2 недель терапии аватромбопагом	Повысить дозу на один уровень согласно Таблице 3. Подождать 2 недели для оценки эффекта данного режима перед любыми последующими модификациями дозы
Между 150 и 250	Снизить дозу на один уровень согласно Таблице 3. Подождать 2 недели для оценки эффекта данного режима перед любыми последующими модификациями дозы
>250	Прекратить прием аватромбопага Повысить частоту мониторинга количества тромбоцитов до 2 раз в неделю. Если количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$, снизить дозу на один уровень согласно Таблице 3 и возобновить терапию
<50 после 4 недель терапии аватромбопагом в дозе 40 мг, 1 раз в сутки	Завершить терапию аватромбопагом
>250 после 2 недель терапии аватромбопагом в дозе 20 мг 1 раз в неделю	Завершить терапию аватромбопагом

Таблица 3: Уровни дозы препарата Тропластим для титрования его дозы у пациентов с первичной хронической иммунной тромбоцитопенией

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

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

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

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

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

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

Тропластим можно назначать в дополнение к другим лекарственным препаратам для лечения ХИТ. При сочетании аватромбопага с другими лекарственными препаратами для лечения первичной ХИТ следует контролировать количество тромбоцитов, чтобы оно не выходило за пределы рекомендованного диапазона, а также для определения необходимости снижения дозы любого из препаратов.

Прекращение терапии

Следует прекратить приём аватромбопага, если количество тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ после 4 недель терапии аватромбопагом в дозе 40 мг, 1 раз в сутки. Следует прекратить приём препарата Тропластим, если количество тромбоцитов превышает значение $250 \times 10^9/\text{л}$ после 2 недель терапии в дозе 20 мг один раз в неделю.

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

Рекомендуемые начальные дозы аватромбопага для пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией, получающих сопутствующие препараты, указаны в Таблице 4.

Таблица 4: Рекомендуемая начальная доза аватромбопага у пациентов с первичной хронической иммунной тромбоцитопенией с учётом сопутствующих препаратов

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции стартовой дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Аватромбопаг не выводится почками, поэтому не требуется корректировать его дозу у пациентов с почечной недостаточностью лёгкой или умеренной степенью тяжести. У пациентов с почечной недостаточностью тяжёлой степени применение аватромбопага не оценивали (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой (класс А по Чайлд-Пью) или средней (класс В по Чайлд-Пью) степенью тяжести не требуется корректировать дозу препарата. В связи с наличием ограниченной информации безопасность и эффективность аватромбопага у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью, индекс MELD>24) не установлена. У этих пациентов не предполагается корректировать дозу препарата. Терапию аватромбопагом следует начинать у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью только в случае, если ожидаемая польза превышает предполагаемый риск (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Пациенты с сопутствующими заболеваниями

В связи с наличием ограниченной информации, безопасность и эффективность аватромбопага у взрослых пациентов с хронической ХИТ и вирусом иммунодефицита человека, вирусом гепатита С или у пациентов с системной красной волчанкой, острым гепатитом, активным хроническим гепатитом, циррозом печени, лимфопролиферативными и миелопролиферативными заболеваниями, лейкемией, миелодисплазией (МДС), сопутствующими злокачественными новообразованиями и серьезными сердечно-

сосудистыми заболеваниями (застойная сердечная недостаточность 3-4 степени, фибрилляция предсердий, состояние после аорто-коронарного шунтирования или установки стента) не установлены.

Потеря функционального полиморфизма изофермента CYP2C9

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

Дети

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

Способ применения

Препарат следует принимать внутрь с пищей в одно и то же время дня (утром или вечером), в том числе при применении препарата реже одного раза в сутки (см. раздел 5.2.).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к аватромбопагу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- тромбоцитопения у пациентов с миелодиспластическим синдромом (см. раздел 4.4.);

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- у пациентов с хроническими заболеваниями печени;
- у пациентов, имеющих известные факторы риска тромбоэмболий и у пациентов, ранее принимавших аватромбопаг (см. подпункт «Особые указания» ОХЛП);
- при одновременном применении с умеренными или мощными двойными ингибиторами изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5, или только изофермента CYP2C9 (например, флуконазолом) у пациентов с хроническими заболеваниями печени и хронической иммунной тромбоцитопенией (см. подпункт «Особые указания» и раздел 4.5. ОХЛП);
- при одновременном применении аватромбопага с препаратами интерферона, глюкокортикостероидами, даназолом, дапсоном, внутривенным иммуноглобулином и с умеренными или мощными двойными индукторами изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5, или только изофермента CYP2C9 (например, рифампицином, энзалутамидом) (см. подпункт «Особые указания» и раздел 4.5. ОХЛП);
- если лечение аватромбопагом прекращается на фоне приёма антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов (см. подпункт «Особые указания» ОХЛП).

Особые указания

Тромбоз/тромбоэмболические осложнения

Известно, что пациенты с хроническими заболеваниями печени подвержены повышенному риску тромбоэмболических осложнений. У пациентов с хроническими заболеваниями печени и количеством тромбоцитов $>200 \times 10^9/\text{л}$, получавших агонист рецепторов тромбопоэтина, отмечали увеличение частоты развития тромбоза воротной вены. У пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией тромбоэмболические осложнения (артериальные или венозные) возникали у 7 % (9/128) пациентов, получавших аватромбопаг (см. раздел 4.8.).

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

Удлинение интервала QTc при одновременном применении препаратов

При экспозиции аватромбопага, сравнимой с экспозицией при приёме дозы 40 мг и 60 мг, не происходит удлинения интервала QT до клинически значимых значений. Эффекты удлинения интервала QTc в среднем более 20 мс не ожидаются при применении препарата в максимальной рекомендованной терапевтической дозе согласно анализу информации объединенных клинических исследований у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении аватромбопага с умеренными или мощными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4/5 и CYP2C9 или умеренными или мощными ингибиторами изофермента CYP2C9, поскольку данные препараты способны повышать экспозицию аватромбопага. Также следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с потерей функционального полиморфизма изофермента CYP2C9, ввиду чего экспозиция аватромбопага может повышаться.

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

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

Повышенное образование ретикулина в костном мозге

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

Если у пациентов наблюдаются снижение эффективности терапии и морфологические изменения клеток периферической крови, следует прекратить применение аватромбопага, провести осмотр и обследование пациента и рассмотреть вопрос о проведении биопсии костного мозга с соответствующим окрашиванием на ретикулин. Если возможно, следует сравнить результаты с предыдущей биопсией костного мозга. Если эффективность лечения сохраняется, а у пациентов наблюдаются морфологические отклонения в мазке периферической крови, врач должен следовать надлежащей клинической практике, включающей рассмотрение вопроса о проведении биопсии костного мозга и повторную оценку соотношения риска и пользы аватромбопага и альтернативных вариантов лечения ХИТ.

Прогрессирование существующего миелодиспластического синдрома (МДС)

Эффективность и безопасность аватромбопага при лечении тромбоцитопении, обусловленной МДС, неизвестна. Применение аватромбопага для лечения тромбоцитопении, вызванной МДС, возможно только в рамках клинических исследований.

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

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

Тяжёлая печёночная недостаточность

Получены ограниченные данные о применении аватромбопага у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью, индекс MELD > 24). Аватромбопаг следует назначать таким пациентам только в случае, если ожидаемая польза превышает предполагаемый риск (см. разделы 4.2. и 5.2.). В соответствии с клинической практикой необходимо внимательно наблюдать за ранними признаками ухудшения или развития печёночной энцефалопатии, асцита и склонности к тромбозам или кровотечениям у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью с помощью оценки результатов функциональных проб печени, анализов показателей свёртывания крови и визуализации портальной сосудистой системы при необходимости.

Пациентов с печёночной недостаточностью класса С по Чайлд-Пью, принимающих аватромбопаг до инвазивной процедуры, в день проведения процедуры необходимо обследовать для выявления возможного неожиданно высокого увеличения количества тромбоцитов.

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

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

Повторное лечение пациентов с хроническими заболеваниями печени, перенесших инвазивные процедуры

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

Совместное применение с препаратами интерферона

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

Вспомогательные вещества

Препарат Тропластим содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактозы лопарей, глюкозо-лактозной мальабсорбцией не следует принимать этот лекарственный препарат/

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на аватромбопаг

Ингибиторы P-гликопротеина (P-gp)

Одновременное применение аватромбопага с ингибиторами P-gp приводило к изменениям экспозиции аватромбопага, которые не были клинически значимыми. Не рекомендуется корректировать дозу препарата (см. раздел 5.2.).

Ингибиторы изоферментов CYP3A4/5 и CYP2C9

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

Хронические заболевания печени

Предполагается, что увеличение экспозиции аватромбопага в результате его применения в течение 5 дней не окажет клинически значимого влияния на количество тромбоцитов; коррекция дозы не рекомендуется. Однако в день проведения процедуры необходимо обследовать этих пациентов для выявления возможного неожиданно высокого увеличения количества тромбоцитов (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Хроническая иммунная тромбоцитопения

Следует снизить начальную дозу аватромбопага при одновременном применении с умеренным или мощным двойным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5 (см. раздел 4.2.). Снижение начальной дозы может быть целесообразным также у пациентов, принимающих умеренные или мощные ингибиторы изофермента CYP2C9.

У пациентов, которые начинают применение умеренных или мощных двойных ингибиторов изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5, а также умеренных или мощных ингибиторов

изофермента СУР2С9 на фоне приёма аватромбопага, следует контролировать количество тромбоцитов и при необходимости корректировать дозу аватромбопага (см. Таблицу 3, Таблицу 4 раздела 4.2. ОХЛП).

Индукторы изоферментов СУР3А4/5 и СУР2С9

Одновременное применение умеренных или мощных двойных индукторов изоферментов СУР3А4/5 и СУР2С9 (например, рифампицина, энзалутамида) снижает экспозицию аватромбопага и может привести к уменьшению количества тромбоцитов. Одновременное применение умеренных или мощных индукторов изофермента СУР2С9, предположительно, снижает экспозицию аватромбопага.

Хронические заболевания печени

Не ожидается клинически значимого влияния снижения экспозиции аватромбопага в результате его применения в течение 5 дней на количество тромбоцитов; коррекция дозы не рекомендуется (см. раздел 5.2.).

Хроническая иммунная тромбоцитопения

Следует повысить рекомендуемую начальную дозу аватромбопага при одновременном применении с умеренными или мощными двойными индукторами изоферментов СУР2С9 и СУР3А4/5 (см. Таблицу 4 и раздел 4.2. ОХЛП). Возможность увеличения начальной дозы препарата следует рассмотреть и для пациентов, принимающих умеренные или мощные индукторы изофермента СУР2С9.

У пациентов, которые начинают применение умеренных или мощных двойных индукторов изоферментов СУР2С9 и СУР3А4/5, а также умеренных или мощных индукторов изофермента СУР2С9 на фоне приема аватромбопага, следует контролировать количество тромбоцитов и при необходимости корректировать дозу аватромбопага (см. Таблицу 2, Таблицу 3 и раздел 4.2.ОХЛП).

Лекарственные препараты для лечения ХИТ

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении аватромбопага у беременных женщин ограничены или отсутствуют. Результаты исследований на животных недостаточно для оценки репродуктивной

токсичности. Аватромбопаг не следует применять во время беременности и женщинам с репродуктивным потенциалом, не использующим надёжную контрацепцию.

Лактация

Отсутствуют данные о поступлении аватромбопага в материнское молоко, о влиянии на ребёнка, находящегося на грудном вскармливании, или о влиянии на выработку молока. Неизвестно, выделяется ли аватромбопаг или его метаболиты в грудное молоко. Аватромбопаг присутствовал в молоке лактирующих крыс после перорального введения аватромбопага, меченного изотопом. Фармакокинетические параметры аватромбопага в молоке были аналогичны параметрам в плазме, при этом отношение экспозиций радиоактивности, связанной с аватромбопагом (молоко/плазма), составляло 0,94. Нельзя исключить риск для грудного ребёнка. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/воздержании от терапии аватромбопагом с учётом пользы грудного вскармливания для ребёнка и пользы терапии для матери.

Фертильность

Влияние аватромбопага на фертильность человека не установлено, и риск не может быть исключён. В исследованиях на животных аватромбопаг не оказывал влияния на фертильность или раннее эмбриональное развитие у самцов крыс при уровне экспозиции в 22 раза или у самок крыс при уровне экспозиции в 114 раз выше, чем AUC у пациентов при приеме препарата в рекомендуемой дозе 60 мг один раз в сутки.

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

Тропластим не обладает или обладает незначительным влиянием на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Хронические заболевания печени

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

Хроническая иммунная тромбоцитопения

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

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Таблица 5. Популяция пациентов с хроническими заболеваниями печени

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

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

Таблица 6. Популяция пациентов с первичной хронической иммунной тромбоцитопенией

Класс систем органов (терминология MedDRA*)	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Нечасто	Фурункул, септический тромбофлебит, инфекция верхних дыхательных путей
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточнённые (включая кисты и полипы)	Нечасто	Миелофиброз
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Тромбоцитопения, анемия, спленомегалия
	Нечасто	Лейкоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы	Неизвестно	Реакции гиперчувствительности
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гиперлипидемия, снижение аппетита
	Нечасто	Дегидратация, гипертриглицеридемия, усиление аппетита, дефицит железа
Психические нарушения	Нечасто	Колебания настроения
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение, дискомфорт в голове, мигрень, парестезия
	Нечасто	Инсульт, когнитивное расстройство, дисгевзия, гипестезия, нарушение чувствительности, транзиторная ишемическая атака
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Аномальное ощущение в глазу, раздражение глаз, зуд в глазах, припухлость глаз, усиление слезотечение, дискомфорт в глазах, фотофобия, окклюзия артерий сетчатки, помутнение зрения, нарушение остроты зрения
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Нечасто	Боль в ухе, повышение остроты слуха
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипертония

	Нечасто	Тромбоз глубоких вен, тромбоз яремной вены, сужение сосудов
Нарушения со стороны дыхания, органов грудной клетки и средостения	Часто	Носовое кровотечение, одышка
	Нечасто	Кровохарканье, заложенность носа, эмболия лёгочной артерии
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Тошнота, диарея, рвота, боль в верхней части живота, метеоризм
	Нечасто	Дискомфорт в животе, вздутие живота, боль в нижней части живота, варикозное расширение вен прямой кишки, запор, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, глоссодиния, геморрой, парестезия ротовой полости, отёк языка, заболевание языка
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Тромбоз воротной вены
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, акне, петехии, зуд
	Нечасто	Алопеция, сухость кожи, кровоподтёк, гипергидроз, нарушение пигментации, зудящая сыпь, кожная геморрагия, раздражение кожи
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Артралгия, боль в спине, боль в конечностях, миалгия, мышечно-скелетная боль
	Нечасто	Артропатия, дискомфорт в конечностях, мышечные спазмы, мышечная слабость, мышечно-скелетная боль в груди
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Гематурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз	Нечасто	Меноррагия, боль в сосках
Общие расстройства и реакции в месте введения	Очень часто	Утомляемость
	Часто	Астения
	Нечасто	Дискомфорт в груди, голод, боль, периферический отёк
Изменения результатов лабораторных и инструментальных исследований	Часто	Повышение концентрации глюкозы в крови, повышение количества тромбоцитов, снижение концентрации глюкозы в крови, повышение концентрации триглицеридов в крови, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови, снижение количества тромбоцитов, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение концентрации гастрина в крови
	Нечасто	Повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение артериального давления, аритмия, повышение активности ферментов печени

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Тромбоэмболии

В клинических исследованиях у пациентов с тромбоцитопенией и хроническими заболеваниями печени был зарегистрирован 1 случай тромбоза воротной вены ($n = 1/274$) через 14 дней после окончания лечения препаратом Тропластим. Эта нежелательная реакция была расценена как несерьёзная.

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

Тромбоцитопения после прекращения терапии у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией

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

Реакции гиперчувствительности

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

Сообщения 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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефоны: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru/people

4.9. Передозировка

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: B02BX08.

Механизм действия

Аватромбопаг представляет собой пероральный, низкомолекулярный агонист рецепторов тромбопоэтина (ТПЭ), который стимулирует пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга, что приводит к повышению продукции тромбоцитов. Аватромбопаг не конкурирует с ТПЭ за связывание с рецептором ТПЭ и оказывает аддитивное с ТПЭ действие на продукцию тромбоцитов.

Клиническая эффективность и безопасность

Хронические заболевания печени

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

Пациенты из группы низкого исходного количества тромбоцитов получали аватромбопаг или соответствующее плацебо в дозе 60 мг один раз в сутки в течение 5 дней, а пациенты из когорты высокого исходного количества тромбоцитов получали аватромбопаг или соответствующее плацебо в дозе 40 мг один раз в сутки в течение 5 дней. Пациентам, соответствующим заданным критериям, было запланировано проведение инвазивной процедуры [процедуры с низким риском кровотечения, такие как эндоскопия и колоноскопия (60,8 %); умеренным риском кровотечения, например, биопсия печени и химиоэмболизация гепатоцеллюлярной карциномы (17,2 %); или высоким риском кровотечения, например, стоматологические процедуры и радиочастотная абляция (22,1%)] через 5–8 дней после последнего приёма препарата. Популяции пациентов были схожими в группах низкого и высокого исходного количества тромбоцитов. Всего в обоих КИ было рандомизировано 435 пациентов: 277 пациентов в группу лечения аватромбопагом и 158 пациента в группу плацебо. Ответивших на терапию пациентов определяли как пациентов, которым не требовались трансфузии тромбоцитарной массы или иные неотложные процедуры для остановки кровотечения в период от рандомизации и до истечения 7 дней после выполнения запланированной процедуры. Отчётливое увеличение количества тромбоцитов было отмечено в обеих группах лечения аватромбопагом в период, начиная с 4 дня после приёма препарата, которое достигло максимума на 10–13 день и, затем, вернулось к почти исходным значениям к 35 дню; среднее количество тромбоцитов оставалось на уровне равном или более $50 \times 10^9/\text{л}$

на 17 день наблюдения. Эффективность аватромбопага была схожей в различных подгруппах объединённой популяции пациентов обоих исследований. Доля пациентов, которым не требовались трансфузии тромбоцитарной массы или иные неотложные процедуры для остановки кровотечения, в целом, была схожей в разных подгруппах.

Хроническая иммунная тромбоцитопения

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

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

Дети

Информацию о применении аватромбопага в детской популяции см. в разделе 4.2. ОХЛП.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

«концентрация-время» (AUC), характеризующих экспозицию аватромбопага. Однако было отмечено значительное снижение (примерно на 50%) меж- и внутрииндивидуальной вариабельности AUC и $C_{\max}$ аватромбопага у добровольцев при приеме препарата во время еды (см. раздел 4.2.).

Взаимодействие с приёмом пищи

Прием препарата одновременно с пищей с высоким или низким содержанием жиров не приводил к клинически значимым изменениям скорости или степени абсорбции аватромбопага. Однако наблюдалось значительное снижение (примерно на 50%) внутри- и межиндивидуальной вариабельности параметров фармакокинетики аватромбопага при приеме препарата вместе с пищей с высоким и низким содержанием жиров. Поэтому рекомендуется принимать аватромбопаг во время еды (см. раздел 4.2.).

Распределение

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

Биотрансформация

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

Таблица 7. Лекарственные взаимодействия: изменения параметров фармакокинетики аватромбопага при одновременном применении со следующими препаратами

Одновременно применяемый препарат*	Геометрическое среднее соотношение [90 % ДИ] параметров фармакокинетики аватромбопага, принимаемого одновременно с препаратом или без него (отсутствие влияния = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Мощный ингибитор изофермента CYP3A		
Итраконазол	1,37 (1,10; 1,72)	1,07 (0,86; 1,35)
Умеренный ингибитор изоферментов CYP3A и CYP2C9		
Флуконазол	2,16 (1,71; 2,72)	1,17 (0,96; 1,42)
Умеренный индуктор изофермента CYP2C9 и мощный индуктор изофермента CYP3A		
Рифампицин	0,57 (0,47; 0,62)	1,04 (0,88; 1,23)
Ингибитор P-gp		

Циклоспорин	0,83 (0,65; 1,04)	0,66 (0,54; 0,82)
Ингибитор Р-гр и умеренный ингибитор изофермента CYP3A		
Верапамил	1,61 (1,21; 2,15)	1,26 (0,96; 1,66)

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

Эффект аватромбопага

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

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

Влияние транспортных белков

Аватромбопаг является субстратом для транспортного белка Р-гликопротеина (Р-гр) (см. Таблицу 7). Аватромбопаг не является субстратом для транспортёров OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 и OAT3.

Элиминация

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

Средний период полувыведения аватромбопага из плазмы составляет примерно 19 часов.

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

Линейность

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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

Влияние расы и этнической принадлежности

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

Почечная недостаточность

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

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

Печёночная недостаточность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Кросповидон

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Краситель желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении лекарственного препарата

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 1, 2 или 3 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) в пачку из картона.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Гелеспон»

Адрес: 121205, г. Москва, внутригородская территория города федерального значения муниципальный округ Можайский, территория Сколково инновационного центра, ул. Бульвар Большой, дом 42, строение 1, помещение 137, рабочее место 12.

Телефон: +7 9269735739

Адрес электронной почты: glspnsk@gmail.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

ПАО «Фармсинтез», Россия,

Адрес: 188663, Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п.

Кузьмолотовское, гп. Кузьмолотовский, ул. Заводская, зд. 3, к. 134

Телефон: 8 (812) 329-80-80

Адрес электронной почты: info@pharmsynthez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ
(ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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