

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

ЭЛТРОМБОЛ, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
ЭЛТРОМБОЛ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: элтромбопаг.

ЭЛТРОМБОЛ, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

ЭЛТРОМБОЛ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки красно-коричневого цвета с белыми вкраплениями.

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

Препарат ЭЛТРОМБОЛ показан к применению у взрослых, подростков и детей в возрасте от 3 лет:

- для 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;
- для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС) с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей препараты интерферона;
- в составе терапии первой линии в комбинации со стандартной иммуносупрессивной терапией у пациентов с тяжелой апластической анемией (ТАА) в возрасте 3 лет и старше;
- для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с ТАА, у которых не был достигнут достаточный ответ на иммуносупрессивную терапию.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования подбирают индивидуально на основании количества тромбоцитов.

Пациенты с хронической иммунной тромбоцитопенией

Для достижения и поддержания количества тромбоцитов $\geq 50\ 000/\text{мкл}$ применяют минимальную эффективную дозу препарата ЭЛТРОМБОЛ. Подбор дозы проводят, основываясь на изменении количества тромбоцитов. Препарат ЭЛТРОМБОЛ не предназначен для нормализации количества тромбоцитов. В клинических исследованиях повышение количества тромбоцитов наблюдалось, как правило, в течение 1–2 недель после начала терапии препаратом, снижение происходило в течение 1–2 недель после ее прекращения.

Первоначальный режим дозирования

Взрослые и дети в возрасте 6–17 лет

Рекомендованная начальная доза препарата ЭЛТРОМБОЛ составляет 50 мг один раз в сутки. У взрослых и детей в возрасте 6–17 лет азиатской расы (таких как китайцы, японцы, корейцы, тайцы) лечение препаратом ЭЛТРОМБОЛ следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки.

Дети в возрасте 3–5 лет

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

Мониторинг и коррекция дозы

Взрослые и дети старше 3 лет

После начала терапии следует корректировать дозу препарата для поддержания количества тромбоцитов $\geq 50\ 000/\text{мкл}$ для уменьшения риска кровотечения. Не следует превышать дозу 75 мг/сут.

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 ЭЛТРОМБОЛ необходимо проводить полный анализ крови еженедельно, включая определение количества тромбоцитов и мазок периферической крови, до стабилизации количества тромбоцитов $\geq 50\ 000/\text{мкл}$ 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 ЭЛТРОМБОЛ для пациентов с ИТП

Количество тромбоцитов	Коррекция дозы или ответ
$< 50\ 000/\text{мкл}$ в течение по крайней мере 2 недель терапии	Увеличить суточную дозу на 25 мг до максимальной дозы 75 мг/сут*
$\geq 50\ 000/\text{мкл} - \leq 150\ 000/\text{мкл}$	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 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 один раз через день, дозу увеличивают до 25 мг один раз в сутки.

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

Терапию препаратом можно сочетать с иным медикаментозным лечением ИТП. При медицинской необходимости во время терапии препаратом ЭЛТРОМБОЛ 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 в отношении количества 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/сут.

Следует периодически оценивать клиническое состояние пациента. Решение о необходимости продолжения терапии принимает лечащий врач в индивидуальном порядке. У пациентов без脾эктомии в анамнезе следует принимать во внимание возможность проведения данного оперативного вмешательства. После отмены терапии возможно повторное развитие тромбоцитопении.

Пациенты с хроническим вирусным гепатитом С, сопровождающимся тромбоцитопенией

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

Целью применения препарата на фоне противовирусной терапии является поддержание количества тромбоцитов, позволяющего 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 ЭЛТРОМБОЛ 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 ЭЛТРОМБОЛ составляет 25 мг один раз в сутки.

У пациентов азиатской расы (таких как китайцы, японцы, корейцы, тайцы) лечение препаратом ЭЛТРОМБОЛ следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки.

Мониторинг и коррекция дозы

Дозу препарата ЭЛТРОМБОЛ 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 ЭЛТРОМБОЛ.

Во время противовирусной терапии необходимо корректировать дозу препарата ЭЛТРОМБОЛ 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.

Таблица 2. Коррекция дозы препарата ЭЛТРОМБОЛ 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/сут
≥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 ЭЛТРОМБОЛ; 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 один раз в сутки, следует рассмотреть вопрос о применении препарата в дозе 25 мг один раз через сутки.

Отмена препарата

У пациентов с ВГС генотипа 1/4/6, независимо от решения о продолжении терапии интерферонами, следует рассмотреть отмену препарата ЭЛТРОМБОЛ в случае, если эффект от лечения противовирусными препаратами не достигнут на 12-й 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 ЭЛТРОМБОЛ, если после 24-недельной терапии обнаружена РНК ВГС. После отмены противовирусной терапии следует прекратить применение препарата ЭЛТРОМБОЛ при отсутствии иных показаний для его применения. Следует прекратить применение препарата ЭЛТРОМБОЛ 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 тяжелой апластической анемии

Терапию препаратом ЭЛТРОМБОЛ следует назначать одновременно со стандартной иммуносупрессивной терапией.

Недопустимо превышение начальной дозы препарата ЭЛТРОМБОЛ.

Первоначальный режим дозирования

Взрослые и дети старше 12 лет

Рекомендуемая начальная доза препарата ЭЛТРОМБОЛ составляет 150 мг один раз в сутки в течение 6 месяцев.

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

Дети в возрасте 6–11 лет

Рекомендуемая начальная доза препарата ЭЛТРОМБОЛ составляет 75 мг один раз в сутки в течение 6 месяцев.

У детей в возрасте 6–11 лет азиатской расы (таких как китайцы, японцы, корейцы, тайцы) лечение препаратом ЭЛТРОМБОЛ следует начинать с дозы 75 мг один раз в 2 дня в течение 6 месяцев.

Дети в возрасте 3–5 лет

Рекомендуемая начальная доза препарата ЭЛТРОМБОЛ составляет 2,5 мг/кг один раз в сутки в течение 6 месяцев.

У детей в возрасте 3–5 лет азиатской расы (таких как китайцы, японцы, корейцы, тайцы) лечение препаратом ЭЛТРОМБОЛ следует начинать с дозы 1,25 мг/кг один раз в сутки в течение 6 месяцев в случае, если вес пациента составляет ≥ 20 кг. В случае, если вес пациента составляет от 10 до 20 кг, следует начинать терапию препаратом ЭЛТРОМБОЛ с дозы 25 мг один раз в 2 дня в течение 6 месяцев.

Если не удастся достигнуть корректной дозы, терапию препаратом ЭЛТРОМБОЛ следует начинать с минимально возможной дозы.

Способы коррекции доз препаратов стандартной иммуносупрессивной терапии в случае совместного применения с препаратом ЭЛТРОМБОЛ приведены в таблице 3.

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

Иммуносупрессивная терапия	Коррекция дозы
Иммуноглобулин антитимоцитарный (лошадиный)	40 мг/кг/сут, исходя из фактической массы тела, внутривенно с 1-го по 4-й день в течение 6 месяцев
Циклоспорин (терапевтическая доза в течение 6 месяцев, с 1-го дня до 6-го месяца, с поправкой на достижение целевой	<u>Взрослые и дети старше 12 лет:</u> 3 мг/кг, исходя из фактической массы тела, внутрь каждые 12 часов (общая суточная доза составляет 6 мг/кг) в течение 6 месяцев начиная с 1-го дня

терапевтической дозы 200–400 мкг/л*)	<u>Пациенты старше 20 лет с индексом массы тела (ИМТ) >35 или пациенты в возрасте 12–20 лет с ИМТ >95-го перцентиля:</u> 3 мг/кг, исходя из скорректированной массы тела**, внутрь каждые 12 часов (общая суточная доза составляет 6 мг/кг) в течение 6 месяцев начиная с 1-го дня <u>Дети в возрасте 3–11 лет:</u> 6 мг/кг, исходя из фактической массы тела, внутрь каждые 12 часов (общая суточная доза составляет 12 мг/кг) в течение 6 месяцев начиная с 1-го дня <u>Пациенты с ИМТ >95-го перцентиля:</u> 6 мг/кг, исходя из скорректированной массы тела*, внутрь каждые 12 часов (общая суточная доза составляет 12 мг/кг) в течение 6 месяцев начиная с 1-го дня
Циклоспорин (поддерживающая доза, с 6-го по 24-й месяцы терапии)	<u>Для пациентов, которые достигают гематологического ответа в течение 6 месяцев:</u> 2 мг/кг/сут назначают внутрь в фиксированной дозе на дополнительные 18 месяцев

* Может потребоваться коррекция дозы циклоспорина для достижения целевых количеств 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 ЭЛТРОМБОЛ

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

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

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

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

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

Реакция	Рекомендации
Нарушения функции печени	Увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 6 раз по сравнению со значением верхней границы нормы (ВГН): прекратить прием препарата ЭЛТРОМБОЛ;

	- при достижении активности АЛТ, повышенной менее чем в 5 раз относительно ВГН, возобновить прием препарата в первоначальной дозе. Увеличение активности АЛТ в 6 раз относительно ВГН после возобновления приема препарата (и не связанное с другими возможными факторами, такими как сывороточная болезнь, сепсис или прием азоловых противогрибковых препаратов): - контроль уровня АЛТ каждые 3–4 дня. Если уровень АЛТ превышает ВГН более чем в 6 раз при повторных анализах крови: - прекратить прием препарата ЭЛТРОМБОЛ; - при достижении активности АЛТ, повышенной менее чем в 5 раз относительно ВГН, возобновить прием препарата в дозе, сниженной на 25 мг от предыдущей дозы. Если уровень АЛТ вновь превышает ВГН более чем в 6 раз при приеме препарата ЭЛТРОМБОЛ в сниженной дозе: - снижать дозу препарата ЭЛТРОМБОЛ на 25 мг, пока уровень АЛТ не будет превышать ВГН в 5 раз. 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, инсульте и инфаркте миокарда в любое время на фоне терапии препаратом ЭЛТРОМБОЛ: прекратить прием препарата ЭЛТРОМБОЛ, но продолжить прием иммуносупрессивных препаратов (иммуноглобулин антитимоцитарный (лошадиный) и циклоспорин). Если при тромбозе количество тромбоцитов >50 000/мкл, рекомендуется либо назначение терапии эноксапарином или другим антикоагулянтом до тех пор, пока количество тромбоцитов не станет <20 000/мкл, либо стандартный курс антикоагулянтной терапии в течение 3–6 месяцев

Отмена препарата

Общая продолжительность приема препарата ЭЛТРОМБОЛ составляет 6 месяцев.

Чрезмерное увеличение количества тромбоцитов (см. табл. 4) и развитие нежелательных явлений, указанных в таблице 5, также требуют прекращения приема препарата ЭЛТРОМБОЛ.

Пациенты с рефрактерной тяжелой апластической анемией

Первоначальный режим дозирования

Взрослые

Начальная доза препарата ЭЛТРОМБОЛ составляет 50 мг один раз в сутки.

У пациентов азиатской расы (таких как китайцы, японцы, корейцы, тайцы) лечение препаратом ЭЛТРОМБОЛ следует начинать с дозы 25 мг один 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 ЭЛТРОМБОЛ следует увеличивать с шагом 50 мг каждые 2 недели до дозы, необходимой для достижения целевого количества тромбоцитов $\geq 50\,000$ /мкл. У пациентов, принимающих препарат в дозе 25 мг один раз в сутки, следует увеличить суточную дозу до 50 мг перед дальнейшим повышением дозы на 50 мг. Не следует превышать дозу 150 мг/сут.

Следует регулярно контролировать клинические гематологические показатели и «печеночные» тесты на всем протяжении терапии и корректировать дозу препарата ЭЛТРОМБОЛ на основании количества тромбоцитов в соответствии с таблицей 6.

Таблица 6. Коррекция дозы препарата ЭЛТРОМБОЛ 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/сут. У пациентов азиатской расы или пациентов с нарушением функции печени, принимающих препарат в дозе 25 мг один 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 решение о дальнейшей коррекции дозы
>400 000/мкл	Прекратить прием препарата ЭЛТРОМБОЛ 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 ЭЛТРОМБОЛ в сниженной суточной дозе	Прекратить прием препарата ЭЛТРОМБОЛ

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 эритроцитарной массы и абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) >1×10⁹/л, стабильно сохраняющегося на протяжении не менее 8 недель, дозу препарата ЭЛТРОМБОЛ 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 <0,5×10⁹/л возможно возобновление лечения препаратом в прежней эффективной дозе.

Отмена препарата

В случае отсутствия гематологического ответа после 16 недель лечения терапию препаратом ЭЛТРОМБОЛ следует отменить. Необходимо рассмотреть возможность отмены терапии препаратом ЭЛТРОМБОЛ в случае появления новых цитогенетических отклонений (см. раздел 4.8). Также отмена терапии препаратом ЭЛТРОМБОЛ 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

Лекарственный препарат противопоказан к применению у детей младше 3 лет в данной лекарственной форме.

Особые группы пациентов (для всех показаний)

Пациенты пожилого возраста

Имеются ограниченные данные по применению препарата ЭЛТРОМБОЛ у пациентов в 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 ЭЛТРОМБОЛ 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 ЭЛТРОМБОЛ следует применять с осторожностью на фоне тщательного контроля состояния (см. раздел 4.4). При необходимости терапии препаратом ЭЛТРОМБОЛ 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 один раз в сутки.

В клиническое исследование пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию, не были включены пациенты с исходным уровнем аспартатаминотрансферазы (АСТ)/АЛТ, превышающим в 5 раз ВГН. Начальная доза препарата ЭЛТРОМБОЛ 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 ЭЛТРОМБОЛ следует принимать по крайней мере за 2 часа до или через 4 часа после приема таких препаратов, как антациды и минеральные добавки, содержащие поливалентные катионы (например, катионы алюминия, кальция, железа, магния, селена и цинка), или употребления молочных продуктов (см. разделы 4.5 и 5).

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к элтромбопагу 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

Препарат следует применять с осторожностью:

- у пациентов с нарушением функции печени;
- у пациентов с нарушением функции почек;
- при наличии факторов риска тромбоза (например, дефицит V фактора Лейдена, антифосфолипидный синдром);
- при одновременном применении с противовирусными препаратами прямого действия, разрешенными для лечения хронического гепатита С (ингибиторы протеазы ВГС, нуклеозидные ингибиторы полимеразы, нуклеозидные ингибиторы полимеразы, ингибиторы NS5A).

Препарат ЭЛТРОМБОЛ 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 ЭЛТРОМБОЛ 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 тромботические осложнения у пациентов с хроническим ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией и прогрессирующим хроническим поражением печени, что определяется низкими уровнями альбумина ≤ 35 г/л или суммой баллов ≥ 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 отказ от проводимой противовирусной терапии требуют вмешательства. Если проведение терапии клинически оправдано, необходим тщательный мониторинг таких пациентов.

Применение с противовирусными препаратами прямого действия

Не изучены эффективность и безопасность одновременного применения элтромбопага с противовирусными препаратами прямого действия, разрешенными для лечения хронического гепатита С (ингибиторы протеазы ВГС, нуклеозидные ингибиторы полимеразы, нуклеозидные ингибиторы полимеразы, ингибиторы NS5A).

Гепатотоксичность

Применение элтромбопага может вызвать отклонения от нормы лабораторных показателей функции печени, тяжелые гепатотоксические осложнения и поражение печени с возможным летальным исходом (см. раздел 4.8). 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-й степени) и обратимый характер без клинически значимых симптомов, которые бы свидетельствовали о нарушении функции печени.

В трех плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных с участием взрослых пациентов с хронической ИТП, у одного пациента в группе плацебо и у одного пациента в группе лечения элтромбопагом наблюдалось нарушение функции печени 4-й 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 превышавшей ВГН, были отмечены у 4,7 и 0% пациентов, получавших лечение элтромбопагом и плацебо соответственно.

По данным двух 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 двух контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ВГС у 34 и 38% пациентов в группе элтромбопага и в группе плацебо соответственно были зарегистрированы случаи ≥ 3 -кратного увеличения активности АЛТ или АСТ выше ВГН. Применение элтромбопага одновременно с комбинацией пэгинтерферона и рибавирина было косвенно связано с гипербилирубинемией. У 76 и 50% пациентов в группе элтромбопага и в группе плацебо соответственно зарегистрированы случаи $\geq 1,5$ -кратного увеличения концентрации общего билирубина по сравнению с ВГН. В открытом неконтролируемом исследовании, проведенном с участием пациентов с ТАА, которые не получали ранее программную иммуносупрессивную терапию, при применении элтромбопага совместно с лошадиным антиtimoцитарным иммуноглобулином и циклоспорином у 46,8% пациентов (29 из 62 пациентов) отмечалось > 3 -кратное увеличение показателей АЛТ и АСТ и $> 1,5$ -кратное увеличение общего билирубина. 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 у 5% пациентов было отмечено > 3 -кратное увеличение показателей АЛТ и АСТ одновременно с $> 1,5$ -кратным увеличением общего (непрямого) билирубина. Общий билирубин был увеличен в $> 1,5$ раза у 14% пациентов.

Элтромбопаг ингибирует гены уридин-дифосфатглюкуроилтрансферазы (UGT1A1) и OATP1B1, которые могут способствовать развитию не прямой гипербилирубинемии.

У пациентов с ИТП, ВГС и рефрактерной ТАА до начала терапии элтромбопагом необходимо провести измерения сывороточной активности АЛТ, АСТ и концентрации билирубина, затем осуществлять контроль каждые 2 недели во время подбора дозы и ежемесячно после достижения стабильной дозы.

При выявлении отклонений показателей функции печени от нормы повторное исследование 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 осложнения, его стабилизации либо возвращения показателей к исходному уровню.

Лечение элтромбопагом прекращают в случае превышения активности АЛТ ВГН в 3 раза и более у пациентов с нормальной функцией печени или в случае ≥ 3 -кратного увеличения активности АЛТ относительно исходного уровня (или > 5 -кратного увеличения активности АЛТ по сравнению с ВГН, в зависимости от того, какой показатель ниже) у пациентов с повышенной активностью АЛТ до начала лечения и следующими признаками:

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

В случае принятия решения о назначении элтромбопага в качестве первой линии терапии ТАА до начала лечения следует провести анализ показателей АЛТ, АСТ и билирубина. В случае повышения показателей АЛТ на протяжении терапии следует корректировать дозы элтромбопага согласно рекомендациям, представленным в таблице 5 (см. раздел 4.2). У пациентов с заболеваниями печени следует применять элтромбопаг с осторожностью. Лечение пациентов с ИТП и рефрактерной ТАА на фоне имеющихся нарушений функции печени следует начинать с минимальной стартовой дозы.

Декомпенсация функции печени (применение с интерферонами)

У пациентов с хроническим гепатитом С и декомпенсацией функции печени необходим мониторинг в случаях, если у пациента низкая концентрация альбумина ($\leq 3,5$ г/л) или сумма баллов ≥ 10 по шкале MELD.

У пациентов с хроническим ВГС и циррозом при лечении интерферонами альфа может быть риск декомпенсации функции печени. В двух контролируемых клинических исследованиях, проведенных с участием пациентов с тромбоцитопенией и ВГС, признаки декомпенсации функции печени (асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозно-расширенных вен, спонтанный бактериальный перитонит) чаще отмечались в группе терапии элтромбопагом (11%), чем в группе плацебо (6%). У пациентов с исходно низкой концентрацией альбумина (≤ 35 г/л) или суммой баллов ≥ 10 по шкале MELD риск декомпенсации функции печени был в 3 раза выше, также было отмечено повышение 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 уровнем альбумина ≤ 35 г/л) по сравнению с группой в целом. Элтромбопаг следует назначать таким пациентам только после тщательной оценки ожидаемого эффекта от терапии и возможных рисков.

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 ЭЛТРОМБОЛ следует прекратить в случае отмены противовирусной терапии в связи с декомпенсацией функции печени.

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 с ТАА, которые не получали программную иммуносупрессивную терапию, 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 элтромбопага.

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 (такими как мутация фактора V Лейдена, дефицит антитромбина III, 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 (см. раздел 4.2).

В исследованиях, проведенных с участием пациентов с 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, транзиторную ишемическую атаку, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и, предположительно,

продолженный 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 признано целесообразным, следует соблюдать осторожность при применении элтромбопага у пациентов с нарушением функции печени.

В двух контролируемых исследованиях, проведенных 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). Осложнения преимущественно были нетяжелыми и разрешились к концу исследования. Тромбоз воротной вены был наиболее распространенным из тромбоэмболических осложнений в обеих группах и встречался у 2% пациентов, получавших элтромбопаг, и у $<1\%$ 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 был в 2 раза повышен риск развития тромбоэмболических осложнений по сравнению с пациентами с более высоким уровнем альбумина; у пациентов в возрасте 60 лет и старше риск развития тромбоэмболических осложнений был в 2 раза выше, чем у более молодых пациентов. Элтромбопаг следует применять для лечения таких пациентов только после тщательного сравнения ожидаемой пользы и возможных рисков. Большинство случаев тромботических и/или тромбоэмболических осложнений не привело к прекращению противовирусной терапии.

В контролируемом исследовании, проведенном с участием пациентов с тромбоцитопенией и хроническими заболеваниями печени ($n=288$), перенесших плановые инвазивные вмешательства, у пациентов, получавших элтромбопаг в дозе 75 мг один раз в сутки в течение 14 дней, был повышен риск сосудистого тромбоза в системе воротной вены.

У 6 из 143 (4%) взрослых пациентов с хронической болезнью печени, получавших элтромбопаг, развились тромбоэмболические осложнения, затрагивавшие сосуды системы воротной вены, а в группе плацебо тромбоэмболические осложнения развились у 2 из 145 (1%) пациентов (один случай поражения сосуда системы воротной вены и один случай инфаркта миокарда). У 5 пациентов, получавших лечение элтромбопагом, тромбоэмболические осложнения развились в течение 30 дней после завершения приема элтромбопага при количестве тромбоцитов, превышавшем 200 000/мкл.

В клинических исследованиях, проведенных с участием пациентов с 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 с рефрактерной ТАА, 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, биопсии печени, трансъюгулярному внутрипеченочному портосистемному шунтированию, эндоскопическому методу лечения варикозного расширения вен пищевода).

Кровотечение после прекращения лечения элтромбопагом

После прекращения терапии элтромбопагом, назначенной 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. После отмены элтромбопага количество тромбоцитов необходимо еженедельно контролировать в течение 4 недель.

Прогрессирование существующего миелодиспластического синдрома (МДС)

Агонисты рецептора тромбопоэтина (ТРО-R) являются факторами роста, приводящими к росту и дифференцировке клеток-предшественников, в том числе дифференцировке и выработке тромбоцитов. Экспрессия ТРО-R происходит на поверхности клеток миелоидного ростка.

Существует опасение, что применение агонистов ТРО-R может стимулировать прогрессирование существующих злокачественных гематологических заболеваний, таких как МДС. В клинических исследованиях при применении агонистов ТРО-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 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.

Применение элтромбопага противопоказано 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 ТРО-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, различных типов лейкоза и солидных опухолей толстой кишки, предстательной железы, яичников и легких.

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

Известно, что у пациентов с ТАА встречаются цитогенетические аномалии. Нет данных, свидетельствующих, что элтромбопаг способствует повышению риска развития цитогенетических нарушений у пациентов с ТАА. В клиническом исследовании II фазы, проведенном с участием пациентов с ТАА, новые цитогенетические аномалии были отмечены у 19% пациентов (8 из 43 пациентов), у 5 из них были отмечены изменения в хромосоме 7. Среднее время развития цитогенетических аномалий составило 2,9 месяца от начала исследования.

В клинических исследованиях элтромбопага у пациентов с ТАА у 4% пациентов (5 из 133 пациентов) 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, до начала терапии элтромбопагом, спустя 3 месяца после начала лечения и через 6 месяцев после окончания применения элтромбопага рекомендуется цитогенетическое исследование аспирата костного мозга. Если

обнаруживаются новые цитогенетические аномалии, необходима оценка целесообразности продолжения терапии элтромбопагом.

Катаракта

В токсикологических исследованиях, в ходе которых грызунам вводили элтромбопаг, у животных были выявлены случаи катаракты. При терапии элтромбопагом рекомендовано плановое наблюдение пациентов на предмет развития катаракты.

В контролируемых исследованиях, проведенных с участием пациентов с тромбоцитопенией и ВГС, получавших лечение интерферонами (n=1439), сообщалось о прогрессировании ранее диагностированной катаракты или о появлении катаракты у 8% пациентов в группе терапии элтромбопагом 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/сут, не выявило клинически значимого эффекта препарата на реполяризацию в миокарде. Удлинение интервала QTc регистрировали в клинических исследованиях с участием пациентов с ИТП и пациентов с тромбоцитопенией, инфицированных ВГС. Клиническая значимость удлинения интервала QTc в ходе данных исследований не была установлена.

Утрата ответа на терапию элтромбопагом

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

Влияние на серологические показатели

Элтромбопаг имеет выраженную окраску, поэтому может оказывать влияние на результаты анализов крови 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 уровня мочевины в крови. Повторное лабораторное исследование с использованием другого метода анализа также может помочь в определении достоверности диагноза.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние элтромбопага на другие лекарственные препараты

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы)

При приеме элтромбопага в дозе 75 мг один раз в сутки в течение 5 дней и однократном приеме розувастатина (субстрата белка-переносчика органических анионов OATP1B1 и белка резистентности рака молочной железы (BCRP)) в дозе 10 мг у 39 здоровых добровольцев наблюдалось изменение фармакокинетических параметров розувастатина в плазме крови: увеличение $C_{\max}$ до 103% (90% доверительный интервал (ДИ): 82%, 126%) и площади под кривой «концентрация–время» (AUC_{inf}) до 55% (90% ДИ: 42%, 69%).

Ожидается также взаимодействие с другими препаратами – ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, в том числе аторвастатином, флувастатином, ловастатином, правастатином и симвастатином. При одновременном применении статинов и элтромбопага следует

рассмотреть возможность снижения дозы ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы с тщательным контролем нежелательных реакций на статины (см. раздел 5.2).

Субстраты OATP1B1 и BCRP

При одновременном применении элтромбопага с другими субстратами OATP1B1, например метотрексатом, и BCRP, например топотеканом и метотрексатом, следует соблюдать осторожность (см. раздел 5.2).

Субстраты цитохрома P450 (CYP450)

В исследованиях *in vitro* с использованием микросом печени человека элтромбопаг при добавлении в концентрации до 100 ммоль не продемонстрировал 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 один раз в сутки в течение 7 дней у 24 здоровых добровольцев мужского пола не ингибировал и не вызывал индукции метаболизма маркерных субстратов ферментов CYP1A2 (кофеина), CYP2C19 (омепразола), CYP2C9 (флурбипрофена) или CYP3A4 (мидазолама). Клинически значимых взаимодействий при одновременном применении элтромбопага и субстратов цитохрома CYP450 не ожидается (см. раздел 5.2).

Ингибиторы протеазы вируса гепатита С

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

Лекарственные средства, которые могут оказывать влияние на элтромбопаг

Циклоспорин: при одновременном приеме элтромбопага в дозе 200 мг одновременно с циклоспорином (ингибитором BCRP) в дозе 600 мг было отмечено уменьшение экспозиции элтромбопага, которое не было расценено как клинически значимое. Однократный прием элтромбопага в дозе 50 мг одновременно с циклоспорином в дозе 200 мг снижал C_{max} и AUC_{inf} элтромбопага на 25 (90% ДИ: 15%, 35%) и 18% (90% ДИ: 8%, 28%) 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 элтромбопага.

Поливалентные катионы (образование хелатных комплексов): элтромбопаг образует хелатные соединения с такими поливалентными катионами, как алюминий, кальций, железо, магний, селен и цинк. Однократный прием элтромбопага в дозе 75 мг с антацидом, содержащим поливалентные катионы (1524 мг алюминия гидроксида и 1425 мг магния карбоната), приводил 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 и минеральные добавки, содержащие поливалентные катионы, а также

употреблять молочные продукты по крайней мере за 2 часа до или через 4 часа после приема элтромбопага (см. разделы 4.2 и 5.2).

Комбинация лопинавира с ритонавиром: одновременный прием элтромбопага и комбинации лопинавира с ритонавиром может привести к снижению концентрации элтромбопага. В исследовании с участием 40 здоровых добровольцев установлено, что однократный прием элтромбопага в дозе 100 мг и во время многократного приема комбинации лопинавира с ритонавиром в дозе 400 мг/100 мг 2 раза в сутки приводил к снижению значения AUC_{inf} элтромбопага в плазме крови на 17% (90% ДИ: 6,6%, 26,6%). Следовательно, при одновременном приеме 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 и UGT1A3 (см. раздел 5.2).

Лекарственные препараты, которые ингибируют или индуцируют только один изофермент, вряд ли могут значительно 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 многократном приеме боцепревира в дозе 800 мг каждые 8 часов или телапревира в дозе 750 мг каждые 8 часов и однократного приема элтромбопага в дозе 200 мг не наблюдалось клинически значимых изменений уровня элтромбопага в плазме крови.

Лекарственные препараты для лечения ИТП: 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

Однократный прием элтромбопага в дозе 50 мг со стандартным высококалорийным завтраком, содержащим большое количество жиров и молочные продукты, снижает показатель 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 (см. раздел 4.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Элтромбопаг не рекомендуется применять при беременности и у женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции.

Беременность

Нет данных о применении препарата во время беременности у человека. В исследованиях на беременных самках животных при введении элтромбопага в период органогенеза была выявлена репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

В случае применения препарата при беременности или при развитии беременности во время 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.

В исследованиях эмбриофетальной токсичности у крыс и кроликов элтромбопаг вводили самкам в период органогенеза. У самок крыс введение элтромбопага в токсической дозе, равной 60 мг/кг/сут (в 6 раз превышавшей экспозицию у человека на основании AUC у пациентов с ИТП при приеме препарата в дозе 75 мг/сут и в 3 раза превышавшей экспозицию у человека на основании AUC у пациентов с хроническим гепатитом С при приеме препарата в дозе 100 мг/сут), приводило к снижению веса плода и небольшому увеличению частоты развития шейных ребер. Никаких доказательств серьезных пороков развития в исследовании отмечено не было. У самок кролика не было отмечено эмбриофетальной токсичности и тератогенности при введении элтромбопага в дозах до 150 мг/кг/сут (в 0,5 раза превышавших экспозицию у человека на основании AUC у пациентов с ИТП при приеме препарата в дозе 75 мг/сут и в 0,3 раза превышавшей экспозицию у человека на основании AUC у пациентов с хроническим гепатитом С при приеме препарата в дозе 100 мг/сут).

В исследованиях пре- и постнатальной токсичности у беременных самок крыс элтромбопаг вводили с 6-го дня гестации до 20-го дня лактации. Никаких побочных эффектов препарата на репродуктивную функцию материнского животного или на развитие потомства при дозах до 20 мг/кг/сут отмечено не было (в 2 раза превышавших экспозицию у человека на основании AUC у пациентов с ИТП при приеме препарата в дозе 75 мг/сут и сравнимой с экспозицией у человека на основании AUC у пациентов с хроническим гепатитом С при приеме препарата в дозе 100 мг/сут). Элтромбопаг был обнаружен в плазме крови потомства, концентрация препарата увеличивалась дозозависимо.

Лактация

Нет данных о том, выделяются ли элтромбопаг или его метаболиты с грудным молоком у человека, или об их влиянии на грудных детей и на секрецию молока. Тем не менее, элтромбопаг был обнаружен в плазме крови детенышей лактировавших крыс через 10 дней после рождения, которым вводили препарат, что дает основание полагать, что элтромбопаг может выделяться с грудным молоком. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или о продолжении/прекращении терапии препаратом ЭЛТРОМБОЛ, 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 введении в дозах, в 2–3 раза превышающих рекомендованные для человека (рассчитанных на основании величины AUC у пациентов с ИТП при приеме в дозе 75 мг/сут и у пациентов с хроническим ВГС при приеме в дозе 100 мг/сут).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать

с механизмами

Исследования по влиянию элтромбопага на способность к управлению автомобилем или работе с механизмами не проводились. На основании фармакологических свойств элтромбопага отрицательное влияние на такие виды деятельности не ожидается.

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Пациенты с хронической иммунной тромбоцитопенией

Безопасность применения элтромбопага была оценена у 763 взрослых пациентов, ранее проходивших лечение от ИТП. В четырех контролируемых клинических исследованиях 403 взрослых пациента с хронической ИТП принимали элтромбопаг и 179 пациентов принимали плацебо, в дополнение к данным, полученным в ходе проведения трех 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 двух исследованиях. Профиль побочных реакций был сопоставим с таковым у взрослых с некоторыми дополнительными нежелательными реакциями. Дополнительные нежелательные реакции у пациентов в возрасте 3–17 лет с ИТП приведены в таблице 8.

Пациенты с хроническим ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией

Безопасность применения элтромбопага была оценена у 1439 взрослых пациентов в двух контролируемых исследованиях, включая данные пациентов, получавших ранее элтромбопаг в предшествовавшей применению противовирусных препаратов фазе лечения, далее рандомизированных в группу плацебо. В два контролируемых клинических исследования были включены 955 пациентов с хроническим ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией, которые получали терапию элтромбопагом, 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 антиглобулином и циклоспорином у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию (например, терапию антиглобулином, алемтузумаб или высокие дозы циклофосфамида), была оценена в неконтролируемом клиническом исследовании с участием 154 пациентов, среди которых 92 пациента получали комбинированную терапию элтромбопагом, лошадиным антиглобулином и циклоспорином. Длительность терапии составляла 183 дня, 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 ТАА 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, выявленные в клинических исследованиях, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости (MedDRA). Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$, включая отдельные случаи). Категории частоты сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Таблица 7. Нежелательные реакции у взрослых с хронической ИТП

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
<i>Инфекции и инвазии</i>		Фарингит	
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		Катаракта	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		Тромбоэмболические осложнения Тромботическая микроангиопатия с острой почечной недостаточностью	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Тошнота Диарея	Рвота	Сухость слизистой оболочки полости рта
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Повышение активности АЛТ	Гипербилирубинемия Повышение активности АСТ	Лекарственное поражение печени
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		Алоpecia Кожная сыпь	
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Боль в спине	Костно-мышечная боль (включая боль в грудной клетке костно-мышечного характера) Миалгия	

Также отмечались дополнительные нежелательные лекарственные реакции у детей с ИТП.

Таблица 8. Дополнительные нежелательные реакции у детей с ИТП

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто	Нечасто
		($\geq 1/100 - < 1/10$)	($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей Назофарингит		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Боль в ротоглотке Ринорея	
Желудочно-кишечные нарушения	Абдоминальная боль	Зубная боль	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка		

Таблица 9. Нежелательные реакции у пациентов с хроническим ВГС

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия		
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль		
Нарушения со стороны органа зрения		Катаракта	
Нарушения со стороны сосудов		Тромбоэмболические осложнения (включая тромбоз портальных вен)	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель		
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота Диарея		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Гипербилирубинемия Лекарственное поражение печени	Поражение печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд	Алопеция Кожная сыпь	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миалгия		

Системно-органный класс	Очень часто (≥1/10)	Часто	Нечасто
		(≥1/100 – <1/10)	(≥1/1000 – <1/100)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Повышенная утомляемость Лихорадка Озноб Астения Гриппоподобный синдром	Отек	

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

Системно-органный класс	Очень часто (≥1/10)	Часто (≥1/100 – <1/10)	Нечасто (≥1/1000 – <1/100)
Нарушения метаболизма и питания		Тошнота Диарея Абдоминальная боль	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожная сыпь Дисхромия кожи, включая гиперпигментацию	
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности АЛТ Повышение активности АСТ Увеличение билирубина в крови (включая желтушность склер)		

Возникновение новых или усугубление имеющихся лабораторных показателей функции печени (степени 3 и 4 по шкале СТСАЕ; СТСАЕ – Общая терминология критериев для оценки нежелательных явлений) у пациентов, принимавших элтромбопаг, отмечалось в 15,2 и 2,2% случаев по показателю АСТ, в 26,4 и 4,3% случаев по показателю АЛТ, в 12,1 и 1,1% случаев по показателю билирубина соответственно.

Цитогенетические аномалии

В неконтролируемом исследовании у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию, проводилась аспирация костного мозга с целью дальнейшего цитогенетического анализа. В ходе исследования у 15 из 153 (10%) пациентов произошла клональная эволюция. Среди 15 пациентов, у которых были отмечены цитогенетические аномалии, у 7 пациентов отмечалась утрата 7-й хромосомы, в 6 случаях изменения произошли в течение 6,1 месяца. Также у 4 пациентов отмечались хромосомные aberrации неясного генеза, а у 3 пациентов была отмечена утрата 13-й хромосомы, что считается хорошим прогностическим фактором при апластической анемии. Также у одного пациента спустя 5 лет после начала 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-й 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.

Дети

Оценка безопасности приема элтромбопага у пациентов в возрасте 2–17 лет основывается на результатах неконтролируемого последовательного исследования, проведенного с участием 37 пациентов: 2 пациентов в возрасте 2–5 лет, 12 пациентов в возрасте 6–11 лет и 23 пациентов в возрасте 12–17 лет. Профиль безопасности приема элтромбопага у детей соответствовал профилю безопасности для общей популяции.

Таблица 11. Нежелательные реакции у пациентов с рефрактерной ТАА

Системно-органный класс	Очень часто (≥1/10)	Часто (≥1/100 – <1/10)	Нечасто (≥1/1000 – <1/100)
<i>Психические нарушения</i>	Бессонница		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль Головокружение		
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		Катаракта	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения</i>	Боль в ротоглотке Кашель Ринорея		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Тошнота Диарея Абдоминальная боль		
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Повышение активности трансаминаз	Гипербилирубинемия	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		Кожная сыпь Эксфолиативный дерматит Многоформная эритема	
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	Артралгия Боль в конечностях Мышечный спазм		
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Повышенная утомляемость Лихорадка Озноб		

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 (частота неизвестна)

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, спонсированных, клинико-

фармакологических и поисковых исследованиях при применении по неутвержденным показаниям. Поскольку невозможно оценить частоту встречаемости нежелательных реакций достоверно, так как данные сообщения поступают спонтанно, частота встречаемости нежелательных реакций была определена как «неизвестно».

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 показанию ТАА, а также по незарегистрированному показанию при МДС.

Описание отдельных нежелательных реакций

Тромботические/тромбоэмболические осложнения

В трех контролируемых и двух неконтролируемых клинических исследованиях, проведенных с участием 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 частоты) тромбоз глубоких вен (n=6), легочную эмболию (n=6), острый инфаркт миокарда (n=2), церебральный инфаркт (n=2), эмболию (n=1).

В плацебо-контролируемом исследовании (n=288) 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 поражений сосудов системы портальной вены и 2 из 145 (1%) пациентов в группе плацебо сообщили о 3 тромботических/тромбоэмболических осложнениях. У 5 из 6 пациентов, получавших элтромбопаг, были отмечены тромботические/тромбоэмболические осложнения при количестве тромбоцитов $\geq 200\ 000/\text{мкл}$.

Специфических факторов риска у пациентов с возникшими в ходе терапии тромботическими/тромбоэмболическими осложнениями, за исключением количества тромбоцитов $\geq 200\ 000/\text{мкл}$, выявлено не было.

Развитие тромбоцитопении после прекращения лечения

В трех контролируемых исследованиях у пациентов с ИТП наблюдалось кратковременное снижение количества тромбоцитов до значений ниже исходных у 8% пациентов, принимавших элтромбопаг, и у 8% пациентов из 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, у 5 из них были изменения в 7-й хромосоме. В двух исследованиях (ELT116826 и ELT116643) цитогенетические аномалии были обнаружены у 4 из 28 (14%) и у 4 из 62 (6%) пациентов соответственно.

Гематологические злокачественные новообразования

В несравнительном открытом исследовании у 3 (7%) пациентов с ТАА, принимавших элтромбопаг, был диагностирован МДС. 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
010005, г. Астана, район Байконыр, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
Телефон: +7 (7172) 235 135
Электронная почта: farm@dari.kz
<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, Республика Беларусь, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а
Телефон: +375-17-242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э.Габриеляна» АОЗТ
г. Ереван, 0051, пр. Комитаса, 49/5
Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05
<http://www.pharm.am/index.php/ru>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики
720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25
Телефон: (996) 312 21-92-86
<http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

В ходе клинических исследований был зарегистрирован один случай передозировки, когда пациент принял элтромбопаг в дозе 5000 мг. При этом отмечались следующие симптомы:

нераспространенная сыпь, транзиторная брадикардия, утомляемость и повышение активности АЛТ и АСТ. При измерении концентраций ферментов печени со 2-го по 18-й день после приема препарата в данной дозе были получены следующие результаты: концентрация АСТ была выше ВГН в 1,6 раза, концентрация АЛТ – в 3,9 раза, концентрация общего билирубина – в 2,4 раза. На 18-й день количество тромбоцитов составляло 672 000/мкл, максимальное количество тромбоцитов, полученное путем измерений в период после приема, составляло 929 000/мкл. Все симптомы разрешились 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.
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 ИТП представлены в таблице 12.

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

Доза элтромбопага (один раз в сутки)	Количество пациентов	Максимальная концентрация (C_{max}), мкг/мл	Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация– время» ($AUC_{(0-t)}$), мкг×ч/мл
50 мг	34	8,01 (6,73; 9,53)	108 (88; 134)
75 мг	26	12,7 (11,0; 14,5)	168 (143; 198)

Фармакокинетические параметры элтромбопага у пациентов с ВГС представлены в таблице 13.

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	$AUC_{(0-t)}$, 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)
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 $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} по данным ретроспективного популяционного фармакокинетического анализа.

Фармакокинетические параметры элтромбопага после приема элтромбопага у 45 пациентов с ТАА, не получавших программную иммуносупрессивную терапию, представлены в таблице 14.

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	$AUC_{(0-t)}$, мкг×ч/мл
150 мг	45	40,1 (44,9%)	772 (47,2%)

Данные представлены как геометрические средние (геометрический средний коэффициент вариации).

Абсорбция и биодоступность

C_{max} элтромбопага в плазме крови достигается через 2–6 часов после приема внутрь. Одновременный прием элтромбопага с антацидами и минеральными добавками, содержащими поливалентные катионы, а также молочными продуктами значительно снижает экспозицию элтромбопага.

Абсолютная биодоступность элтромбопага при приеме внутрь не была установлена.

Распределение

Элтромбопаг в высокой степени связывается с белками плазмы крови человека (>99,9%). Элтромбопаг является субстратом BCRP, но не является субстратом P-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% радиоактивности в плазме крови, образуются путем глюкуронидации и окисления. В ходе исследования было установлено, что примерно 20% от введенной дозы метаболизируется путем окисления.

Исследования *in vitro* показали, что CYP1A2 и CYP2C8 являются изоферментами, отвечающими за окислительный метаболизм, тогда как 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% от введенной дозы обнаруживается в моче в виде метаболитов. Исходное вещество (элтромбопаг) в неизменном виде в моче отсутствует. Неизмененный элтромбопаг составляет до 20% от веществ, обнаруженных в кале. Период полувыведения из плазмы крови составляет около 21–32 ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Почечная недостаточность

При однократном приеме элтромбопага в дозе 50 мг у пациентов с нарушением функции почек легкой степени AUC_{0-t} 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.

Печеночная недостаточность

При однократном приеме элтромбопага в дозе 50 мг у пациентов с циррозом печени (нарушением функции печени) было отмечено, что AUC_{0-t} увеличивалась на 41% у пациентов с нарушением функции печени легкой 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 с нарушением функции печени выявлена существенная вариабельность экспозиции по сравнению с таковой у здоровых добровольцев.

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику элтромбопага при многократном приеме препарата было оценено посредством группового фармакокинетического анализа данных, полученных от 28 здоровых добровольцев и 79 пациентов с хроническими заболеваниями печени. Согласно результатам данного исследования, у пациентов с циррозом печени (нарушением функции печени) отмечено увеличение значения $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, при этом значение $AUC_{(0-}$

т) возрастало с увеличением числа баллов по шкале Чайлд–Пью. У пациентов с нарушением функции печени легкой степени $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага была приблизительно на 87–110% выше, а у пациентов с нарушением функции печени средней степени – приблизительно на 141–240% выше, чем у здоровых добровольцев.

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 один 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 $AUC_{(0-t)}$ по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, при этом $AUC_{(0-t)}$ возрастала с увеличением количества баллов по шкале Чайлд–Пью. По сравнению со здоровыми добровольцами, у пациентов с ВГС $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага была выше приблизительно на 100–144%. У пациентов с ВГС терапию элтромбопагом следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки.

Раса

Влияние 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. японцев, китайцев, корейцев, тайцев) $AUC_{(0-t)}$ 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 южноазиатского происхождения $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага была примерно на 55% выше по сравнению с пациентами других рас (преимущественно европеоидной).

Пол

Влияние пола на фармакокинетику элтромбопага оценивали при помощи популяционного фармакокинетического анализа у 111 здоровых добровольцев (из них 14 – женского пола) и 88 пациентов с ИТП (из них 57 – женского пола). По данным популяционного фармакокинетического анализа, $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага у пациентов женского пола 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 $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага была на 41% выше по сравнению с таковой у мужчин.

Лица пожилого возраста

Влияние возраста пациентов на фармакокинетику элтромбопага оценивали с помощью популяционного фармакокинетического анализа с участием 28 здоровых добровольцев и 635 пациентов с ВГС в возрасте от 19 до 74 лет. У пожилых пациентов (>60 лет) $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага была на 36% выше по сравнению с более молодыми пациентами.

Дети

Дети старше 1 года

Фармакокинетика элтромбопага при приеме 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, у пациентов женского пола было отмечено снижение данного показателя на 20%. Фармакокинетические показатели у пациентов данной популяции представлены в таблице 15.

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

Возрастная группа	C_{max} , мкг/мл	$AUC_{(0-t)}$, 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)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол (Е421)
 Целлюлоза микрокристаллическая тип 200
 Кросповидон
 Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Поливиниловый спирт
 Макрогол 3350
 Краситель железа оксид красный (Е172)
 Тальк
 Титана диоксид (Е171)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 или 30 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку, по 2 или 4 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток или по 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

Представительство АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан

ТОО «Р-Фарм Казахстан»

050059, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 17/1, ПФЦ «Нурлы-Тау», блок 5Б, 13 этаж

Телефон: +7 (771) 722-85-26

Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представительство АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210

Телефон: +37 (533) 357-58-65

Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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