

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

Элбигем, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Элбигем, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: элтромбопаг.

Элбигем, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: мальтитол (E965), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172) (см. раздел 4.4).

Элбигем, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: мальтитол (E965), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Элбигем, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от светло-коричневого до темно-коричневого цвета с белыми вкраплениями.

Элбигем, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от светло-коричневого до темно-коричневого цвета с белыми вкраплениями.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Пациенты с хронической иммунной тромбоцитопенией

Для достижения и поддержания количества тромбоцитов $\geq 50000/\text{мкл}$ применяют минимальную эффективную дозу препарата Элбигем. Подбор дозы проводят, основываясь на изменении количества тромбоцитов. Препарат Элбигем 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 недели после ее прекращения.

Первоначальный режим дозирования

Взрослые и дети в возрасте 6–17 лет

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

У взрослых и детей в возрасте 6–17 лет азиатской расы (таких как китайцы, японцы, корейцы, тайцы и жители Тайваня) лечение препаратом Элбигем следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки.

Дети в возрасте 3–5 лет

Начальная доза препарата у пациентов данной категории составляет 25 мг 1 раз в сутки. У

пациентов азиатской расы (таких как, китайцы, японцы, корейцы, тайцы и жители Тайваня) в возрасте 3–5 лет начинать терапию препаратом следует с дозы 25 мг 1 раз в сутки.

Мониторинг и коррекция дозы

Взрослые и дети старше 3 лет

После начала терапии следует корректировать дозу препарата для поддержания количества тромбоцитов на уровне ≥ 50000 /мкл для уменьшения риска кровотечения. Не следует превышать дозу 75 мг в сутки.

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

Во время терапии препаратом Элбигем необходимо проводить полный анализ крови еженедельно, включая определение количества тромбоцитов и мазок периферической крови, до стабилизации количества тромбоцитов на уровне ≥ 50000 /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 Элбигем для пациентов с ИТП

Количество тромбоцитов	Коррекция дозы или ответ
<50000/мкл в течение по крайней мере 2 недель терапии	Увеличить суточную дозу на 25 мг до максимальной дозы 75 мг/сутки*.
≥ 50000 /мкл – ≤ 150000 /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.
>150000/мкл – ≤ 250000 /мкл	Уменьшить суточную дозу на 25 мг. Через 2 недели оценить эффект от коррекции дозы и принять решение о коррекции дозы**.
>250000/мкл	Отменить терапию препаратом; увеличить частоту определения количества тромбоцитов до 2 раз в неделю. При количестве тромбоцитов ≤ 100000 /мкл, возобновить терапию в суточной дозе, уменьшенной на 25 мг.

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

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

Терапию препаратом можно сочетать с иным медикаментозным лечением ИТП. При

медицинской необходимости во время терапии препаратом Элбигем следует корректировать режим дозирования одновременно применяемых препаратов, чтобы избежать чрезмерного увеличения количества тромбоцитов.

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

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

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

Отмена препарата у взрослых и детей старше 3 лет

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

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

Пациенты с хроническим ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией

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

Целью применения препарата на фоне антивирусной терапии является поддержание количества тромбоцитов, позволяющего предотвратить риск развития геморрагических осложнений, как правило, около 50000–75000/мкл. Следует избегать увеличения количества тромбоцитов >75000/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 Элбигем 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 Элбигем составляет 25 мг 1 раз в сутки.

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

Мониторинг и коррекция дозы

Дозу препарата Элбигем 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 Элбигем.

Во время противовирусной терапии необходимо корректировать дозу препарата Элбигем 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 50000/мкл – 75000/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 Элбигем для пациентов с ВГС во время противовирусной терапии

Количество тромбоцитов	Коррекция дозы или ответ
<50000/мкл в течение по крайней мере 2 недель терапии	Увеличить суточную дозу на 25 мг, но не выше 100 мг в сутки

≥200000/мкл – ≤400000/мкл	Уменьшить суточную дозу на 25 мг. Спустя 2 недели оценить эффект от коррекции дозы и принять решение о дальнейшей коррекции дозы*
>400000/мкл	Прекратить прием препарата Элбигем; увеличить частоту определения количества тромбоцитов до 2 раз в неделю. При количестве тромбоцитов <150000/мкл, возобновить терапию в сниженной суточной дозе

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

Отмена препарата

У пациентов с ВГС генотипа 1/4/6, независимо от решения о продолжении терапии интерферонами, следует рассмотреть отмену препарата Элбигем 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 Элбигем, если после 24-недельной терапии обнаружена РНК ВГС. После отмены противовирусной терапии следует прекратить применение препарата Элбигем при отсутствии иных показаний для его применения.

Следует прекратить применение препарата Элбигем 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 Элбигем следует назначать одновременно со стандартной иммуносупрессивной терапией. Не допустимо превышение начальной дозы препарата Элбигем.

Первоначальный режим дозирования

Взрослые и дети старше 12 лет

Рекомендуемая начальная доза препарата Элбигем составляет 150 мг 1 раз в сутки в течение 6 месяцев. У взрослых и детей в возрасте 12–17 лет азиатской расы (таких, как выходцы из Восточной/Юго-Восточной Азии) лечение препаратом Элбигем следует начинать с дозы 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 месяцев.

Дети в возрасте 6–11 лет

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 месяцев. У детей в возрасте 6–11 лет азиатской расы (таких как выходцы из

Восточной/Юго-Восточной Азии) лечение препаратом следует начинать с дозы 75 мг 1 раз в 2 дня в течение 6 месяцев.

Дети в возрасте 3–5 лет

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 2,5 мг/кг 1 раз в сутки в течение 6 месяцев. У детей в возрасте 3–5 лет азиатской расы (таких как выходцы из Восточной/Юго-Восточной Азии) лечение препаратом следует начинать с дозы 1,25 мг/кг 1 раз в сутки в течение 6 месяцев в случае если масса тела пациента составляет >20 кг. В случае если масса тела пациента составляет от 10 до 20 кг следует начинать терапию препаратом Элбигем с дозы 25 мг 1 раз в двое суток в течение 6 месяцев.

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

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

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

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

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

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

Мониторинг и коррекция дозы препарата Элбигем

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

Таблица 4. Коррекция дозы препарата Элбигем в терапии первой линии тяжелой апластической анемии

Количество тромбоцитов	Коррекция дозы или ответ
>200000/мкл ≤400000/мкл	Снижать суточную дозу на 25 мг каждые 2 недели до минимально возможной дозы, при которой количество тромбоцитов ≥50000/мкл. У детей в возрасте 3–12 лет, принимавших препарат Элбигем в дозе 25 мг 1 раз в сутки, следует рассмотреть возможность приема препарата в дозе 25 мг через день
>400000/мкл	Прекратить прием препарата Элбигем на 1 неделю. При количестве тромбоцитов <200000/мкл возобновить прием препарата Элбигем в дозе, сниженной на 25 мг (у детей в

	возрасте 3–12 лет, принимавших препарат Элбигем в дозе 25 мг 1 раз в сутки, следует рассмотреть возможность приема препарата в дозе 25 мг через день)
--	---

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

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

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

	антитимоцитарный (лошадиный) и циклоспорин). Если при тромбозе количество тромбоцитов $>50000/\text{мкл}$, рекомендуется либо назначение терапии эноксапарином или другим антикоагулянтом до тех пор, пока количество тромбоцитов не достигнет уровня $<20000/\text{мкл}$, либо стандартный курс антикоагулянтной терапии в течение 3–6 месяцев
--	---

Отмена препарата

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

Пациенты с рефрактерной тяжелой апластической анемией

Первоначальный режим дозирования

Взрослые

Начальная доза препарата Элбигем составляет 50 мг 1 раз в сутки. У пациентов азиатской расы (таких, как выходцы из Восточной/Юго-Восточной Азии) лечение препаратом Элбигем следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки.

Мониторинг и коррекция дозы

Для достижения гематологического ответа требуется коррекция дозы, как правило, до 150 мг, для чего может потребоваться до 16 недель с момента начала лечения препаратом. Дозу препарата Элбигем следует увеличивать с шагом 50 мг каждые 2 недели, до дозы, необходимой для достижения целевого количества тромбоцитов $\geq 50000/\text{мкл}$. У пациентов, принимающих препарат в дозе 25 мг 1 раз в сутки, следует увеличить суточную дозу до 50 мг перед дальнейшим повышением дозы на 50 мг. Не следует превышать дозу 150 мг в сутки. Следует регулярно контролировать клинические гематологические показатели и «печеночные» тесты на всем протяжении терапии и корректировать дозу препарата Элбигем на основании количества тромбоцитов в соответствии с Таблицей 6.

Таблица 6. Коррекция дозы препарата Элбигем для пациентов с ТАА

Количество тромбоцитов	Коррекция дозы или ответ
$<50000/\text{мкл}$ в течение по крайней мере 2 недель терапии	Повысить суточную дозу на 50 мг, но не выше 150 мг в сутки. У пациентов азиатской расы или пациентов с нарушением функции печени, принимающих препарат в дозе 25 мг 1 раз в сутки, следует увеличить суточную дозу до 50 мг перед дальнейшим повышением дозы на 50 мг

$\geq 200000/\text{мкл}$ –	Снизить суточную дозу на 50 мг. Спустя 2 недели оценить
$\leq 400000/\text{мкл}$ в любое время	эффект от коррекции дозы и принять решение о дальнейшей коррекции дозы
$> 400000/\text{мкл}$	Прекратить прием препарата Элбигем не менее чем на 1 неделю. При количестве тромбоцитов $\leq 150000/\text{мкл}$ возобновить лечение в суточной дозе, сниженной на 50 мг
$> 400000/\text{мкл}$ спустя 2 недели терапии препаратом Элбигем в сниженной суточной дозе	Прекратить прием препарата Элбигем

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

После достижения количества тромбоцитов $> 50000/\text{мкл}$, концентрации гемоглобина > 10 г/дл без трансфузий эритроцитной массы и абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) $> 1 \times 10^9/\text{л}$, стабильно сохраняющихся на протяжении не менее 8 недель, дозу препарата Элбигем 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 $< 30000/\text{мкл}$, снижения концентрации гемоглобина < 9 г/дл или при АЧН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ возможно возобновление лечения препаратом в прежней эффективной дозе.

Отмена препарата

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

Особые группы пациентов (для всех показаний)

Пациенты пожилого возраста

Имеются ограниченные данные по применению препарата Элбигем 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 Элбигем 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 Элбигем следует применять с осторожностью на фоне тщательного контроля состояния (см. раздел 4.4). При необходимости терапии препаратом Элбигем у пациента с ИТП и нарушением функции печени лечение начинают в дозе 25 мг/сут.

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

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

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

Дети в возрасте 18 лет

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

Способ применения

Режим дозирования подбирают индивидуально на основании количества тромбоцитов.

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

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

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

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, печени, пациентов с факторами риска тромбоза (например, дефицит V фактора Лейдена, антифосфолипидный синдром).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с противовирусными препаратами прямого действия, разрешенными для лечения хронического гепатита С (ингибиторы протеазы вируса гепатита С, нуклеозидные ингибиторы полимеразы, ненуклеозидные ингибиторы полимеразы, NS5A ингибиторы).

Препарат Элбигем 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 Элбигем 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 баллом ≥ 10 по шкале MELD (модель конечной стадии заболевания печени). Кроме того, преимущества терапии, обеспечивающей устойчивый вирусологический ответ по сравнению с плацебо, были незначительными у данных пациентов (в особенности у пациентов с исходным альбумином ≤ 35 г/л) по сравнению с группой в целом. Терапия элтромбопагом у таких пациентов должна быть начата только специалистами, имеющими опыт в терапии прогрессирующего ВГС, и только тогда, когда риски тромбоцитопении или отказ от проводимой противовирусной терапии требуют вмешательства. Если проведение

терапии клинически оправдано, необходим тщательный мониторинг таких пациентов.

Гепатотоксичность

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

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

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

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

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

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

При применении в монотерапии у пациентов с рефрактерной ТАА II фазы > 3 -кратное увеличение показателей АЛТ и АСТ одновременно с $> 1,5$ -кратным увеличением общего

(непрямого) билирубина было отмечено у 5 % пациентов. Общий билирубин был увеличен в >1,5 раза у 14 % пациентов.

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

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

Повторное исследование после выявления отклонения показателей функции печени от нормы проводят в течение 3–5 дней. Если сывороточная концентрация общего билирубина увеличена, следует определить концентрацию его отдельных фракций. В случае подтверждения отклонения от нормы контроль продолжают до разрешения данного явления, его стабилизации либо возвращения показателей к исходному уровню.

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

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

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

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

Тяжелые поражения печени

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

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

Декомпенсация функции печени (применение с интерферонами)

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

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

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

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

Применение с антивирусными препаратами прямого действия

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

Тромботические и/или тромбоэмболические осложнения

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

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

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

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

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

В 2-х контролируемых исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ВГС, получавших терапию интерфероном (n=1439), у 38 из 955 пациентов (4 %), получавших элтромбопаг, и у 6 из 484 пациентов (1 %), получавших плацебо, отмечались тромботические или тромбоэмболические осложнения (как венозные, так и артериальные). События преимущественно были нетяжелыми и разрешились к концу исследования. Тромбоз воротной вены был наиболее распространенным из тромбоэмболических осложнений в обеих группах (2 % пациентов, получавших элтромбопаг, и < 1 % пациентов, получавших плацебо). Временной связи между началом лечения и развитием тромботических и/или тромбоэмболических осложнений не наблюдалось. У пациентов с низким уровнем альбумина (≤ 35 г/л) или баллом ≥ 10 по шкале MELD отмечено двукратное увеличение риска развития тромбоэмболических осложнений, в сравнении с пациентами с более высоким уровнем альбумина; пациенты в возрасте 60 лет и старше имели двукратное увеличение риска тромбоэмболических осложнений, чем более молодые пациенты. 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 с участием пациентов с тромбоцитопенией и хроническими заболеваниями печени ($n = 288$), перенесших плановые инвазивные вмешательства, риск тромбоза в системе воротной вены был повышен у пациентов, получавших элтромбопаг в дозе 75 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней.

У шести из 143 (4 %) взрослых пациентов с хронической болезнью печени, получавших элтромбопаг, развились тромбоэмболические явления (все в системе воротной вены), а в группе плацебо тромбоэмболические явления развились у двух из 145 (1 %) пациентов (1 случай в системе воротной вены и 1 случай инфаркта миокарда). У пяти пациентов, получавших лечение элтромбопагом, тромбоэмболические явления развились в течение 30 дней после завершения приема элтромбопага при количестве тромбоцитов, превышавшем 200000/мкл.

В клинических исследованиях рефрактерной ТАА случаев развития тромботических и/или тромбоэмболических осложнений выявлено не было, однако число пациентов с данным показанием было ограничено. Необходимо учитывать возможность развития тромботических и/или тромбоэмболических осложнений, индуцированных приемом элтромбопага, в популяции пациентов, принимая во внимание назначение максимально допустимой дозы и характер реакции.

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

Кровотечение после прекращения лечения элтромбопагом

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

Прогрессирование существующего миелодиспластического синдрома (МДС)

Агонисты ТРО-R являются факторами роста, приводящими к росту и дифференцировке клеток-предшественников, в т.ч. дифференцировке и выработке тромбоцитов. Экспрессия ТРО-R происходит на поверхности клеток миелоидного роста.

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 диагноз МДС. Следует учесть возможность проведения пункции и биопсии костного мозга на протяжении течения заболевания и терапии, в особенности у пациентов старше 60 лет, пациентов с системными проявлениями или патологическими проявлениями, такими как увеличение количества бластных клеток в периферической крови.

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

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

Злокачественные новообразования и прогрессирование злокачественных новообразований

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

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

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

Цитогенетические аномалии и развитие МДС/острого миелоидного лейкоза у пациентов с тяжелой апластической анемией

Известно, что цитогенетические аномалии встречаются у пациентов с тяжелой апластической анемией. Нет данных, свидетельствующих, что элтромбопаг способствует повышению риска развития цитогенетических нарушений у пациентов с ТАА. В клиническом исследовании элтромбопага II фазы у пациентов с тяжелой апластической анемией частота новых цитогенетических аномалий была отмечена у 19 % пациентов (8 из

43 пациентов, у пяти из них были отмечены изменения в хромосоме 7). Среднее время развития цитогенетических аномалий от начала исследования составило 2,9 месяцев.

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

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

Катаракта

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

В контролируемых исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ВГС, которые получали лечение на основе интерферонов (n=1439), сообщалось о прогрессировании катаракты, существовавшей исходно, или о появлении катаракты у 8 % пациентов в группе элтромбопага и 5 % пациентов в группе плацебо.

Удлинение интервала QT/QTc

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

Влияние на фертильность

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

Утрата ответа на терапию элтромбопагом

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

Влияние на серологические показатели

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

Вспомогательные вещества

Препарат Элбигем содержит мальтитол (E965). Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

Препарат Элбигем содержит краситель железа оксид желтый (E172) и краситель железа оксид красный (E172), которые могут вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Влияние элтромбопага на другие лекарственные препараты

Ингибиторы ГМК–КоА редуктазы

Применение элтромбопага в дозе 75 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней с розувастатином, являющимся субстратом белков–переносчиков органических анионов OATP1B1 и BCPR, в однократной дозе 10 мг вызывало у 39 здоровых добровольцев увеличение $C_{\max}$ до 103 % (90 % ДИ (ДИ = доверительный интервал): 82 %, 126 %) и $AUC_{\inf}$ до 55 % (90 % ДИ: 42 %, 69 %) розувастатина в плазме крови.

Ожидается также взаимодействие с другими препаратами ингибиторами ГМК–КоА редуктазы, в том числе аторвастатином, флувастатином, ловастатином, правастатином и симвастатином. При одновременном применении с элтромбопагом следует рассмотреть возможность снижения дозы ингибиторов ГМК–КоА редуктазы с тщательным контролем нежелательных реакций на статины (см. раздел 5.2).

Субстраты OATP1B1 и BCPR

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

Субстраты цитохрома P450

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

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

Ингибиторы протеазы вируса гепатита С

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

Лекарственные средства, которые могут оказывать влияние на элтромбопаг

Циклоспорин: отмечено уменьшение экспозиции элтромбопага при одновременном применении с 200 мг и 600 мг циклоспорина (ингибитора BCRP), которое не расценено как клинически значимое.

Применение элтромбопага в однократной дозе 50 мг с циклоспорином в дозе 200 мг снижало $C_{\max}$ и AUC_{inf} элтромбопага на 25 % (90 % ДИ: 15 %, 35 %) и 18 % (90 % ДИ: 8 %, 28 %) соответственно. Одновременное введение 600 мг циклоспорина снижало $C_{\max}$ и AUC_{inf} элтромбопага на 39 % (90 % ДИ: 30 %, 47 %) и 24 % (90 % ДИ: 14 %, 32 %) соответственно. На протяжении курса терапии препаратом 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. Применение элтромбопага в однократной дозе 75 мг с антацидом, содержащим поливалентные катионы (1524 мг алюминия гидроксида и 1425 мг магния карбоната), приводило к снижению AUC_{inf} элтромбопага в плазме крови на 70 % (90 % ДИ: 64 %, 76 %) и C_{max} на 70 % (90 % ДИ: 62 %, 76 %).

Во избежание значительного снижения всасывания элтромбопага, следует принимать антациды, молочные продукты и минеральные добавки, содержащие поливалентные катионы, по крайней мере за 2 часа до или через 4 часа после приема препарата Элбигем (см. разделы 4.2 и 5.2).

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

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

Ингибиторы и индукторы изоферментов CYP1A2 и CYP2C8

Метаболизм элтромбопага осуществляется множественными путями, в том числе с вовлечением изоферментов CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 и UGT1A3 (см. раздел 5.2). Лекарственные препараты, которые ингибируют или индуцируют только один изофермент, вряд ли могут значимо изменять концентрацию элтромбопага в плазме крови, в то время как лекарственные препараты, ингибирующие или индуцирующие множество изоферментов, обладают потенциалом увеличивать (например, флувоксамин) или снижать (например, рифампицин) концентрацию элтромбопага.

Ингибиторы протеазы вируса гепатита С: при одновременном применении повторных доз боцепревира по 800 мг каждые 8 часов или телапревира в дозе 750 мг каждые 8 часов и элтромбопага в однократной дозе 200 мг не наблюдалось изменений уровня элтромбопага в плазме крови до клинически значимого уровня.

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 препарата Элбигем в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения ИТП необходимо контролировать количество тромбоцитов во избежание выхода за пределы рекомендованного диапазона (см. раздел 4.2).

Взаимодействие с пищей

Прием элтромбопага в однократной дозе 50 мг со стандартным высококалорийным завтраком, содержащим большое количество жиров и молочные продукты, снижает показатели AUC_{inf} на 59 % (90 % ДИ: 54 %, 64 %) и C_{max} на 65 % (90 % ДИ: 59 %, 70 %).

Пища с небольшим содержанием кальция (< 50 мг кальция), включающая фрукты, постную ветчину, говядину, необогащенные (без добавок кальция, железа и магния) фруктовые соки, необогащенное соевое молоко, необогащенную крупу, не оказывает существенного влияния на плазменную экспозицию элтромбопага вне зависимости от калорийности и содержания жиров в пище (см. раздел 4.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

Нет данных о том, проникает ли элтромбопаг или его метаболиты в грудное молоко у человека, или о их влиянии на грудных детей и на секрецию молока. Тем не менее элтромбопаг был обнаружен у потомства лактирующих крыс через 10 дней после рождения, что дает основание полагать, что элтромбопаг может проникать в грудное молоко. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или о продолжении/прекращении терапии элтромбопагом, 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 эмбриофетальной токсичности у крыс и кроликов элтромбопаг вводился самкам в период органогенеза. У самок крыс токсическая доза в 60 мг/кг/сут (что в 6 раз превышало клиническое воздействие на человека на основании AUC у пациентов с ИТП в дозе 75 мг/сут и в 3 раза превышало клиническое воздействие на основе AUC у пациентов с хроническим гепатитом С при дозе 100 мг/сут) приводила к снижению веса плода и небольшому увеличению частоты развития шейных ребер. Никаких доказательств серьезных структурных пороков в исследовании отмечено не было. У кроликов не было отмечено эффектов эмбриофетальной токсичности и тератогенности в дозах до 150 мг/кг/сут (в 0,5 раз больше клинического воздействия на человека на основании AUC у пациентов с ИТП в дозе 75 мг/сут и в 0,3 раза превышало клиническое воздействие на человека на основании AUC у пациентов с хроническим гепатитом С в дозе 100 мг/сут).

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

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

Исследования по влиянию элтромбопага на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились. На основании фармакологических свойств элтромбопага отрицательное влияние на такие виды деятельности не ожидается. Однако при оценке способности пациента выполнять действия, которые требуют быстроты мышления, двигательных и познавательных навыков, следует учитывать клиническое состояние пациента и профиль нежелательных реакций элтромбопага.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Пациенты с хронической иммунной тромбоцитопенией

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

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

Безопасность применения элтромбопага у пациентов в возрасте 3–17 лет с ИТП, получавших ранее терапию, была оценена в 2 исследованиях. Профиль нежелательных реакций был сопоставим с таковым у взрослых с некоторыми дополнительными нежелательными реакциями. Дополнительные нежелательные реакции у пациентов в возрасте 3–17 лет с ИТП приведены в Таблице 8.

Пациенты с хроническим ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией

Безопасность применения элтромбопага была оценена у 1520 взрослых пациентов в 2 контролируемых клинических исследованиях, получавших ранее элтромбопаг в препротивовирусной фазе лечения, и были впоследствии включены в группу плацебо. В 2 контролируемых клинических исследованиях 995 пациентов с хроническим ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией, получали терапию элтромбопагом и 484 пациента получали 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 антиtimoцитарным иммуноглобулином и циклоспорином у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию (например, терапия антиtimoцитарным иммуноглобулином, алемтузумаб или высокие дозы циклоспорина) была оценена в неконтролируемом клиническом исследовании с участием 154, пациентов, среди которых 92 пациента получали комбинированную терапию элтромбопагом, лошадиным антиtimoцитарным иммуноглобулином и циклоспорином. Длительность терапии составляла 183 дня, среди них 83,7 % пациентов получали терапию более 12 месяцев. Полный список нежелательных реакций, отмеченных у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию, приведен в Таблице 10.

Пациенты с рефрактерной ТАА

Безопасность применения элтромбопага при апластической анемии тяжелой степени тяжести оценивалась в открытом неконтролируемом исследовании (N=43), в котором 11 пациентов (26 %) лечились в течение 6 месяцев, а 7 пациентов (16 %) получали лечение более 1 года. Большинство нежелательных реакций, связанных с применением элтромбопага, были средней степени тяжести с самого начала и редко ограничивали

проводимую терапию. Полный список нежелательных реакций, отмеченных у пациентов с рефрактерной ТАА, приведен в Таблице 11.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, 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 ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи). Категории частоты сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Таблица 7. Нежелательные реакции у взрослых с хронической ИТП

Нежелательные реакции	Количество пациентов, %	Частота встречаемости
<i>Инфекции и инвазии</i>		
Фарингит	4,2	часто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
Диарея	12,6	очень часто
Тошнота	11,1	очень часто
Рвота	7,3	часто
Сухость слизистой оболочки полости рта	0,9	нечасто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
Катаракта	5,0	часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
Повышение активности АЛТ	10,5	очень часто
Гипербилирубинемия	1,8	часто
Повышение активности АСТ	9,7	часто
Лекарственное поражение печени	0,1	нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Алопеция	3,0	часто
Кожная сыпь	7,5	часто
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		
Боль в спине	10,5	очень часто

Костно-мышечная боль (включая боль в грудной клетке костно-мышечного характера)	3,7	часто
Миалгия	4,2	часто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
Тромбоэмболические осложнения	5,5	часто
Тромботическая микроангиопатия с острой почечной недостаточностью	1,2	часто

Также отмечались дополнительные нежелательные лекарственные реакции у детей с ИТП.

Таблица 8. Дополнительные нежелательные реакции у детей с ИТП

Нежелательные реакции	Количество пациентов, %	Частота встречаемости
<i>Инфекции и инвазии</i>		
Инфекции верхних дыхательных путей	25,7	очень часто
Назофарингит	15,8	очень часто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения</i>		
Кашель	13,5	очень часто
Боль в ротоглотке	9,4	часто
Ринорея	4,1	часто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
Абдоминальная боль	17,5	очень часто
Зубная боль	5,8	часто
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		
Лихорадка	18,1	очень часто

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

Нежелательные реакции	Количество пациентов, %	Частота встречаемости
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		
Анемия	30,6	очень часто
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		
Снижение аппетита	14,4	очень часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Головная боль	22,2	очень часто

<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
Катаракта	2,4	часто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения</i>		
Кашель	11,8	очень часто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
Тошнота	17,7	очень часто
Диарея	15,5	очень часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
Гипербилирубинемия	6,4	часто
Поражение печени	0,7	нечасто
Лекарственное поражение печени	2,1	часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Кожный зуд	12,2	очень часто
Алопеция	7,0	часто
Кожная сыпь	7,3	часто
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		
Миалгия	11,2	очень часто
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		
Повышенная утомляемость	26,1	очень часто
Лихорадка	25,0	очень часто
Озноб	11,8	очень часто
Астения	13,2	очень часто
Отек	1,3	часто
Гриппоподобный синдром	16,4	очень часто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
Тромбоэмболические осложнения (включая тромбоз портальных вен)	2,1	часто

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

Нежелательные реакции	Количество пациентов, %	частота встречаемости
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
Тошнота	4,3	часто

Диарея	3,3	часто
Абдоминальная боль	3,3	часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Кожная сыпь	7,6	часто
Дисхромия, включая гиперпигментацию	5,4	часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
Повышение активности АЛТ	29,3	очень часто
Повышение активности АСТ	17,4	очень часто
Гипербилирубинемия (включая желтушность склер)	17,4	очень часто

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

Дети

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

Цитогенетические аномалии

В неконтролируемом исследовании у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную иммуносупрессивную терапию, производилась аспирация костного мозга с целью дальнейшего цитогенетического анализа. Во всем исследовании у 15 из 153 (10 %) пациентов произошла клональная эволюция. Среди 15 пациентов, у которых были отмечены цитогенетические аномалии, у 7 пациентов отмечалась утрата 7-ой хромосомы, в 6 случаях изменения произошли в течение 6,1 месяца. Также у 4 пациентов отмечались хромосомные aberrации неясного генеза, а у 3 была отмечена утрата 13 хромосомы, что считается хорошим прогностическим фактором при апластической анемии. Также у 1 пациента спустя пять лет после терапии было проведено исследование костного мозга, в результате которого была отмечена дисплазия с повышенным содержанием паренхиматозных клеток с потенциальным развитием миелодиспластического синдрома (МДС). В когорте пациентов, принимавших элтромбопаг, у 7 пациентов были отмечены

цитогенетические аномалии, у 4 из них была отмечена утрата 7-ой хромосомы в течение 6,1 месяца. Остается неясным, произошли ли эти изменения из-за основного заболевания, или причиной тому явилось проведение иммуносупрессивной терапии и/или прием элтромбопага.

Таблица 11. Нежелательные реакции у пациентов с рефрактерной ТАА

Нежелательные реакции	Количество пациентов, %	Частота встречаемости
<i>Нарушения психики</i>		
Бессонница	12,0	очень часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Головная боль	20,9	очень часто
Головокружение	14,0	очень часто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
Катаракта	2,3	Часто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения</i>		
Боль в ротоглотке	14,0	очень часто
Кашель	23,3	очень часто
Ринорея	11,6	очень часто
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		
Тошнота	32,6	очень часто
Диарея	20,9	очень часто
Абдоминальная боль	11,6	очень часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
Повышение активности трансаминаз	11,6	очень часто
Гипербилирубинемия	4,7	часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Кожная сыпь	7,0	часто
Эксфолиативный дерматит		часто
Многоформная эритема		часто
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>		
Артралгия	11,6	очень часто
Боль в конечностях	18,6	очень часто
Мышечный спазм	11,6	очень часто

<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		
Повышенная утомляемость	30,2	очень часто
Лихорадка	14,0	очень часто
Озноб	12,0	очень часто

В неконтролируемом открытом исследовании у пациентов с рефрактерной ТАА производилась аспирация костного мозга с целью дальнейшего цитогенетического анализа. У 8 пациентов отмечались новые цитогенетические аномалии, включая 5 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, исследованиях, спонсированных исследователем, клинико-фармакологических исследованиях и поисковых исследованиях при применении по неутвержденным показаниям. Поскольку невозможно оценить частоту встречаемости нежелательных реакций достоверно, так как данные сообщения поступают спонтанно из популяции пациентов неопределенного размера, полученные нежелательные реакции были определены как неизвестные (по частоте встречаемости).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нарушение окраски кожных покровов*

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Тромботические/тромбоэмболические осложнения

В 3 контролируемых и 2 неконтролируемых клинических исследованиях среди взрослых пациентов с хронической ИТП, получавших элтромбопаг (n=446), у 17 пациентов было выявлено в общей сложности 19 тромботических/тромбоэмболических осложнений, которые включали в себя (в порядке убывания) тромбоз глубоких вен (n=6), легочная эмболия (n=6), острый инфаркт миокарда (n=2), церебральный инфаркт (n=2), эмболия (n=1).

В плацебо-контролируемом исследовании (n=288, популяция для оценки безопасности) спустя 2 недели после проведенной терапии при подготовке к инвазивным процедурам у 6

из 143 (4 %) взрослых пациентов с хроническим заболеванием печени, получавших элтромбопаг, были отмечены 7 тромботических/тромбоэмболических осложнений портальной венозной системы и 2 из 145 (1 %) пациентов в группе плацебо сообщили о 3 тромботических/тромбоэмболических осложнениях. У пяти из 6 пациентов, получавших элтромбопаг, были отмечены тромботические/тромбоэмболические осложнения при уровне тромбоцитов $>200\ 000/\text{мкл}$.

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 3 контролируемых исследованиях у пациентов с ИТП наблюдалось кратковременное снижение количества тромбоцитов до значений ниже исходных у 8 % пациентов, принимавших элтромбопаг, и у 8 % пациентов группы плацебо.

Цитогенетические аномалии

В несравнительном открытом исследовании у пациентов с ТАА определяли наличие цитогенетических отклонений в аспирационных биоптатах костного мозга. У 8 (19 %) пациентов были впервые обнаружены цитогенетические аномалии, из них у 5 пациентов были изменения в 7-й хромосоме. в двух исследованиях (ELT116826 и ELT116643) цитогенетические аномалии были обнаружены у 4 из 28 (14 %) и у 4 из 62 (6 %) пациентов в каждом исследовании.

Гематологические злокачественные новообразования

В несравнительном открытом исследовании у трех (7 %) пациентов с ТАА был диагностирован миелодиспластический синдром после прохождения курса лечения элтромбопагом. В двух исследованиях (ELT116826 и ELT116643) у 1 из 28 (4 %) и у 1 из 62 (2 %) пациентов был диагностирован МДС или острый миелоидным лейкоз в каждом исследовании.

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (499) 578-06-70 (доб.187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru, pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

Адрес: 220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

В ходе клинических исследований зарегистрирован один случай передозировки, когда пациент принял внутрь 5000 мг элтромбопага. При этом отмечались следующие симптомы: нераспространенная сыпь, транзиторная брадикардия, утомляемость и повышение активности АЛТ и АСТ. Ферменты печени, измеренные между 2 и 18 днем после приема обозначенной дозы элтромбопага, достигли превышения верхней границы нормы показателя АСТ – в 1,6 раза, показателя АЛТ – в 3,9 раза и общего билирубина – в 2,4 раза. Количество тромбоцитов составляло 672000/мкл на 18 день после приема обозначенной дозы, а максимальное количество тромбоцитов составляло 929000/мкл. Все симптомы были разрешены без осложнений в ходе терапии.

Лечение

В случае передозировки возможно значительное увеличение количества тромбоцитов, что может приводить к тромботическим/тромбоэмболическим осложнениям. В случае передозировки следует рассмотреть вопрос о приеме внутрь препаратов, содержащих катионы металлов, например, кальция, алюминия или магния, для уменьшения всасывания

эльтромбопага. Следует тщательно контролировать количество тромбоцитов. Лечение эльтромбопагом возобновляют в соответствии с рекомендациями по режиму дозирования. Поскольку почечная экскреция не является основным путем выведения эльтромбопага, который активно связывается с белками плазмы крови, вероятнее всего, гемодиализ не является эффективным методом существенного ускорения выведения эльтромбопага 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 и фармакодинамические эффекты

Тромбопоэтин (ТРО) — это основной цитокин, который принимает участие в регуляции мегакариопоэза и выработке тромбоцитов; он является эндогенным лигандом для рецептора тромбопоэтина (ТРО-R). Эльтромбопаг 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.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

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

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

Схема лечения	Количество пациентов	Максимальная концентрация, C_{max} , мкг/мл	Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», $AUC_{(0-\tau)}$, мкг х
эльтромбопагом			

			ч/мл
50 мг один раз в сутки	34	8,01 (6,73; 9,53)	108 (88; 134)
75 мг один раз в сутки	26	12,7 (11,0; 14,5)	168 (143; 198)

Фармакокинетические параметры элтромбопага у пациентов с вирусным гепатитом С (ВГС) указаны в таблице ниже.

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

Доза элтромбопага (один раз в сутки)	Количество пациентов	$C_{\max}$, мкг/мл	$AUC_{(0-\tau)}$, мкг $\times$ 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 $AUC_{(0-\tau)}$ и $C_{\max}$ по данным ретроспективного популяционного фармакокинетического анализа			

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

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

Доза элтромбопага (один раз в сутки)	Количество пациентов	$C_{\max}$, мкг/мл	$AUC_{(0-\tau)}$, мкг $\times$ ч/мл
150 мг	45	40,1 (44,9%)	772 (47,2%)

Абсорбция

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

Абсолютная биодоступность элтромбопага при приеме внутрь не была установлена. На

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

Распределение

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

Метаболизм

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. По данным исследования с применением меченого радиоактивным изотопом элтромбопага, установлено, что примерно 20 % введенной дозы метаболизируется путем окисления. Исследования *in vitro* показали, что CYP1A2 и CYP2C8 являются изоферментами, отвечающими за окислительный метаболизм, тогда как уридиндифосфоглюкуронилтрансферазы UGT1A1 и UGT1A3 – изоферментами, отвечающими за глюкуронидацию. В процессе расщепления могут принимать участие бактерии нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

вариабельность экспозиции по сравнению с таковой у здоровых добровольцев. Применять препарат у пациентов данной категории следует с осторожностью под постоянным контролем.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику элтромбопага при повторном применении препарата оценивалось посредством группового фармакокинетического анализа у 28 здоровых взрослых добровольцев и 79 пациентов с хроническими заболеваниями печени. Согласно результатам данного исследования, у пациентов с циррозом печени (нарушением функции печени) отмечено увеличение $AUC_{(0-\tau)}$ элтромбопага по сравнению с таковой у здоровых добровольцев, при этом значение $AUC_{(0-\tau)}$ возрастало с увеличением балловых показателей по шкале Чайлд-Пью. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с нарушением функции печени легкой степени $AUC_{(0-\tau)}$ элтромбопага была приблизительно на 87–110 % выше, а у пациентов с нарушением функции печени средней степени – приблизительно на 141–240 %.

Применять препарат у пациентов с ИТП и циррозом печени следует с осторожностью под постоянным контролем. У пациентов с хронической ИТП и нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени терапию элтромбопагом следует начинать со сниженной дозы – 25 мг 1 раз в сутки.

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

Раса

Влияние азиатской расы на фармакокинетику элтромбопага оценивали при помощи

популяционного фармакокинетического анализа у 111 здоровых взрослых (из них 31 – азиатской расы) и 88 пациентов с ИТП (из них 18 – азиатской расы). По данным фармакокинетического анализа у пациентов с ИТП азиатской расы (т.е. выходцев из Восточной/Юго-Восточной Азии), $AUC_{(0-\tau)}$ элтромбопага была примерно на 87 % выше, чем у пациентов не азиатской расы (преимущественно европеоидов); при этом коррекция дозы по массе тела не проводилась.

Изучение влияния этнической принадлежности к выходцам из стран Восточной Азии на фармакокинетику элтромбопага проводили с помощью популяционного фармакокинетического анализа с участием 635 пациентов с ВГС (145 пациентов восточноазиатского происхождения и 69 пациентов южноазиатского происхождения). На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа установлено, что у пациентов восточноазиатского и южноазиатского происхождения наблюдалась сходная фармакокинетика элтромбопага. В среднем у пациентов восточноазиатского и южноазиатского происхождения $AUC_{(0-\tau)}$ 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 у 88 пациентов с ИТП (из них 57 – женского пола). По данным популяционного фармакокинетического анализа $AUC_{(0-\tau)}$ элтромбопага у пациенток с ИТП была примерно на 50 % выше по сравнению с таковой у пациентов мужского пола; при этом коррекция доз по массе тела не проводилась.

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

Пациенты пожилого возраста

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

Дети старше 1 года

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

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

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

Возрастная группа	C _{max} , мкг/мл	AUC _(0-τ) , 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

Элбигем, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Мальтитол (E965)

Целлюлоза микрокристаллическая силикатированная

Повидон K30

Кросповидон

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза E15 или D15

Гипромеллоза E6

Полиэтиленгликоль 6000

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Тальк

Элбигем, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Мальтитол (E965)

Целлюлоза микрокристаллическая силикатированная

Повидон K30

Кросповидон

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза E15 или D15

Гипромеллоза E6

Полиэтиленгликоль 6000

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 таблеток помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой, натягиваемой с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

По 4 контурных ячейковых упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Дополнительно на пачки могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с листком вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Дополнительно на пачки могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

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 «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Адрес: 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

Республика Беларусь

ТОО «Adalan»

Адрес: 220131, г. Минск, ул. Гамарника 30/395

Моб. тел. (24 часа): +3 752 955-12-510

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Казахстан

ТОО «Adalan»

Адрес: 050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел: +7 (727)-269-54-59, +7 (727)-269-54-18

Моб. тел. (24 часа): +7 (701)-217-24-57

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz; b.satova@adalan.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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