

Состав

действующее вещество: эльтромбопаг;

1 таблетка содержит 25 или 50 мг эльтромбопага (в форме эльтромбопага оламина);

другие составляющие: целлюлоза микрокристаллическая, маннит, повидон, изомальт (E 953), кальция силикат, натрия крахмальггликолят, магния стеарат;

покрытие: гипромеллоза, титана диоксид (E 171), железа оксид красный (E 172), железа оксид желтый (E 172), триацетин.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 25 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой
таблетки, темно-розового цвета, с тиснением «II» с одной стороны, диаметром примерно 8 мм;

таблетки по 50 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой
таблетки, розового цвета, с тиснением «III» с одной стороны, диаметром примерно 10 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Антигеморрагические средства, системные гемостатики. Код АТХ B02B X05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Механизм действия.

Тромбопоэтин является основным цитокином, участвующим в регуляции мегакариопоэза и образовании тромбоцитов и является эндогенным лигандом для рецепторов тромбопоэтина. Эльтромбопаг взаимодействует с трансмембранным доменом рецепторов тромбопоэтина человека и инициирует каскад сигналов, схожих, но не идентичных с теми, что запускаются эндогенным тромбопоэтином, индуцируя пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов из клеток-предшественников в костном мозге.

Клиническая эффективность и безопасность.

Исследование с участием пациентов с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенией (ИТП). Два рандомизированных вдвойне слепых плацебоконтролируемых исследования фазы III RAISE (TRA102537) и TRA100773B и два открытых исследования REPEAT (TRA108057) и EXTEND (TRA105325) оценивали безопасность и эффективность применения эльтромбопагу взрослым пациентам с предварительно леченной хронической ИТП. Клиническое исследование, которое бы сравнивало лечение эльтромбопагом с другими вариантами лечения (например спленэктомией), не проводилось. До начала терапии следует рассмотреть вопрос долгосрочной безопасности эльтромбопага.

Дети (в возрасте 1-17 лет). Безопасность и эффективность применения эльтромбопага детям изучали в двух исследованиях.

TRA115450 (PETIT2): первичной конечной точкой был устойчивый ответ, определенный как доля лиц, получавших эльтромбопаг и достигших количества тромбоцитов ≥ 50000 /мкл в течение не менее 6 из 8 недель (при отсутствии экстренной терапии) в период с 5-й по 12-ю недели во время двойной слепой рандомизированной фазы. Участники имели подтвержденную хроническую ИТП в течение по крайней мере 1 года и не дали ответа по меньшей мере на один предыдущий курс терапии ИТП или у них произошел рецидив во время такой терапии, или они были не в состоянии продолжать другое лечение ИТП по медицинской причине и имели количество тромбоцитов < 30000 /мкл. 92 % пациентов были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения эльтромбопагу ($n = 63$) и плацебо ($n = 29$) и стратифицированы до трех исходных групп. Дозу эльтромбопага можно было корректировать в зависимости от количества тромбоцитов у конкретного пациента.

Статистически меньшее количество пациентов, получавших эльтромбопаг, нуждались в экстренной терапии во время рандомизированного периода по сравнению с группой плацебо (19 % [12/63] против 24 % [7/29], $p = 0,032$).

На исходном уровне 71 % лиц в группе эльтромбопага и 69 % в группе плацебо сообщили о любом кровотечении (1-4-й степени по ВОЗ). Через 12 недель доля пациентов, получавших эльтромбопаг и сообщили о любом кровотечении, уменьшилась до половины от исходного уровня (36 %). Для сравнения через 12 недель 55% пациентов, получавших плацебо, сообщили о любом кровотечении.

Участникам было разрешено уменьшить объем исходной терапии ИТП только в течение открытой фазы исследования, а 53 % (8/15) пациентов могли уменьшить объем исходной терапии ИТП ($n = 1$) или прекратить ($n = 7$) такую терапию,

преимущественно кортикостероидами, без необходимости в экстренной терапии.

TRA108062 (PETIT): первичной конечной точкой была доля участников, которые достигли количества тромбоцитов $\geq 50000/\text{мкл}$ по меньшей мере один раз в период между 1-й и 6-й неделей рандомизированного периода. Пациенты не дали ответа по меньшей мере на один предыдущий курс терапии ИТП или у них произошел рецидив во время такой терапии и количество тромбоцитов было $< 30000/\text{мкл}$ ($n = 67$). Во время рандомизированного периода исследования участники были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения эльтромбопагу ($n = 45$) и плацебо ($n = 22$) и стратифицированы до трех исходных групп. Дозу эльтромбопага можно было корректировать в зависимости количества тромбоцитов у конкретного пациента.

В целом значительно большая доля пациентов, получавших эльтромбопаг (62 %), по сравнению с группой плацебо (32 %) достигли первичной конечной точки (отношение шансов: 4,3 [95 % ДИ: 1,4; 13,3] $p = 0,011$).

Устойчивый ответ был отмечен у 50% тех, кто дал начальный ответ в течение 20 из 24 недель в исследовании PETIT 2 и в течение 15 из 24 недель в исследовании PETIT.

Исследование с участием пациентов с тромбоцитопенией, ассоциированной с хроническим гепатитом С. Эффективность и безопасность эльтромбопагу в лечении тромбоцитопении у пациентов с вирусным гепатитом С (ВГС) оценивали в двух рандомизированных вдвойне слепых плацебоконтролируемых исследованиях. В исследовании ENABLE 1 использовали пегинтерферон альфа-2а + рибавирин для противовирусного лечения, а в исследовании ENABLE 2 - пегинтерферон альфа-2b и рибавирин. Пациенты не получали противовирусных средств прямого действия.

Тяжелая апластическая анемия. Эльтромбопаг изучали в одноцентровом открытом испытании в одной группе с участием 43 пациентов с тяжелой апластической анемией и рефрактерной тромбоцитопенией после по меньшей мере одного курса иммуносупрессивной терапии (ИСТ), которые имели количество тромбоцитов $\leq 30000/\text{мкл}$.

Считалось, что большинство участников, 33 (77 %), имеет первичное рефрактерное заболевание, определенное как отсутствие надлежащего ответа на предыдущую ИСТ по любому показателю. У других 10 участников был недостаточный ответ тромбоцитов на предыдущее лечение. Все 10 получили по меньшей мере 2 предыдущие схемы ИСТ, а 50% - по меньшей мере 3 предыдущие схемы ИСТ. Пациенты с анемией Фанкони, инфекцией, не отвечающей на надлежащую терапию, наличием ПНГ-клона в нейтрофилах на уровне $\geq 50\%$,

были исключены из исследования. На исходном уровне медиана количества тромбоцитов составляла 20 000/мкл, уровень гемоглобина - 8,4 г/дл, АКН - $0,58 \times 10^9/\text{л}$, а абсолютное количество ретикулоцитов - $24,3 \times 10^9/\text{л}$. 86 % пациентов имели зависимость от переливания эритроцитов, а 91 % - от переливания тромбоцитов. Большинство пациентов (84 %) получили по меньшей мере 2 предыдущих курса ИСТ. Три пациента имели цитогенетические патологии на исходном уровне.

Первичной конечной точкой был гематологический ответ по оценке через 12 недель лечения эльтромбопагом. Гематологический ответ определяли как соответствие одному или нескольким из следующих критериев: рост количества тромбоцитов до 20000/мкл от исходного уровня или стабилизация количества тромбоцитов на фоне независимости от переливаний в течение не менее 8 недель; повышение уровня гемоглобина на $> 1,5$ г/дл или уменьшение на ≥ 4 единицы переливаний эритроцитов в течение 8 недель подряд; увеличение абсолютного количества нейтрофилов (АКН) до 100% или увеличение АКН $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Частота гематологического ответа составляла 40 % (17 из 43 пациентов; 95 % ДИ 25, 56), причем большинство дали ответ по одному показателю (13/17, 76 %), тогда как через 12 недель было отмечено 3 ответа по 2 показателям и 1 ответ по 3 показателям. Применение эльтромбопага прекращали через 16 недель, если гематологический ответ или независимость от переливаний не были достигнуты. Пациенты, которые дали ответ, продолжили лечение в расширенной фазе исследования. Всего 14 пациентов вошли в эту фазу. 9 из этих пациентов достигли ответа по нескольким показателям, 4 из 9 продолжали получать терапию, а 5 уменьшили объем лечения эльтромбопагом и поддерживали ответ (медиана наблюдения - 20,6 месяца, диапазон - от 5,7 до 22,5 месяца). Остальные 5 пациентов прекратили терапию: трое - из-за рецидива через 3 месяца расширенной фазы. Во время лечения эльтромбопагом 59 % (23/39) пациентов достигли независимости от переливаний тромбоцитов (28 дней без переливания), а 27 % (10/37) достигли независимости от переливаний эритроцитов (56 дней без переливания). Самый длинный период независимости от переливаний тромбоцитов для тех, кто не дал ответа, равнялся 27 дней (медиана). Самый длинный период независимости от переливаний тромбоцитов для тех, кто дал ответ, равнялся 287 дней (медиана). Самый длинный период независимости от переливаний эритроцитов для тех, кто не дал ответа, был равен 29 дней (медиана). Самый длинный период независимости от переливаний эритроцитов для тех, кто дал ответ, равнялся 266 дней (медиана).

Более 50% тех, кто дал ответ и зависел от переливаний на исходном уровне, достигли снижения на > 80% потребности в переливании как тромбоцитов, так и эритроцитов по сравнению с исходным уровнем.

Предварительные данные подтверждающего исследования (исследование ELT116826), нерандомизированного открытого исследования фазы II в одной группе, проведенного с участием пациентов с рефрактерной тяжелой апластической анемией (ТАА), продемонстрировали согласованные результаты. Данные ограничены 21 из запланированных 60 пациентов с гематологическим ответом, о котором сообщили 52% пациентов через 6 месяцев. Ответ по нескольким показателям был отмечен у 45% пациентов.

Фармакокинетика.

Фармакокинетические параметры эльтромбопага при применении для лечения взрослых, больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), следующие: при применении в дозе 50 мг 1 раз в день максимальная концентрация препарата (C_{max}) составляет 8,01 мкг/мл (6,73; 9,53), а площадь под кривой "концентрация/время" (AUC) - 108 мкг/ч/мл (88; 134). При применении препарата в дозе 75 мг 1 раз в день C_{max} составляет 12,7 мкг/мл (11,0; 14,5), а AUC - 168 мкг/ч/мл (143, 198).

Фармакокинетические параметры эльтромбопага при применении для лечения взрослых больных с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС) следующие: при применении в дозе 50 мг 1 раз в день максимальная концентрация препарата (C_{max}) составляет 9,08 мкг/мл (7,96; 10,35), а площадь под кривой "концентрация/время" (AUC) - 166 мкг/ч/мл (143; 192). При применении препарата в дозе 75 мг 1 раз в день C_{max} составляет 16,71 мкг/мл (14,26; 19,58), а AUC - 301 мкг/ч/мл (250; 363). При применении препарата в дозе 100 мг 1 раз в день C_{max} составляет 19,19 мкг/мл (16,81; 21,91), а AUC - 354 мкг/ч/мл (304; 411). Таким образом, при применении одинаковых доз эльтромбопага его экспозиция при лечении больных хроническим ВГС выше его экспозицию при лечении больных ИТП.

Абсорбция и биодоступность. Пик концентрации эльтромбопага достигается через 2-6 часов после перорального применения. Совместное применение с антацидами и другими веществами, содержащими поливалентные катионы, такие как молочные продукты и минеральные добавки, существенно уменьшает концентрацию эльтромбопагу. В исследовании относительной биодоступности у взрослых применение эльтромбопагу в форме порошка для приготовления пероральной суспензии позволило достичь значения AUC(0-∞), на 22% выше, чем при применении таблеток. Абсолютная биодоступность эльтромбопага при назначении человеку не установлена. Основываясь на экскреции с мочой и

выведении метаболитов с фекалиями, установлено, что пероральная абсорбция веществ, связанных с препаратом, после приема разовой дозы 75 мг эльтромбопагу примерно составляет 52 %. Распределение. Эльтромбопаг в большой степени связывается с белками плазмы человека (> 99,9%), преимущественно с альбумином. Эльтромбопаг является субстратом белка резистентности рака молочной железы, но не является субстратом Р-гликопротеина и транспортных полипептидов органических анионов.

Метаболизм. Эльтромбопаг первично метаболизируется путем расщепления, окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой, глутатионом или цистеином. Во время радиологического исследования эльтромбопаг отвечал примерно за 64% AUC плазменного радиоактивного углерода. Незначительные метаболиты, полученные в результате глюкуронизации и окисления, каждый из которых отвечает менее чем за 10% плазменной радиоактивности, также были обнаружены. Учитывая данные исследования применения человеку меченого радиоактивного эльтромбопагу считается, что примерно 20% дозы метаболизируется путем окисления. По данным исследования *in vitro* было идентифицировано, что изоэнзимы CYP1A2 и CYP2C8 ответственны за метаболизм путем окисления, изоэнзимы уридиндифосфоглюкуронилтрансферазы UGT1A1 и UGT1A3 ответственны за глюкуронизацию, а бактерии из нижних отделов желудочно-кишечного тракта могут быть ответственными за процесс расщепления препарата.

Элиминация. Абсорбированный эльтромбопаг интенсивно метаболизируется. Выводится эльтромбопаг преимущественно с фекалиями (59 %), 31 % дозы обнаруживается в моче в виде метаболитов. Неизменного эльтромбопага в моче не обнаружено. Неизмененный эльтромбопаг, который экскретируется с фекалиями, составляет примерно 20% дозы. Период полувыведения эльтромбопага из плазмы составляет примерно 21-32 часа.

Фармакокинетические взаимодействия. Основываясь на результатах исследований с меченым радиоактивным эльтромбопагом, можно утверждать, что глюкуронизация играет незначительную роль в его метаболизме. Исследования с использованием микросом печени человека показали, что именно ферменты UGT1A1 и UGT1A3 отвечают за глюкуронизацию эльтромбопага. Эльтромбопаг был ингибитором ряда ферментов UGT *in vitro*. Клинически значимого медикаментозного взаимодействия с привлечением глюкуронизации не ожидается в связи с ограниченным влиянием энзимов UGT на процесс глюкуронизации эльтромбопага и потенциальных сопутствующих препаратов. Примерно 21% дозы эльтромбопага может метаболизироваться путем окисления. Исследования с использованием микросом печени человека показали, что именно ферменты CYP1A2 и CYP2C8 отвечают за окисление

эльтромбопага. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что эльтромбопаг не является ингибитором энзимов CYP.

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что эльтромбопаг является ингибитором транспортеров OATP1B1 и транспортеров белка резистентности рака молочной железы (BCRP - breast cancer resistance protein); эльтромбопаг повышал экспозицию субстрата розувастатина OATP1B1 и BCRP в клиническом исследовании взаимодействия лекарственных средств. В клинических исследованиях с применением эльтромбопага рекомендовалось снижение дозы статинов на 50 %.

Одновременное введение 200 мг циклоспорина (ингибитора BCRP) уменьшало C_{max} и AUC_{inf} эльтромбопагу на 25 % и 18 % соответственно. Одновременное введение 600 мг циклоспорина уменьшало C_{max} и AUC_{inf} эльтромбопагу на 39 % и 24 %, соответственно.

Эльтромбопаг образует хелатные комплексы с поливалентными катионами, такими как железо, кальций, магний, алюминий, селен и цинк.

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что эльтромбопаг не является субстратом для транспортных полипептидов органических анионов, OATP1B1, но является ингибитором этого транспортера (значение IC₅₀ 2,7 мкМ [1,2 мкг/мл]). В исследованиях *in vitro* также было продемонстрировано, что эльтромбопаг является ингибитором и субстратом транспортеров белка резистентности рака молочной железы (BCRP) (значение IC₅₀ 2,7 мкМ [1,2 мкг/мл]).

Отдельные группы пациентов.

Почечная недостаточность. Фармакокинетика эльтромбопага изучалась после применения этого препарата взрослым пациентам с почечной недостаточностью. После приема разовой дозы 50 мг AUC эльтромбопагу уменьшалась на 32 % у больных с легкой почечной недостаточностью, на 36 % - у больных с умеренной почечной недостаточностью и на 60 % - у больных с тяжелой почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами. Хотя обычно у пациентов с почечной недостаточностью уменьшается плазменная концентрация эльтромбопагу, существует существенная вариабельность показателей экспозиции при сравнении пациентов с почечной недостаточностью и здоровых добровольцев. Пациентам с почечной недостаточностью необходимо применять эльтромбопаг с осторожностью и при условии постоянного наблюдения, например путем измерения сывороточного креатинина и/или проведения анализа мочи. Эффективность и безопасность эльтромбопага у пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью и нарушениями функции

печени не установлены.

Печеночная недостаточность. Фармакокинетика эльтромбопага изучалась после применения этого препарата взрослым пациентам с печеночной недостаточностью. После приема разовой дозы 50 мг AUC эльтромбопагу увеличивалась на 41 % у больных с легкой печеночной недостаточностью, на 80 % - у больных с умеренной печеночной недостаточностью и на 93 % - у больных с тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению с соответствующим показателем у здоровых добровольцев. Существует существенная вариабельность показателей экспозиции при сравнении пациентов с печеночной недостаточностью и здоровых добровольцев.

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику эльтромбопагу при повторном применении был изучен путем популяционного фармакокинетического анализа данных 28 здоровых добровольцев и 714 пациентов с нарушением функции печени (673 пациента с ВГС и 41 пациент с хронической болезнью печени другой этиологии). Из этих 714 пациентов 642 имели легкое нарушение функции печени, 67 - умеренное нарушение функции печени и 2 - тяжелое нарушение функции печени. Пациенты с легкой степенью печеночной недостаточности имели примерно на 111 % (95 % ДИ: от 45 % до 283 %) более высокие показатели AUC эльтромбопагу в плазме крови, а пациенты с умеренной степенью печеночной недостаточности имели на 183 % (95 % ДИ: от 90 % до 459 %) более высокие показатели AUC эльтромбопагу в плазме крови по сравнению с соответствующим показателем у здоровых добровольцев.

Поэтому эльтромбопаг не следует применять для лечения пациентов с ИТП и печеночной недостаточностью (шкала Чайлд-Пью ≥ 5), если ожидаемая польза от применения препарата не будет преобладать риска тромбоза порталных вен (см. разделы "Способ применения и дозы" и "Особенности применения").

Пациентам с печеночной недостаточностью необходимо применять эльтромбопаг с осторожностью. Пациентам с хронической ИТП и легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью лечение эльтромбопагом следует начинать с уменьшенной дозы 25 мг 1 раз в день.

Расовая принадлежность. Влияние восточноазиатского происхождения пациента на фармакокинетику эльтромбопагу оценивали с использованием анализа популяционной фармакокинетики у 111 здоровых взрослых (31 человек восточноазиатского происхождения) и 88 пациентов с ИТП (18 человек восточноазиатского происхождения). По данным анализа популяционной фармакокинетики у пациентов восточноазиатского происхождения с ИТП значение AUC эльтромбопагу оказались примерно на 49% выше, чем у пациентов других рас, главным образом, представителей европеоидной расы (см. раздел

"Способ применения").

Влияние восточно/юго-восточно-восточно-азиатского происхождения пациента (например китайского, японского, тайваньского, корейского или тайского) на фармакокинетику ельтромбопагу оценивали с использованием анализа популяционной фармакокинетики у 635 пациентов с ВГС (145 - восточноазиатского происхождения и 69 - юго-восточно-азиатского происхождения). На основании оценок анализа популяционной фармакокинетики у пациентов восточно/юго-восточно-азиатского происхождения значения AUC ельтромбопагу оказались примерно на 55 % выше по сравнению с таковыми у пациентов других рас, главным образом у представителей европеоидной расы (см. раздел "Способ применения").

Пол. Влияние пола на фармакокинетику ельтромбопагу оценивали с использованием анализа популяционной фармакокинетики у 111 здоровых взрослых (14 женщин) и 88 пациентов с ИТП (57 женщин). По данным анализа популяционной фармакокинетики у пациенток с ИТП значения AUC ельтромбопагу оказались примерно на 23 % выше, чем у пациентов мужского пола, без корректировки по массе тела.

Влияние пола на фармакокинетику ельтромбопагу оценивали с использованием анализа популяционной фармакокинетики у 635 пациентов с ВГС (260 женщин). По результатам моделирования у женщин с ВГС значения AUC ельтромбопагу оказались примерно на 41% выше по сравнению с таковыми у мужчин.

Возраст. Влияние возраста на фармакокинетику ельтромбопагу оценивали с использованием анализа популяционной фармакокинетики у 28 здоровых лиц, 673 пациентов с ВГС и 41 пациента с хронической болезнью другой этиологии в возрасте от 19 до 74 лет. Данные фармакокинетики эльтромбопага у пациентов в возрасте от 75 лет отсутствуют. По результатам популяционного фармакокинетического анализа, у пациентов пожилого возраста (> 65 лет) значение AUC ельтромбопагу в плазме крови были на 41 % выше по сравнению с более молодыми пациентами.

Дети (от 1 до 17 лет). По данным клинических исследований, выведение эльтромбопага из плазмы крови после перорального приема увеличивается с увеличением массы тела. Влияние расы и пола на показатели фармакокинетики эльтромбопага у детей и взрослых пациентов одинаково. Значение AUC эльтромбопагу у пациентов восточно/южно-восточно-азиатского происхождения были примерно на 43 % выше по сравнению с пациентами других рас. Значение AUC эльтромбопагу у пациенток с ИТП были примерно на 25% выше по сравнению пациентами мужского пола.

Показания

Лечение взрослых пациентов с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой, которые не поддаются лечению другими лекарственными средствами (например, кортикостероидами, иммуноглобулинами).

Лечение детей в возрасте от одного года с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой с продолжительностью заболевания 6 месяцев или дольше с момента установления диагноза, которые не поддаются лечению другими лекарственными средствами (например кортикостероидами, иммуноглобулинами).

Лечение тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, если степень тромбоцитопении является главным фактором, мешающим начать или ограничивающим возможность продолжать оптимальную терапию на основе интерферона.

Лечение взрослых пациентов с приобретенной апластической анемией тяжелой степени (ТАА), которые не подвергались предыдущей иммуносупрессивной терапии или трудно поддавались предыдущему лечению и не подходят для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Противопоказание

Гиперчувствительность к эльтромбопагу или любому другому компоненту лекарственного средства.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Влияние эльтромбопага на другие лекарственные средства.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы). Исследование *in vitro* продемонстрировало, что эльтромбопаг не является субстратом для транспортных полипептидов органических анионов (OATP1B1 - organic anion transporter polypeptide), но является ингибитором этих транспортеров. Исследование *in vitro* также продемонстрировало, что эльтромбопаг является субстратом и ингибитором BCRP. Применение эльтромбопага 75 мг один раз в сутки в течение 5 дней с разовой дозой 10 мг субстрата OATP1B1 и BCRP розувастатина у 39 здоровых взрослых добровольцев привело к увеличению C_{max} розувастатина плазмы на 103 % (90 %

доверительный интервал [ДИ]: 82 %, 126 %) и AUC_{0-∞} на 55 % (90 % ДИ: 42 %, 69 %). Также следует ожидать взаимодействия с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе аторвастатином, флувастатином, ловастатином, правастатином и симвастатином. При совместном применении с эльтромбопагом следует уменьшать дозы статинов и тщательно контролировать побочные реакции, вызванные статинами.

Субстраты OATP1B1 и BCRP.

Применять эльтромбопаг вместе с другими субстратами OATP1B1 (например с метотрексатом) и BCRP (например с топотеканом и метотрексатом) следует с осторожностью.

Субстраты цитохрома P450.

Исследования с использованием печеночных микросом человека показали, что эльтромбопаг (в дозе до 100 мкМ) *in vitro* не тормозит CYP450 энзимы 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 4A4/5 и 4A9/11 и тормозит CYP2C8 и CYP2C9, если при измерении использовать паклитаксел и диклофенак как тестовые субстраты. Применение 75 мг эльтромбопагу 24 здоровым мужчинам-добровольцам не тормозило или индуцировало метаболизм тестовых субстратов для 1A2 (кофеина), 2C19 (омепразола), 2C9 (флурбипрофена) или 3A4 (мидазолама). При совместном применении эльтромбопага и субстратов CYP450 клинически значимого взаимодействия не ожидается.

Ингибиторы протеазы ВГС.

Корректировка дозы не требуется, если эльтромбопаг применяют совместно с телапревиром или боцепревиром. Совместное применение разовой дозы эльтромбопага 200 мг с 750 мг телапревира каждые 8 часов не изменяет концентрации телапревира в плазме.

Совместное назначение разовой дозы эльтромбопага 200 мг с 800 мг боцепревира каждые 8 часов не изменяет AUC(0-t), но увеличивает C_{max} на 20% и снижает C_{min} на 32%. Клиническую значимость снижения C_{min} не было установлено, рекомендуется тщательный клинический и лабораторный контроль супрессии ВГС.

Влияние других лекарственных средств на эльтромбопаг.

Циклоспорин.

Исследования *in vitro* показали, что эльтромбопаг является субстратом и ингибитором белка резистентности рака молочной железы. Снижение влияния

ельтромбопага наблюдалось при совместном применении 200 мг и 600 мг циклоспорина (ингибитора BCRP). Одновременное применение 200 мг циклоспорина уменьшало C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ ельтромбопагу на 25% и 18% соответственно. Одновременное применение 600 мг циклоспорина уменьшало C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ ельтромбопагу на 39% и 24% соответственно. Корректировка дозы ельтромбопага во время лечения осуществляется на основании количества тромбоцитов пациента. Количество тромбоцитов следует контролировать по крайней мере раз в неделю в течение 2-3 недель после назначения совместного применения ельтромбопага с циклоспорином. Может потребоваться увеличение дозы ельтромбопага в соответствии с количеством тромбоцитов.

Поливалентные катионы (хелатное соединение).

Ельтромбопаг вступает в хелатное соединение с поливалентными катионами, такими как алюминий, кальций, железо, магний, селен и цинк. Назначение ельтромбопагу разовой дозой 75 мг с поливалентным антацидом, содержащим катионы (1524 мг гидроксида алюминия и 1425 мг карбоната магния), уменьшило $AUC_{0-\infty}$ ельтромбопагу в плазме крови на 70 % и C_{max} на 70 %. Антациды, молочные продукты и другие вещества, содержащие поливалентные катионы, такие как минеральные добавки, следует принимать минимум за 2 часа до или через 4 часа после применения ельтромбопагу, чтобы предотвратить значительное уменьшение абсорбции ельтромбопагу за счет хелатного соединения.

Взаимодействие с пищей.

Применение ельтромбопагу в форме таблеток вместе с пищей с высоким содержанием кальция (например, пищей, включающей молочные продукты) значительно уменьшило $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} . И наоборот, применение ельтромбопагу за 2 часа до или 4 часа после еды с высоким или низким содержанием кальция (< 50 мг кальция) не изменило экспозицию ельтромбопагу в плазме до клинически значимой степени.

Прием однократной дозы ельтромбопагу 50 мг в форме таблетки вместе со стандартным высококалорийным завтраком с высоким содержанием жиров, включая молочные продукты, уменьшает плазменный AUC ельтромбопагу на 59 %, а C_{max} - на 65 %.

Прием однократной дозы ельтромбопагу 25 мг в форме порошка для приготовления суспензии для перорального применения вместе с среднекалорийной пищей с высоким содержанием кальция, средним содержанием жиров уменьшал плазменный средний $AUC_{0-\infty}$ ельтромбопагу на 75 % и средний C_{max} на 79 %.

Такое уменьшение экспозиции ослаблялось при применении разовой дозы 25 мг эльтромбопагу в форме порошка для приготовления суспензии для перорального применения за 2 часа до приема пищи с высоким содержанием кальция (среднее значение AUC_{0-∞} уменьшилось на 20 %, а среднее значение C_{max} - на 14 %).

Продукты питания с низким содержанием кальция (< 50 мг кальция), в том числе фрукты, нежирная ветчина, говядина и необогащенный (без добавления кальция, магния или железа) фруктовый сок, необогащенное соевое молоко и необогащенные крупы существенно не влияли на экспозицию эльтромбопагу в плазме, независимо от калорийности и содержания жиров.

Лопинавир / ритонавир.

Совместное применение эльтромбопага с лопинавиром / ритонавиром (ЛПВ / РТВ) может уменьшать концентрацию эльтромбопага. Исследование, проведенное с участием 40 здоровых добровольцев, показало, что совместное назначение единой дозы эльтромбопагу 100 мг с ЛПВ/РТВ 400/100 мг дважды в сутки привело к снижению AUC_{0-∞} эльтромбопагу плазмы крови на 17 %. Поэтому применять эльтромбопаг вместе с лопинавиром / ритонавиром следует с осторожностью. Для правильного определения дозы эльтромбопага необходимо тщательно проверять количество тромбоцитов в случае сопутствующего начала или прекращения лечения лопинавиром / ритонавиром.

Ингибиторы и индукторы CYP1A2 и CYP2C8.

Эльтромбопаг метаболизируется несколькими путями, включая CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 и UGT1A3. Лекарственные средства, которые влияют на ингибирование или индукцию одного фермента, вряд ли могут оказывать существенное влияние на концентрации эльтромбопагу в плазме; тогда как лекарственные средства, которые влияют на ингибирование или индукцию нескольких ферментов, имеют потенциал для увеличения (например флувоксамин) или уменьшения (например рифампицин) концентраций эльтромбопагу.

Ингибиторы протеазы ВГС.

Результаты исследования взаимодействия фармакокинетики лекарственных средств показывают, что совместное введение с одной дозой эльтромбопагу 200 мг повторных доз боцепревиру 800 мг каждые 8 часов или телапревиру 750 мг каждые 8 часов не изменяет концентраций эльтромбопагу в плазме клинически значимой степени.

Лекарственные средства для лечения ИТП.

Лекарственные средства, применяемые в сочетании с ельтромбопагом в клинических исследованиях для лечения ИТП, включают кортикостероиды, даназол и/или азатиоприн, внутривенный иммуноглобулин и анти-D-иммуноглобулин. При совместном применении ельтромбопагу с другими лекарственными средствами для лечения ИТП следует контролировать количество тромбоцитов, чтобы удерживать ее в пределах рекомендованного диапазона (см. раздел "Способ применения и дозы").

Особенности по применению

У больных хроническим ВГС с тромбоцитопенией и хроническим заболеванием печени поздней стадии существует повышенный риск развития побочных реакций, в том числе потенциально летальной печеночной недостаточности и тромбоэмболических осложнений. Повышенный риск определяется по низкому уровню альбумина ≤ 35 г/л или при значении показателя модели терминальной стадии заболевания печени (MELD) ≥ 10 во время лечения ельтромбопагом в сочетании с терапией интерфероном. Кроме того, преимущества лечения с точки зрения достижения устойчивого вирусологического ответа (СВВ) по сравнению с плацебо у этих пациентов были незначительными (особенно у пациентов с базовым уровнем альбумина ≤ 35 г/л). Лечение ельтромбопагом этих больных должны начинать только врачи, имеющие опыт ведения пациентов с хроническим ВГС на поздней стадии, и только тогда, когда есть риск развития тромбоцитопении или поддержка противовирусной терапии требует вмешательства. Если лечение является клинически обусловленным, нужен тщательный мониторинг состояния этих больных.

Взаимодействие с противовирусными лекарственными средствами прямого действия.

Безопасность и эффективность комбинации эльтромбопага с противовирусными лекарственными средствами прямого действия, утвержденными для лечения хронического гепатита С, в настоящее время не установлена.

Риск гепатотоксичности.

Применение ельтромбопагу может вызывать нарушение функции печени и проявлять серьезное токсическое воздействие на печень, что может быть опасным для жизни (см. раздел "Побочные реакции").

Следует измерять сывороточные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и билирубина перед началом лечения ельтромбопагом, каждые 2 недели во время коррекции дозы и ежемесячно после стабилизации дозового режима. Ельтромбопаг является ингибитором UGT1A1 и

ОАТР1В1, что может привести к развитию непрямой гипербилирубинемии. Если уровень билирубина повышен, следует проводить контроль прямого и непрямого билирубина. При появлении изменений в печеночных тестах необходимо провести повторное определение в течение 3-5 дней. Если нарушения подтвердятся, нужно контролировать уровень печеночных ферментов до их нормализации или стабилизации. Прекращать лечение эльтромбопагом следует при повышении уровня АЛТ ($\geq 3 \times$ ВГН [верхняя граница нормы] у пациентов с нормальной функцией печени или ≥ 3 раза от исходного уровня или $> 5 \times$ ВГН, в зависимости от того, какое значение ниже, у пациентов с повышенными уровнями трансаминаз перед лечением), а также при:

прогрессировании процесса;

персистенции процесса ≥ 4 недель;

сопутствующем повышении уровня прямого билирубина;

появлении сопутствующих клинических симптомов нарушения функции печени или признаков печеночной декомпенсации.

Эльтромбопаг пациентам с заболеваниями печени следует назначать с осторожностью. Пациентам с ИТП и поражением печени лечение эльтромбопагом следует начинать со сниженной дозы. При назначении пациентам с нарушением функции печени необходим тщательный мониторинг (см. раздел "Способ применения и дозы").

Печеночная недостаточность (при применении вместе с интерфероном).

Печеночная недостаточность у пациентов с хроническим ВГС: следует тщательно контролировать состояние пациентов с низким уровнем альбумина (≤ 35 г/л) или при начальном значении показателя модели терминальной стадии заболевания печени (MELD) ≥ 10 .

У пациентов с ВГС с циррозом печени при применении альфа-интерферона есть риск печеночной декомпенсации. В 2 контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ВГС и тромбоцитопенией признаки печеночной недостаточности (асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен, спонтанный бактериальный перитонит) наблюдались чаще в группе эльтромбопагу (11 %), чем в группе плацебо (6 %). Пациенты с низким уровнем альбумина (< 35 г/л) или ≥ 10 по шкале MELD в начале исследования имели в 3 раза больший риск печеночной недостаточности и увеличение риска летальных осложнений по сравнению с теми, кто имел менее позднюю стадию заболевания печени. Кроме того, преимущества лечения с точки зрения достижения СВВ по сравнению с плацебо у этих пациентов были незначительными (особенно у пациентов с базовым уровнем альбумина ≤ 35 г/л). Эльтромбопаг таким пациентам следует назначать только после тщательной

оценки ожидаемых преимуществ по сравнению с рисками. При лечении пациентов с такими характеристиками необходимо внимательно следить за признаками и симптомами печеночной недостаточности. За информацией о критериях прекращения лечения интерфероном следует обратиться к соответствующей инструкции по медицинскому применению. Применение эльтромбопага следует прекратить, если противовирусную терапию прекратили в связи с печеночной недостаточностью. Тромботические / тромбоемболические осложнения.

Во время контролируемых исследований с участием пациентов с тромбоцитопенией, больных ВГС, которые получали терапию интерфероном (n = 1439), у 38 из 955 пациентов (4 %), которые получали эльтромбопаг, и у 6 из 484 (1 %) пациентов группы плацебо развились тромбоемболические осложнения (ТЭУ). Указанные тромботические/тромбоемболические осложнения включали как венозные, так и артериальные явления. Большинство ТЭУ были несерьезными и были устранимы

до конца исследования. Тромбоз портальной вены является наиболее распространенным ТЭУ в обеих группах лечения (2% пациентов, получавших эльтромбопаг, против < 1% тех, которые получали плацебо). Не наблюдалось никакой связи между временем начала лечения и развитием ТЭУ. У пациентов с низким уровнем альбумина (≤ 35 г/л) или MELD ≥ 10 был зафиксирован вдвое больший риск развития ТЭУ, чем у пациентов с более высоким уровнем альбумина; у пациентов в возрасте ≥ 60 лет риск ТЭУ был в 2 раза выше по сравнению с более молодыми пациентами. Эльтромбопаг таким пациентам нужно назначать только после тщательного рассмотрения ожидаемых преимуществ и возможных рисков. Необходимо внимательно следить за признаками и симптомами развития ТЭУ у таких пациентов. Было установлено, что риск ТЭУ увеличивается у пациентов с хронической печеночной недостаточностью (ХПН) при назначении эльтромбопагу в дозе 75 мг 1 раз в сутки в течение двух недель при подготовке к инвазивным процедурам. У 6 из 143 (4 %) взрослых пациентов с ХПН, получавших эльтромбопаг, развились ТЭУ (все в системе портальной вены), в группе плацебо ТЭУ развились у 2 из 145 (1 %) пациентов (один случай осложнения в системе портальной вены и один случай инфаркта миокарда). У 5 из 6 пациентов, получавших эльтромбопаг, развились тромботические осложнения при количестве тромбоцитов > 200000 /мкл в течение 30 дней с момента приема последней дозы. Эльтромбопаг не показан для лечения тромбоцитопении у пациентов с хронической печеночной недостаточностью в рамках подготовки к инвазивным процедурам.

По данным клинических исследований с эльтромбопагом у больных с ИТП, случаи тромбоемболий наблюдались при низком и нормальном уровне

тромбоцитов. С осторожностью следует назначать эльтромбопаг пациентам с факторами риска возникновения тромбоэмболии, включая наследственные (например фактор V Лейдена) или приобретенные факторы риска (например дефицит антитромбина III, антифосфолипидный синдром), пожилой возраст, длительный период иммобилизации, злокачественные новообразования, применение контрацептивов и гормональной заместительной терапии, хирургические вмешательства / травмы, ожирение, курение. Уровень тромбоцитов следует постоянно контролировать, а в случае его роста больше необходимого уровня нужно решать вопрос об уменьшении дозы или прекращении лечения эльтромбопагом (см. раздел "способ применения и дозы"). Всегда нужно оценивать соотношение риск/польза при лечении пациентов с риском возникновения ТЭУ любой этиологии.

В клинических испытаниях при рефрактерной ТАА не было выявлено ни одного случая ТЭУ, однако риск развития этих явлений не следует исключать в этой популяции пациентов из-за ограниченного количества больных, получавших лечение. Поскольку пациентам с показанием ТАА назначается максимальная одобренная доза (150 мг/сут) и учитывая характер реакции, развитие ТЭУ можно ожидать в этой популяции пациентов.

Эльтромбопаг не следует применять для лечения пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (по шкале Чайлда-Пью ≥ 5), если потенциальная польза от применения не будет преобладать риск тромбоза портальных вен. Если применение препарата необходимо, эльтромбопаг для лечения больных с ИТП и печеночной недостаточностью следует назначать с осторожностью (см. разделы "Способ применения и дозы" и "Побочные реакции").

Кровотечения после прекращения лечения эльтромбопагом.

После прекращения лечения эльтромбопагом у пациентов с ИТП может повторно возникнуть тромбоцитопения. У большинства пациентов после прекращения лечения эльтромбопагом количество тромбоцитов возвращается к исходному уровню в течение 2 недель, что увеличивает риск возникновения кровотечений. Этот риск повышается, если лечение эльтромбопагом прекращается на фоне применения антикоагулянтов или антитромбоцитарных средств. В случае прекращения терапии эльтромбопагом лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры рекомендуется восстановить согласно действующим клиническим рекомендациям. Как дополнительные меры, можно прекратить антикоагулянтную и/или антитромбоцитарную терапию, пересмотреть антикоагуляционную или тромбоцитарную поддержку. Количество тромбоцитов следует проверять еженедельно в течение 4 недель после

прекращения лечения эльтромбопагом.

В клинических исследованиях пациентов, больных ВГС, после прекращения приема пегинтерферона, рибавирина и эльтромбопага сообщалось о более высоком уровне возникновения желудочно-кишечных кровотечений, в том числе тяжелых и летальных. После прекращения терапии пациентов нужно контролировать на наличие любых симптомов желудочно-кишечного кровотечения.

Костно-мозговое формирование ретикулина и риск костно-мозгового фиброза. Эльтромбопаг увеличивает риск появления или повышенного образования ретикулиновых волокон в костном мозге. Значение этого, как и при применении других агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, еще не установлено.

Перед началом лечения эльтромбопагом следует тщательно изучить мазок периферической крови для определения начального уровня морфологических нарушений клеток крови. После установления стабильного режима дозирования эльтромбопага ежемесячно

нужно делать полный анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы. В случае появления незрелых или диспластических клеток необходимо проанализировать мазок периферической крови по выявлению новых или углубление уже имеющихся морфологических нарушений (например разрывов и появления ядер в эритроцитах, незрелых лейкоцитов) или цитопений. Если у больного появляются новые или усиливаются уже имеющиеся морфологические нарушения или возникает цитопения, лечение эльтромбопагом следует прекратить и решить вопрос о проведении биопсии костного мозга, включая окрашивание мазка для определения фиброза.

Злокачественные новообразования и их прогрессирование.

Относительно агонистов TPO-R существует теоретическое предположение, что они могут стимулировать прогрессирование имеющихся гематопоэтических новообразований, таких как миелодиспластический синдром. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов являются факторами роста, вызывающими развитие клеток-предшественников тромбопоэза, их дифференцировку и продуцирование тромбоцитов. Тромбопоэтиновые рецепторы представлены, главным образом, на поверхности клеток миелоидного происхождения.

В клинических исследованиях применения агонистов тромбопоэтиновых рецепторов у пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) фиксировались случаи транзиторного увеличения количества бластных клеток и прогрессирования МДС до острого миелоидного лейкоза (ГМЛ).

Диагноз ИТП или ТАА у взрослых и пожилых пациентов должен быть подтвержден путем исключения других нозологий, развивающихся с тромбоцитопенией, в частности следует исключить диагноз МДС. Следует рассмотреть возможность выполнения аспирации костного мозга и биопсии в течение течения заболевания и лечения, особенно у пациентов в возрасте от 60 лет, которые имеют системные симптомы аномалий, такие как рост количества периферических бластных клеток.

Эффективность и безопасность применения эльтромбопага для лечения других тромбоцитопенических состояний, включая МДС или тромбоцитопению, индуцированные химиотерапией, не установлено. Эльтромбопаг следует применять только по утвержденным показаниям и не следует применять для лечения тромбоцитопении, вызванной МДС, или любой другой причины тромбоцитопении.

Цитогенетические дефекты и прогрессирование до МДС/ГМЛ у пациентов с ТАА.

Известно, что у пациентов с ТАА возникают цитогенетические дефекты. Неизвестно, повышает ли эльтромбопаг риск цитогенетических дефектов у пациентов с ТАА. В клиническом испытании фазы II эльтромбопага в начальной дозе 50 мг/сут (с повышением дозы каждые 2 недели до максимальной дозы 150 мг/сут) (ELT112523) у пациентов с рефрактерной ТАА возникновение новых цитогенетических патологий наблюдалось у 17,1% взрослых пациентов [7/41 (у 4 из которых были изменения в хромосоме 7)]. Медиана времени до появления цитогенетической патологии равнялась 2,9 месяца.

В клиническом исследовании фазы II эльтромбопага в дозе 150 мг/сут (с изменениями в зависимости от этнической принадлежности или возраста в соответствии с показаниями) (ELT116826) с участием пациентов с рефрактерной ТАА, возникновение новых цитогенетических патологий наблюдалось у 22,6% взрослых пациентов [7/31 (у 3 из которых были изменения в хромосоме 7)]. Все 7 пациентов имели нормальные цитогенетические параметры на исходном уровне. У шести пациентов отмечались цитогенетические дефекты на 3-м месяце лечения эльтромбопагом. У одного пациента отмечались цитогенетические дефекты на 6-м месяце лечения. В клинических испытаниях эльтромбопага с участием пациентов с ТАА 4% пациентов (5/133) был поставлен диагноз МДС. Медиана времени до установления диагноза составляла 3 месяца с начала лечения эльтромбопагом.

Для пациентов с ТАА, которые не поддавались или трудно поддавались предыдущей иммуносупрессивной терапии, рекомендовано проведение обследования костного мозга с цитогенетическими исследованиями перед тем, как начинать прием эльтромбопагу, а затем на 3 и на 6 месяце лечения. Если

будут выявлены новые цитогенетические дефекты, следует оценить целесообразность продолжения лечения эльтромбопагом.

Катаракта и другие изменения со стороны органов зрения.

По данным токсикологических исследований на животных, при применении эльтромбопага наблюдались случаи возникновения катаракты. В контролируемых исследованиях у пациентов с ВГС и тромбоцитопенией (n = 1439), получавших терапию интерфероном, прогрессирование уже имеющейся катаракты или впервые выявленные случаи катаракты составили 8 % в группе эльтромбопагу и 5 % в группе плацебо. Кровоизлияния в сетчатку, преимущественно класса 1 или 2, были зарегистрированы у пациентов с ВГС, получавших интерферон, рибавирин и эльтромбопаг (2 % в группе эльтромбопагу и 2 % в группе плацебо). Кровоизлияния наблюдались на поверхности сетчатки (преретинальни), под сетчаткой (субретинальни) или в ткани сетчатки. Рекомендуются регулярное офтальмологическое наблюдение за пациентами, в том числе с целью выявления катаракты.

Удлинение интервала QT/QTc.

Исследования интервала QTc у здоровых добровольцев, получавших по 150 мг эльтромбопагу в сутки, не показали клинически значимого влияния на реполяризацию сердца. Удлинение интервала QTc наблюдалось в клинических испытаниях у пациентов

с ИТП и у пациентов с ВГС и тромбоцитопенией. Клиническое значение этих случаев удлинения QTc неизвестно.

Снижение терапевтического эффекта лечения эльтромбопагом.

В случае снижения терапевтического эффекта лечения или невозможности поддерживать ответ тромбоцитов на лечение эльтромбопагом в пределах рекомендованных доз следует искать причинные факторы, включая повышение содержания ретикулиновых волокон в костном мозге.

Дети.

Указанные особенности применения эльтромбопага для лечения ИТП необходимо учитывать в случае назначения препарата детям.

Влияние на показатели лабораторных анализов.

Эльтромбопаг сильно окрашен, следовательно может влиять на некоторые показатели лабораторных анализов. У пациентов, получавших эльтромбопаг, наблюдались изменение цвета сыворотки и влияние на уровни общего

билирубина и креатинина. Если результаты лабораторных анализов и клинические наблюдения не согласуются между собой, для определения валидности результатов можно выполнить повторные анализы с использованием другого метода.

Важная информация о вспомогательных веществах.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг)/таблетку, покрытую пленочной оболочкой, то есть практически свободно от натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Нет достаточных данных по применению эльтромбопага беременным. По данным исследований на животных была выявлена репродуктивная токсичность лекарственного средства. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Эльтромбопаг-Виста не рекомендуется применять в период беременности.

Женщины репродуктивного возраста / контрацепция у мужчин и женщин.

Эльтромбопаг-Виста не рекомендуется для лечения женщин репродуктивного возраста, которые не пользуются средствами контрацепции.

Кормление грудью.

Неизвестно, проникает ли эльтромбопаг или его метаболиты в грудное молоко человека. По данным исследований на животных, эльтромбопаг проникает в грудное молоко, поэтому нельзя исключить риск для младенца. Следует решить вопрос о прекращении кормления грудью или воздержании от лечения Эльтромбопагом-Вистой, учитывая ожидаемую пользу от лечения для матери и потенциальный риск для ребенка.

Фертильность.

Репродуктивная функция самок и самцов крыс при применении им доз препарата, сопоставимых с дозами эльтромбопага для человека, не претерпела влияния. Однако риск для человека не может быть полностью исключен.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Эльтромбопаг оказывает незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или при работе с другими механизмами. Следует

учитывать клиническое состояние пациента и профиль побочных реакций эльтромбопагу, в том числе головокружение и отсутствие бдительности, при оценке способности пациента выполнять задачи, которые требуют концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

Способ применения и дозирование

Лечение эльтромбопагом нужно начинать и проводить под наблюдением врача, который имеет опыт лечения гематологических заболеваний или хронического гепатита С и его осложнений.

Режим дозирования является индивидуальным и основывается на количестве тромбоцитов у каждого пациента. Целью лечения эльтромбопагом является не нормализация количества тромбоцитов.

Лечение пациентов с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой (ИТП). Для достижения и поддержания количества тромбоцитов ≥ 50000 /мкл необходимо применять минимальную эффективную дозу эльтромбопага. Корректировка дозы базируется на изменении количества тромбоцитов. Не следует использовать эльтромбопаг для нормализации количества тромбоцитов. В клинических исследованиях увеличение количества тромбоцитов наблюдалось в течение 1-2 недель после начала терапии эльтромбопагом и уменьшение их количества наблюдалось в течение 1-2 недель после прекращения применения препарата. Взрослые пациенты и дети в возрасте от 6 до 17 лет.

Рекомендуемая начальная доза эльтромбопага - 50 мг 1 раз в сутки. Лечение пациентов восточно/юго-восточно-азиатского происхождения следует начинать с уменьшенной дозы - 25 мг 1 раз в сутки.

Дети в возрасте от 1 до 5 лет.

Рекомендуемая начальная доза эльтромбопага - 25 мг 1 раз в сутки.

Мониторинг и корректировка дозировки.

После начала лечения эльтромбопагом дозу нужно корректировать так, чтобы достичь уровня тромбоцитов ≥ 50000 /мкл и поддерживать его для уменьшения риска возникновения кровотечений. Не следует превышать дозу 75 мг в сутки.

В ходе лечения эльтромбопагом необходимо регулярно контролировать печеночные функциональные тесты и гематологические показатели и корректировать дозу эльтромбопагу в зависимости от уровня тромбоцитов, как приведено в таблице 3. Развернутый анализ крови, включая подсчет количества

тромбоцитов и мазок периферической крови, нужно проводить еженедельно до установления устойчивого уровня тромбоцитов (≥ 50000 /мкл минимум в течение 4 недель). После этого развернутый анализ крови проводится ежемесячно.

Применяется наименьшая эффективная доза лекарственного средства для поддержания необходимого уровня тромбоцитов.

Эльтромбопаг можно применять дополнительно к другим лекарственным средствам для лечения ИТП. В соответствии с клиническим состоянием следует корректировать дозу сопутствующих лекарственных средств для лечения ИТП во избежание чрезмерного увеличения количества тромбоцитов в ходе лечения эльтромбопагом.

Перед каждой новой корректировкой дозы следует подождать не менее 2 недель после предыдущей корректировки дозы для того, чтобы увидеть ответ тромбоцитов пациента на лечение.

Стандартным количеством эльтромбопага для увеличения или уменьшения суточной дозы является 25 мг в сутки.

Прекращение лечения.

Применение эльтромбопага следует прекратить, если уровень тромбоцитов не повысился до уровня, достаточного для избежания клинически значимого кровотечения, после 4 недель лечения эльтромбопагом в дозе 75 мг 1 раз в сутки.

Периодически нужно проводить клиническое обследование пациента и принимать решение о продолжении лечения на индивидуальной основе. У пациентов с интактной селезенкой следует оценить возможность проведения спленэктомии. После прекращения лечения возможно повторное появление тромбоцитопении.

Лечение тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническим ВГС.

При применении эльтромбопага в комбинации с противовирусными препаратами следует обратиться к инструкции по медицинскому применению этих препаратов.

В клинических исследованиях увеличение количества тромбоцитов в целом наблюдалось в течение 1 недели после начала лечения эльтромбопагом. Целью лечения должно быть достижение минимально необходимого количества тромбоцитов для начала противовирусной терапии. В ходе противовирусной терапии целью лечения должно быть поддержание количества тромбоцитов на

уровне, предотвращающем возникновение кровотечений - обычно это 50000-75000/мкл. Уровня тромбоцитов > 75000/мкл следует избегать. Применяется наименьшая эффективная доза эльтромбопага для достижения и поддержания количества тромбоцитов, необходимого для начала и оптимизации противовирусной терапии. Подбор доз базируется на восстановлении количества тромбоцитов.

Начальная доза.

Начальная доза лекарственного средства составляет 25 мг 1 раз в сутки. Не нужно менять дозу пациентам восточно/юго-восточно-азиатского происхождения или пациентам с легким нарушением функции печени.

Мониторинг и корректировка дозы.

Дозу эльтромбопагу увеличивают на 25 мг каждые 2 недели до достижения количества тромбоцитов, оптимальной для начала противовирусной терапии. Количество тромбоцитов следует проверять еженедельно перед началом противовирусной терапии. В начале противовирусной терапии количество тромбоцитов может уменьшиться, поэтому сразу корректировать дозу не следует (см. таблицу 3).

В ходе противовирусной терапии следует корректировать дозу эльтромбопагу таким образом, чтобы избежать уменьшения дозы пегинтерферона, поскольку уменьшение количества тромбоцитов увеличивает риск кровотечений у пациентов (см. таблицу 4). Количество тромбоцитов следует контролировать еженедельно до достижения их стабильного уровня, обычно это 50000-75000/мкл. В дальнейшем ежемесячно необходимо проводить мониторинг общего анализа крови, включая количество тромбоцитов и мазок периферической крови.

Следует рассмотреть возможность ежесуточного уменьшения дозы на 25 мг, если количество тромбоцитов превышает необходимый уровень. Через 2 недели следует оценить эффект новой дозы и принять решение о дальнейшей коррекции дозы.

Не следует превышать дозу 100 мг в сутки.

Прекращение лечения.

Если после 2-недельной терапии эльтромбопагом в дозе 100 мг не было достигнуто необходимого уровня тромбоцитов для начала противовирусной терапии, применение эльтромбопага следует прекратить.

Терапию эльтромбопагом следует прекратить, если прекращается противовирусная терапия. Чрезмерный уровень тромбоцитов или серьезные нарушения печеночных функциональных тестов также требуют прекращения лечения.

Апластическая анемия тяжелой степени.

Начальная доза.

Начальная доза эльтромбопага составляет 50 мг 1 раз в сутки. Для пациентов восточно/юго-восточно-азиатского происхождения прием эльтромбопага следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки. Лечение не следует начинать, если пациенты имеют установленные цитогенетические дефекты хромосомы 7.

Мониторинг и корректировка дозы.

Гематологический ответ требует титрования дозы, обычно до 150 мг, и может занять до 16 недель с начала приема эльтромбопага. Дозу эльтромбопага следует корректировать с шагом 50 мг каждые 2 недели для достижения необходимого количества тромбоцитов $\geq 50\ 000$ /мкл. Для пациентов, принимающих 25 мг 1 раз в сутки, дозу следует сначала увеличить до 50 мг в сутки, а уже потом увеличивать дозу на 50 мг. Дозу 150 мг в сутки не следует превышать.

Постепенное снижение дозы для пациентов с ответом по трем показателям (уровни лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов).

Для пациентов, достигших ответа по трем показателям, включая отсутствие необходимости в трансфузиях, что длится по крайней мере 8 недель: доза эльтромбопагу может быть снижена на 50 %.

Если анализ крови остается стабильным через 8 недель при сниженной дозе, следует прекратить прием эльтромбопага и проводить мониторинг по результатам анализа крови. Если количество тромбоцитов падает до $<30\ 000$ /мкл, гемоглобин до <9 г/дл или абсолютное число нейтрофилов $<0,5 \times 10^9$ /л, прием эльтромбопага может быть восстановлен в предыдущей эффективной дозе.

Прекращение лечения.

Если никакого гематологического ответа не наблюдается через 16 недель терапии, применение эльтромбопага следует прекратить. Если не выявлено никаких новых цитогенетических дефектов, следует оценить, целесообразно ли продолжать принимать эльтромбопаг. Применение эльтромбопага следует прекратить при чрезмерных изменениях количества тромбоцитов (как указано в таблице 4) или значительных отклонениях значений печеночных проб от

нормальных.

Особые популяции.

Почечная недостаточность. Изменять дозу не нужно. Лечение пациентов с почечной недостаточностью следует осуществлять с осторожностью и контролировать уровень сывороточного креатинина и/или проводить анализы мочи.

Печеночная недостаточность. Ельтромбопаг не следует применять для лечения пациентов с ИТП и печеночной недостаточностью (по шкале Чайлда-Пью ≥ 5), если только ожидаемая польза от применения не будет преобладать определенного риска портального венозного тромбоза (см. раздел "Особенности применения").

Если применение эльтромбопага считается необходимым для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, начальная доза должна составлять 25 мг в сутки. Увеличивать дозу эльтромбопага пациентам с печеночной недостаточностью следует не ранее чем через 3 недели после начала терапии.

Для пациентов с хроническим ВГС и печеночной недостаточностью (по шкале Чайлда-Пью ≤ 6) дозу изменять не нужно. Пациентам с хроническим ВГС и пациентам с апластической анемией тяжелой степени и печеночной недостаточностью следует начинать лечение эльтромбопагом в дозе 25 мг 1 раз в сутки. Увеличивать дозу эльтромбопага пациентам с печеночной недостаточностью следует не ранее чем через 2 недели после начала терапии. Было установлено повышение риска побочных эффектов, включая печеночную декомпенсацию и тромбоэмболические осложнения, у пациентов с хроническими заболеваниями печени при лечении эльтромбопагом в период подготовки к инвазивному вмешательству или в течение лечения больных ВГС в ходе противовирусной терапии (см. разделы "Особенности применения" и "Побочные реакции").

Пациенты пожилого возраста. Данные по применению эльтромбопага для лечения пациентов с ИТП в возрасте от 65 лет ограничены, клинического опыта применения препарата пациентами с ИТП в возрасте от 85 лет нет. В целом, по данным клинических исследований эльтромбопагу, существенной разницы в безопасности применения препарата пациентам в возрасте до 65 лет и пациентам старше 65 лет не выявлено. По данным других клинических наблюдений не было выявлено различий в терапевтическом эффекте между пациентами пожилого возраста и младшими пациентами, но не следует исключать существование большей чувствительности у некоторых пациентов

пожилого возраста. Данные по применению эльтромбопага для лечения пациентов с ВГС в возрасте от 75 лет ограничены. Этим пациентам лекарственное средство следует назначать с осторожностью (см. раздел "Особенности применения").

Пациенты восточно/юго-восточно-восточно-азиатского происхождения. Для детей и взрослых пациентов из стран Восточной и Юго-Восточной Азии, включая пациентов с печеночной недостаточностью, начальная доза эльтромбопагу должна составлять 25 мг 1 раз в сутки (см. раздел "Фармакокинетика").

Необходимо контролировать количество тромбоцитов и руководствоваться стандартными критериями для дальнейшей модификации доз.

Способ введения.

Пероральное применение.

Таблетки следует принимать минимум за два часа до или через четыре часа после употребления любых продуктов, таких как антациды, молочные продукты (или другие продукты, содержащие кальций) или минеральные добавки, содержащие поливалентные катионы (например, железо, кальций, магний, алюминий, селен и цинк) (см. разделы "Фармакокинетика" и "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий").

Дети.

Эльтромбопаг-Виста, таблетки покрытые пленочной оболочкой, не рекомендуется для лечения детей в возрасте до 1 года с хронической ИТП в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности лекарственного средства.

Данных по эффективности и безопасности эльтромбопага для детей и подростков (<18 лет) с тромбоцитопенией, связанной с хроническим ВГС или ТАА нет. Данные отсутствуют.

Передозировка

Симптомы. Во время клинических исследований с участием больных ИТП наблюдался один случай передозировки, когда больной принял 5000 мг эльтромбопага. Побочные реакции включали умеренную сыпь, транзиторную брадикардию, усталость и повышение уровня трансаминаз. Уровень печеночных ферментов, который измерялся между 2-м и 18-м днем после передозировки, был в 1,6 раза выше верхней границы нормы для АСТ, в 3,9 раза - для АЛТ и в 2,4 раза - для общего билирубина. Количество тромбоцитов составляло 672000/мкл

на 18-й день после передозировки, максимальный уровень тромбоцитов составлял 929000/мкл. Все побочные реакции прошли после лечения без осложнений.

Лечение. В результате передозировки количество тромбоцитов может чрезмерно возрасти и вызвать тромботические/тромбоэмболические осложнения. При передозировке следует принять перорально препараты металлов, содержащие катионы, такие как кальций, алюминий или магний, для образования хелатных комбинаций с эльтромбопагом и ограничения его абсорбции. Следует тщательно контролировать уровень тромбоцитов. Повторно начинать лечение эльтромбопагом можно согласно приведенным рекомендациям (см. раздел "способ применения и дозы").

Поскольку эльтромбопаг не выводится почками в значительном количестве и в большой степени связывается с белками плазмы, гемодиализ не будет эффективным методом элиминации эльтромбопага.

Побочные эффекты

Иммунная тромбоцитопения у взрослых пациентов с ИТП и детей.

Безопасность применения эльтромбопага оценивали у взрослых пациентов (n = 763) в рамках объединенных, дважды слепых, плацебоконтролируемых исследований TRA100773A и B, TRA102537 (RAISE) и TRA113765, в которых 403 пациента получали эльтромбопаг, а 179 пациентов получали плацебо, а также по результатам завершенных открытых исследований (n = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) и TRA112940. Пациенты получали исследуемый препарат в течение до 8 лет (в рамках EXTEND). Наиболее серьезными побочными реакциями были гепатотоксичность и тромботические/тромбоэмболические осложнения. Наиболее частые побочные реакции, возникавшие по крайней мере у 10% пациентов, включали: тошноту, диарею, повышение уровня аланинаминотрансферазы и боль в спине.

Безопасность применения эльтромбопагу детям (в возрасте от 1 до 17 лет) с предварительно леченной ИТП была продемонстрирована в двух исследованиях (n = 171). PETIT2 (TRA115450) представляло собой дважды слепое, открытое, рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование, состоящее из двух частей. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу применения эльтромбопага (n = 63) или плацебо (n = 29) в течение 13 недель в рандомизированный период исследования. PETIT (TRA108062) представляло собой открытое и дважды слепое, рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование в когортах с отсроченным по времени набором пациентов,

состоявшее из 3 частей. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу применения ельтромбопагу (n = 44) или плацебо (n = 21) в течение 7 недель. Профиль нежелательных реакций был сопоставим с тем, который наблюдался у взрослых, с добавлением некоторых нежелательных реакций, отмеченными знаком "♦" в таблице ниже. Наиболее распространенными нежелательными реакциями у детей с ИТП в возрасте от 1 года ($\geq 3\%$ и больше, чем в группе плацебо) были инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, кашель, пирексия, боль в желудке, боль в ротоглотке, зубная боль и ринорея.

Тромбоцитопения, связанная с вирусом гепатита С, у взрослых пациентов.

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, n = 715 лечились ельтромбопагом) и ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) представляли собой рандомизированные, вдвойне слепые, плацебоконтролируемые, многоцентровые исследования для оценки безопасности и эффективности ельтромбопагу у пациентов с тромбоцитопенией, связанной с вирусом гепатита С, которые, в противном случае, имели право начать противовирусную терапию. В исследованиях гепатита С популяцию для оценки безопасности составляли все рандомизированные пациенты, которые получали исследуемый препарат в дважды слепом периоде части 2 исследования ENABLE 1 (лечение ельтромбопагом n = 450, лечение плацебо n = 232) и исследования ENABLE 2 (лечение ельтромбопагом n = 506, лечение плацебо n = 252). Состояние пациентов анализировали в соответствии с примененной схемой лечения (общая популяция для оценки безопасности в дважды слепом периоде, ельтромбопаг n = 955, плацебо n = 484).

Наиболее серьезными побочными реакциями, выявленными во время исследований терапии ИТП или ВГС, были гепатотоксичность и тромботические/тромбоэмболические осложнения. Наиболее частыми побочными реакциями (перенесенными по крайней мере 10% пациентов) любой степени в исследованиях лечения ИТП или ВГС были: головная боль, анемия, снижение аппетита, бессонница, кашель, тошнота, диарея, гипербилирубинемия, алопеция, зуд, боль в мышцах, гипертермия, усталость, гриппоподобные заболевания, астения, озноб и периферические отеки.

Тяжелая апластическая анемия у взрослых пациентов.

Безопасность ельтромбопагу при апластической анемии тяжелой степени оценивали во время проведения неконтролируемого открытого исследования с участием 43 пациентов, в котором 11 пациентов (26 %) получали лечение в течение > 6 месяцев, а 7 пациентов (16 %) получали лечение в течение > 1 года. Наиболее серьезными побочными реакциями были фебрильная нейтропения и сепсис/инфекция. Наиболее частые побочные реакции, возникавшие по крайней

мере у 10% пациентов, включали: головная боль, головокружение, бессонница, кашель, одышку, боль в ротоглотке, ринорею, тошноту, диарею, боль в животе, увеличенный уровень трансаминазы, экхимоз, артралгия, мышечные спазмы, боль в конечностях, усталость, фебрильную нейтропению и пирексию.

Побочные реакции, о которых сообщалось в исследованиях с участием 763 взрослых пациентов и 171 пациента детского возраста с ИТП, 1520 пациентов с ВГС, 43 пациентов с ТАА и в послерегистрационных отчетах, перечислены ниже согласно терминологии MedDRA [Медицинский словарь для регуляторной деятельности] по частоте возникновения. В пределах каждой системы органов побочные реакции на лекарственное средство приведены по частоте, где на первом месте идут побочные реакции, встречающиеся чаще всего. Частота возникновения побочных реакций указана с применением такого условного деления (CIOMS III): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (по имеющимся данным частоту определить невозможно).

Описание некоторых побочных реакций.

Тромбоэмболические осложнения.

В 3 контролируемых и 2 неконтролируемых клинических исследованиях с участием 446 взрослых больных с ИТП, которые лечились ельтромбопагом, у 17 пациентов возникло в целом 19 тромбоэмболических осложнений, включавших (в порядке уменьшения частоты возникновения) тромбоз глубоких вен (6), легочную эмболию (6), острый инфаркт миокарда (2), церебральный инфаркт (2), эмболию (1) (см. раздел "Особенности применения"). В плацебоконтролируемом клиническом исследовании (228 пациентов) после 2 недель лечения перед инвазивными процедурами у 6 из 143 (4 %) взрослых пациентов с хроническими болезнями печени, которые лечились ельтромбопагом, возникло 7 тромбоэмболических осложнений в системе портальных вен и у 2 из 145 (1 %) пациентов из плацебо-группы возникло 3 тромбоэмболические осложнения. У 5 из 6 пациентов, которые лечились ельтромбопагом, возникли тромбоэмболические осложнения при количестве тромбоцитов $> 200000/\text{мкл}$.

За исключением количества тромбоцитов $\geq 200000/\text{мкл}$, не было определено других специфических риск-факторов у пациентов, у которых возникали тромбоэмболические осложнения.

В контролируемых исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией, больных ВГС, которые получали терапию интерфероном ($n = 1439$), у 38 из 955 (4 %), которые получали ельтромбопаг, и 6 из 484 (1 %) пациентов группы плацебо развились тромбоэмболические осложнения (ТЭУ). Указанные

тромботические/тромбоэмболические осложнения включали как венозные, так и артериальные явления. Тромбоз портальной вены является наиболее распространенным ТЭУ в обеих группах лечения (2 % пациентов, получавших эльтромбопаг, против < 1 % тех, которые получали плацебо) (см. раздел "Особенности применения"). У пациентов с низким уровнем альбумина (≤ 35 г/л) или MELD ≥ 10 был зафиксирован вдвое больший риск развития ТЭУ, чем у пациентов с более высоким уровнем альбумина; у пациентов в возрасте от 60 лет риск ТЭУ был в 2 раза выше по сравнению с более молодыми пациентами.

Печеночная недостаточность (при применении с интерфероном).

Больные ВГС с циррозом печени при получении терапии альфа-интерфероном имеют риск развития печеночной декомпенсации. В 2 контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ВГС признаки печеночной декомпенсации (асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен, спонтанный бактериальный перитонит) наблюдали чаще в группе эльтромбопагу (11 %), чем в группе плацебо (6 %). У пациентов с низким уровнем альбумина (≤ 35 г/л) или при начальном значении показателя по шкале MELD ≥ 10 был зафиксирован втрое больший риск печеночной декомпенсации и увеличение риска летальных осложнений по сравнению с теми, кто имел менее позднюю стадию заболевания печени. Эльтромбопаг таким пациентам следует назначать только после тщательной оценки ожидаемых преимуществ по сравнению с рисками. При лечении пациентов с такими характеристиками необходимо внимательно контролировать симптомы печеночной декомпенсации (см. раздел "Особенности применения").

Риск гепатотоксичности

Во время контролируемых клинических исследований лечения хронической ИТП с применением эльтромбопагу наблюдалось увеличение сывороточных уровней АЛТ, АСТ и билирубина. Эти нарушения были легкими (степень 1-2), имели обратимый характер и не сопровождались клинически значимыми симптомами, которые бы свидетельствовали о нарушении функции печени. Среди участников 3 плацебоконтролируемых исследований лечения ИТП у 1 пациента группы плацебо и 1 пациента группы эльтромбопага развилась печеночная недостаточность 4 степени. В двух плацебоконтролируемых исследованиях лечения детей (в возрасте от 1 до 17 лет) с хронической ИТП уровни АЛТ, более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН), были установлены у 4,7% и 0% пациентов из групп эльтромбопага и плацебо соответственно.

В двух контролируемых клинических исследованиях у больных с ВГС уровни АСТ или АЛТ, более чем в 3 раза выше ВГН, были установлены у 34% и 38%

пациентов из групп эльтромбопагу и плацебо соответственно. Применение эльтромбопага вместе с пегинтерфероном / рибофлавином связано с непрямой гипербилирубинемией. Уровень общего билирубина $\geq 1,5 \times$ ВГН был установлен у 76% и 50% пациентов из групп эльтромбопага и плацебо соответственно.

Во время несравнительного исследования фазы II монотерапии рефрактерной ТАА уровни АСТ или АЛТ, более чем в 3 раза выше ВГН, и общего (непрямого) билирубина, более чем в 1,5 раза выше ВГН, наблюдались у 5% пациентов. Уровни общего билирубина, более чем в 1,5 раза выше ВГН, наблюдались у 14% пациентов.

Тромбоцитопения после прекращения лечения.

По данным 3 контролируемых клинических исследований, наблюдалось транзиторное уменьшение уровня тромбоцитов ниже начального уровня после прекращения лечения у 8% пациентов группы эльтромбопагу и 8% группы плацебо (см. Раздел "Особенности применения").

Увеличение уровня ретикулина в костном мозге.

По данным клинических исследований, не было выявлено признаков клинически значимых нарушений костного мозга или клинических признаков, которые бы свидетельствовали о нарушении функции костного мозга. У 1 пациента лечение эльтромбопагом было прекращено в связи с появлением ретикулина в костном мозге (см. раздел "Особенности применения").

Цитогенетические дефекты.

В клиническом исследовании фазы II эльтромбопага в начальной дозе 50 мг/сут (с повышением дозы каждые 2 недели до максимальной дозы 150 мг/сут) (ELT112523) с участием пациентов с рефрактерной ТАА возникновение новых цитогенетических патологий наблюдалось у 17,1% взрослых пациентов (7/41, у 4 из которых были изменения в хромосоме 7). Медиана времени до появления цитогенетической патологии равнялась 2,9 месяца.

В клиническом исследовании фазы II (ELT116826) с участием пациентов с рефрактерной ТАА при применении эльтромбопага в дозе 150 мг/сут (с изменениями в зависимости от этнической принадлежности или возраста в соответствии с показаниями) возникновение новых цитогенетических патологий наблюдалось у 22,6% взрослых пациентов (7/31, у 3 из которых были изменения в хромосоме 7). Все 7 пациентов имели нормальные цитогенетические параметры на исходном уровне. У шести пациентов отмечались цитогенетические дефекты на 3-м месяце лечения эльтромбопагом. У одного пациента отмечались цитогенетические дефекты на 6-м месяце лечения.

Во время неконтролируемого открытого исследования ТАА пациентам проводили пункцию костного мозга и оценивали цитогенетические дефекты. 8 (19 %) пациентов имели новые цитогенетические дефекты, включая 5 пациентов, которые имели изменения в хромосоме 7. По результатам двух текущих исследований (ELT116826 и ELT116643), цитогенетические дефекты были обнаружены у 4 из 28 (14 %) и у 4 из 62 (6 %) пациентов в каждом исследовании.

Гематологические злокачественные новообразования.

По данным неконтролируемого открытого исследования ТАА у 3 (7 %) пациентов было диагностировано МДС после лечения ельтромбопагом, в двух текущих исследованиях (ELT116826 и ELT116643) в 1 из 28 (4 %) и у 1 из 62 (2 %) пациентов было диагностировано МДС и ГМЛ.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить мониторинг соотношения польза/риск при применении этого лекарственного средства. Медицинским и фармацевтическим работникам, а также пациентам или их законным представителям следует сообщать обо всех случаях подозреваемых побочных реакций и отсутствия эффективности лекарственного средства в Государственный экспертный центр МЗ Украины по ссылке:
<https://aisf.dec.gov.ua/>

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Для лекарственного средства не требуется специальных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 7 таблеток в блистере; по 2 или 4 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Синтон Хиспания, С. Л. / Synthon Hispania, S.L.

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Ул. К/Кастелло, nº 1, Сант Бои де Ллобрегат, Барселона, 08830, Испания /
C/Castello, nº 1, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, 08830, Spain