

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ**

Револейд, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 25 мг және 50 мг

### **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

#### **2.1 Жалпы сипаттамасы**

Элтромбопаг

#### **2.2 Сапалық және сандық құрамы**

Бір таблетканың құрамында

*белсенді зат* - 31,9 мг және 63,8 мг элтромбопаг оламині, тиісінше, 25 мг және 50 мг элтромбопагқа шаққанда,

Қосымша заттар: маннитол, натрий крахмал гликоляты (тип А) бар.

Қосымша заттардың толық тізбесі 6.1. бөлімінде берілген.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

*25 мг таблеткалар:* Екі беті дөңес, бір жағында «GS NX3» және «25» деген өрнегі бар ақ түсті үлбірлі қабықпен қапталған дөңгелек таблеткалар.

*50 мг таблеткалар:* Екі беті дөңес, бір жағында «GS UFU» және «50» деген өрнегі бар қоңыр түсті үлбірлі қабықпен қапталған дөңгелек таблеткалар.

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ**

#### **4.1 Қолданылуы**

- кортикостероидтарға және иммуноглобулиндерге рефрактерлі болғанда, ауру диагноз қойылған сәттен 6 айға және одан ұзақ уақытқа созылғанда бастапқы иммундық тромбоцитопениясы (БИТ) бар 1 жастағы және одан үлкен пациенттерді емдеу.

- тромбоцитопения дәрежесі интерферондармен оңтайлы ем жүргізілуін бөгейтін немесе шектейтін негізгі фактор болып табылатын созылмалы вирустық С гепатиті бар ересек пациенттердегі тромбоцитопенияны емдеу.

- алдыңғы иммуносупрессиялық емге сезімтал емес немесе қарқынды ем алған және қан түзетін дің жасушаларын трансплантациялауға жарамайтын ересек пациенттерде жүре пайда болған ауыр апластикалық анемияны (ААА) емдеу.

#### **4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

Элтромбопагпен емдеуді гематологиялық ауруларды емдеу немесе созылмалы С гепатиті мен оның асқынуларын емдеу тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен басталуы және жалғасуы тиіс.

*Дозалау*

Элтромбопагты дозалау талаптары пациенттің тромбоциттер саны негізінде жеке тәртіпте белгіленуі тиіс. Емдеудің мақсаты элтромбопаг арқылы тромбоциттер санын қалыпқа түсіру емес.

Пероральді суспензияны дайындауға арналған ұнтақ, таблеткалар құрамына қарағанда, элтромбопагтың өте жоғары әсеріне әкелуі мүмкін (5.2 бөлімін қараңыз). Таблеткалар құрамынан пероральді суспензияны дайындауға арналған ұнтақ құрамына ауысқанда 2 апта бойы әр апта сайын тромбоциттер санын бақылап отыру қажет.

Иммундық (бастапқы) тромбоцитопения

50 000/мкл деңгейдегі тромбоциттер санына жету және оны сақтап тұру үшін ең төмен дозасы қолданылуы тиіс. Дозаны түзету тромбоциттер санының жауабына негізделеді. Элтромбопаг тромбоциттер санын қалыпқа түсіру үшін қолдануға болмайды. Клиникалық зерттеулерде тромбоциттер саны, әдетте, элтромбопаг қолдану басталған соң 1-2 апта ішінде көбейді және қабылдауды тоқтатудан кейін 1-2 апта ішінде төмендеді.

*Ересектер, 6-дан 17 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер*

Элтромбопагтың ұсынылған бастапқы дозасы тәулігіне бір рет 50 мг құрайды. Азия тегінен шыққан пациенттерде (мысалы, қытайлар, жапондар, тайвандықтар, корейлер және тайлықтар) тәулігіне бір рет 25 мг азайтылған дозада элтромбопаг қабылдауды бастау қажет.

*1 жастан 5 жасқа дейінгі балалар*

Элтромбопагтың ұсынылған бастапқы дозасы тәулігіне бір рет 25 мг құрайды.

*Дозаларға мониторинг және түзету*

Элтромбопаг қолдану басталған соң 50 000/мкл деңгейдегі тромбоциттер санына жету және сақтап тұру үшін дозаны түзету қажет. Тәуліктік 75 мг дозасынан асыруға болмайды.

Элтромбопаг қолданылатын емдеу кезеңі бойына клиникалық гематологиялық тестілер мен бауыр сынамаларын жүйелі бақылап отыру және 1 кестеде мазмұндалғандай тромбоциттер саны негізінде элтромбопаг дозаларының режимін өзгерту қажет. Элтромбопагпен емделу кезінде тромбоциттердің тұрақты саны алынатын сәтке дейін (4 апта бойы, кем дегенде, 50000/мкл), тромбоциттер санын және шеткері қан жағындысын қоса, жалпы клиникалық қан талдауын (ЖҚТ) әр апта сайын бағалау қажет. Келесі ЖҚТ нәтижелері, тромбоциттер санын есептеуді және шеткері қан жағындысын қоса, әр ай сайын алынуы тиіс.

1 кесте. ИТП бар пациенттерде элтромбопаг дозасын түзету

Тромбоциттер саны	Дозаны түзету немесе жауап
2 апта емнен кейін < 50,000/мкл	Тәуліктік 25 мг дозаны 75 мг/күн ең жоғары дозасына дейін арттыру*.
≥ 50,000/мкл-ден ≤ 150,000/мкл дейін	Қан кетуді болдырмау немесе қан кетуді азайту мақсатында тромбоциттер санын сақтап тұру үшін элтромбопаг ең төмен дозасын және/немесе ИТП қатарлас емдеуді қолдану.
≥ 150,000/мкл-ден ≤ 250,000/мкл дейін	Тәуліктік дозаны 25 мг азайту. Әсерін бағалау және кез келген кейінгі дозаларын түзету үшін 2 апта күту♦.
> 250,000/мкл	Элтромбопаг қолдануды тоқтату; тромбоциттерді бақылау жиілігін бір аптада екі ретке дейін арттыру.  Тромбоциттер саны ≤ 100,000/мкл деңгейіне жеткен бойда 25 мг дозаға дейін азайтылған тәуліктік доза қолданылатын емді қайта бастау.

- Екі күнде бір рет 25 мг элтромбопаг қолданатын пациенттер үшін дозаны тәулігіне бір рет 25 мг дейін азайту.
- ♦ Тәулігіне бір рет 25 мг элтромбопаг қолданатын пациенттер үшін тәулігіне бір рет 12,5 мг дозасын немесе екі күнде бір рет 25 мг баламалы дозасын қарастыру қажет.

Элтромбопагты басқа дәрілік ИТП препараттарымен қосымша қолдануға болады. Қатарлас дәрілік ИТП препараттарының дозалар режимін элтромбопаг қолданылатын емдеу кезінде тромбоциттер санының шектен тыс көбеюін болдырмау үшін медициналық көрсетілімдер бойынша өзгерту қажет.

Дозаның басқа түзетілуін қарастырмас бұрын, тромбоциттер санына жауап ретінде кез келген дозаны түзету әсерін көру үшін кем дегенде 2 апта күту қажет.

Төмендегу немесе арттыру мақсатында элтромбопагтың стандартты дозасын түзету тәулігіне бір рет 25 мг құрайды.

#### *Емдеуді тоқтату*

Егер тромбоциттер саны тәулігіне бір рет 75 мг дозада элтромбопаг қолданылатын емнің төрт аптасы өткенде клиникалық мәнді қан кетуден сақтануға жеткілікті деңгейге дейін көбеймесе, элтромбопаг қолданылатын ем тоқтатылуы тиіс.

Емдеуші дәрігер пациенттерді клиникалық тұрғыда мезгіл-мезгіл бағалауы және әр жекелеген жағдайда емдеуді жалғастыру мәселесін шешуі қажет. Емдеуді тоқтатудан кейін тромбоцитопения қайта пайда болуы мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

#### *Тромбоцитопениямен байланысты созылмалы С гепатиті (СГВ)*

Элтромбопаг вирусқа қарсы препараттармен біріктірілімде тағайындалғанда қауіпсіздігі немесе қарсы көрсетілімдері жөнінде толық егжей-тегжейлі тиісті ақпарат алу үшін дәрілік препараттарды қатарлас қолдануға қатысты дәрілік препараттың толық қысқаша сипаттамасын қарау қажет.

Клиникалық зерттеулерде, жалпы, тромбоциттер саны элтромбопаг қолдану басталған соң 1 апта ішінде арта бастады. Элтромбопаг қолданылатын емдеудің мақсаты клиникалық практика нұсқаулары қадағаланғанда вирусқа қарсы емнің басталуына қажетті тромбоциттер санының ең төмен деңгейіне жетуі тиіс. Вирусқа қарсы ем кезінде емдеудің мақсаты қан кетудің асқыну қаупін арттыратын, әдетте, 50 000-75 000/мкл жуық деңгейде тромбоциттер саны сақталуы тиіс. Тромбоциттердің >75 000/мкл санына жол бермеу қажет. Берілген көрсеткіштерге жетуге қажетті элтромбопагтың ең төмен дозасын қолдану керек. Дозаларды түзету тромбоциттер санын есептеу жауабына негізделеді.

#### *Бастапқы доза режимі*

Элтромбопаг тәулігіне бір рет 25 мг дозада басталуы тиіс. СГВ бар шығу тегі шығыс-азиялық пациенттерде немесе бауыр функциясының жеңіл бұзылуы бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес (5.2 бөлімін қараңыз).

#### *Дозаға мониторинг және түзету*

Егер қажет болса, элтромбопаг дозасы әр 2 апта сайын вирусқа қарсы емді бастауға қажетті 25 мг дозаны арттыру қадамымен түзетілуі тиіс. Вирусқа қарсы ем басталғанша әр апта сайын тромбоциттер санын бақылап отыру қажет. Вирусқа қарсы емнің басталуынан кейін тромбоциттер саны құлдырауы мүмкін, сондықтан элтромбопаг дозасын шұғыл түзетуден сақтану керек (2 кестесін қараңыз).

Вирусқа қарсы ем кезінде пациенттерде қан кету қаупіне әкелуі мүмкін тромбоциттер санының азаюы себепті пегинтерферон дозаларын азайту үшін, қажеттілігіне қарай, элтромбопаг дозасын түзету қажет (2 кестені қараңыз). Вирусқа қарсы ем кезінде қалып шегіндегі, 50 000-75 000/мкл жуық, тромбоциттердің тұрақты деңгейіне жететін сәтке дейін әр апта сайын тромбоциттер санын бақылап отыру қажет. Егер тромбоциттер санының қажетті берілген көрсеткіштен асып кеткен жағдайда тәуліктік доза негізінде дозаны 25 мг-ге азайту қарастырылуы тиіс. шеткері қан алуды қоса, қанның пішінді элементтерінің толық көрінісін апта сайын бағалау қажет. Дозалар әсерін бағалау және кез келген келесі түзетулері үшін 2 апта бойы күту ұсынылады.

Тәулігіне бір рет 100 мг құрайтын элтромбопаг дозасынан асыруға болмайды.

2 кесте. СГВ бар пациенттерде вирусқа қарсы ем кезінде элтромбопаг дозаларын түзету

Тромбоциттер саны	Дозаны түзету және жауап
Емнің кемінде 2-ші аптасы арқылы < 50,000/мкл	Тәуліктік дозаны 25 мг арттыру керек, бірақ тәулігіне 100 мг-ден артық емес
≥50 000/мкл-ден ≤100 000/мкл дейін	Қажетіне қарай пегинтерферон дозасы төмендеуін болдырмау үшін элтромбопагтың ең аз дозасын қолдану керек
≥ 100,000/мкл-ден ≤ 150,000/мкл дейін	Тәуліктік дозаны 25 мг азайту керек. Нәтижесін бағалау үшін және дозаны кез келген кейінгі түзету үшін 2 апта күту керек ♦.
> 150,000/мкл	Элтромбопагты қолдануды тоқтату; тромбоциттерді бақылау жиілігін аптасына екі ретке дейін арттыру.  Тромбоциттер саны ≤ 100 000/мкл деңгейінде болғанда, 25 мг - ға дейін азайтылған тәуліктік дозаны қолдана отырып емді қайта бастау керек.*.

\* - элтромбопагтың күндізгі 25 мг дозасын қабылдайтын пациенттер үшін келесі барлық күндерде 25 мг-ден бастап дозалау мүмкіндігін жаңғыртуды қарастыру керек

♦ вирусқа қарсы емнің басында тромбоциттер деңгейі төмендеуі мүмкін, сондықтан элтромбопаг дозасын дереу өзгертуден аулақ болу керек

*Емді тоқтату*

Егер 100 мг дозадағы элтромбопагпен 2 апталық емнен кейін вирусқа қарсы емді бастауға қажетті тромбоциттер деңгейіне қол жеткізілмесе, элтромбопагпен емдеу тоқтатылуы тиіс.

Тиісті негіздеме болмаған жағдайда, егер вирусқа қарсы терапия тоқтатылса, элтромбопагпен емдеуді аяқтау керек. Артық тромбоциттер саны бар жауаптар немесе бауыр сынамалары нәтижелерінің нормасынан ауытқулар да емдеуді тоқтату қажеттілігін тудырады.

Ауыр апластикалық анемия

*Бастапқы дозалау режимі*

Элтромбопагты тәулігіне бір рет 50 мг дозада қолдану керек. Шығыс-азиялық шыққан пациенттерде элтромбопагты тәулігіне бір рет 25 мг дозада қолдануды бастаған жөн (5.2-бөлімді қараңыз). Ем пациенттерде 7 хромосоманың цитогенетикалық аномалиялары болған жағдайда басталуы тиіс.

*Мониторинг және дозаны түзету*

Гематологиялық жауап дозаны титрлеуді талап етеді, әдетте 150 мг дейін және элтромбопагты қолдану басталғаннан кейін 16 аптаға дейін созылуы мүмкін (5.1-бөлімді қараңыз). Қажет болған жағдайда элтромбопаг дозасын ≥ 50 000/мкл деңгейінде тромбоциттердің берілген мөлшеріне жету үшін әрбір 2 апта сайын 50 мг-ге арттыру қадамымен түзету керек. Тәулігіне бір рет 25 мг дозасын қабылдайтын пациенттерде дозаның мөлшерін 50 мг-ға ұлғайтпас бұрын тәулігіне 50 мг-ға дейін арттыру керек. Элтромбопагты қолдана отырып емдеу кезінде клиникалық гематологиялық тестілер мен бауыр сынамаларының нәтижелерін үнемі бақылау және тромбоциттер санының негізінде 3-кестеде жазылғандай доза режимін өзгерту қажет..

3 кесте. Ауыр апластикалық анемиясы бар пациенттерде элтромбопаг дозаларын түзету

Тромбоциттер саны	Дозасын түзету немесе жауап
Ең кемі емнің 2 аптасы бойына < 50000/мкл	Тәуліктік дозаны тәулігіне 150 мг ең жоғары дозаға дейін 50 мг арттыру.

	Тәулігіне бір рет 25 мг дозасын қабылдайтын пациенттерде дозаның көлемін 50 мг-ға ұлғайтпас бұрын дозаны тәулігіне 50 мг-ға дейін арттыру керек.
$\geq 50000/\text{мкл-ден} \leq 150000/\text{мкл}$ дейін	Тромбоциттер санын демеу үшін ең аз тиімді дозаны қолдану керек.
$\geq 150000/\text{мкл-ден} \leq 250000/\text{мкл}$ дейін	Өсерді бағалау және дозаларды кез келген кейінгі түзету үшін 2 апта күтіңіз.
$> 250000/\text{мкл}$	Элтромбопагты қолдануды тоқтату; кем дегенде бір аптаға.  Тромбоциттер саны деңгейінде болғанда $\leq 100\ 000 / \text{мкл}$ , 50 мг азайтылған тәуліктік дозаны қолданумен емдеуді қайта бастау.

*Емге үш желілік жауабы бар тұлғаларда дозаны біртіндеп азайту (лейкоциттер, эритроциттер және тромбоциттер)*

Үш сызықты жауап алынған пациенттер үшін, трансфузияға қажеттіліктің жоқтығын қоса, кем дегенде 8 апта жалғасатын: элтромбопаг дозасын 50% - ға азайтуға болады.

Егер 8 аптадан кейін төмендетілген дозада мөлшері тұрақты болса, онда элтромбопагты қолдануды тоқтату және қан элементтерінің санын бақылау қажет. Егер тромбоциттер саны  $< 30\ 000/\text{мкл-ге}$  дейін түссе, гемоглобин деңгейі  $< 9\ \text{г/дл-ге}$  дейін төмендейді немесе нейтрофилдердің (АКН) абсолюттік саны  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  деңгейінде болса, элтромбопагты қолдануды алдыңғы тиімді доза деңгейінде қайта бастау қажет.

*Емдеуді тоқтату*

Егер 16 аптадан кейін элтромбопагты қолданумен емге гематологиялық жауап туындамаса, емді тоқтату қажет. Егер жаңа цитогенетикалық аномалиялар анықталса, элтромбопагты қабылдауды жалғастыру орынды ма екенін бағалау қажет (4.4 және 4.8-бөлімдерді қараңыз). Артық тромбоциттер саны бар жауаптар (3-кестеде көрсетілгендей) немесе бауыр сынамалары нәтижелерінің нормаларынан елеулі ауытқулар да элтромбопагты қолдануды тоқтату қажеттілігін тудырады (4.8-бөлімді қараңыз).

### ***Пациенттердің ерекше топтары***

*Бүйрек функциясының бұзылуы*

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде дозаларды түзету қажет емес. Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде сақтықпен элтромбопагты қолдану және мұқият мониторинг жүргізу қажет, мысалы, қан сарысуындағы креатининді бақылау және/немесе несеп талдауын орындау жолымен (5.2-бөлімді қараңыз).

*Бауыр функциясының бұзылуы*

Бауыр функциясы бұзылған ИТП бар пациенттерде (Чайлд-Пью  $\geq 5$  шкаласы бойынша жіктеуге сәйкес ауырлық балы), болжамды пайда қақпа вена тромбозының сәйкестендірілген қаупінен асып түсетін жағдайларды қоспағанда, элтромбопагты қолдануға болмайды (4.4-бөлімді қараңыз).

Егер элтромбопагты қолдану бауыр функциясы бұзылған ИТП бар пациенттер үшін қажет деп есептелсе, бастапқы доза тәулігіне бір рет 25 мг құрауы тиіс. Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде элтромбопаг дозасын қолдану басталғаннан кейін дозаны ұлғайтпас бұрын 3 апта аралықты сақтау қажет.

Созылмалы СГВ және бауыр функциясының жеңіл бұзылуы бар тромбоцитопениясы бар пациенттерде дозаларды түзету талап етілмейді (Чайлд-Пью шкаласы бойынша жіктелуге сәйкес ауырлық балы  $\leq 6$ ). Созылмалы СГВ және бауыр функциясының бұзылуы бар ауыр апластикалық анемиясы бар пациенттерде элтромбопагты тәулігіне бір рет 25 мг дозада қолдану бастамашылық етілуі тиіс (5.2-бөлімді қараңыз). Бауыр

функциясы бұзылған пациенттерде элтромбопаг дозасын қолдану басталғаннан кейін дозаны ұлғайтпас бұрын 2 апта аралықты сақтау қажет.

Бауыр жеткіліксіздігі мен тромбоэмболиялық құбылыстарды қоса, элтромбопагты қолдана отырып ем алатын үдемелі созылмалы бауыр жеткіліксіздігі, тромбоцитопениясы бар пациенттерде, инвазивті емшараға дайындық жағдайында немесе вирусқа қарсы ем жүргізетін СГВ бар пациенттерде жағымсыз құбылыстардың жоғары қаупі бар (4.4 және 4.8-бөлімдерді қараңыз).

#### *Егде жастағы пациенттер*

65 және одан жоғары жастағы ИТП бар пациенттерде элтромбопагты қолдану бойынша шектеулі деректер бар және 85 жастан асқан ИТП бар пациенттерде препаратты қолданудың клиникалық тәжірибесі жоқ. Элтромбопагтың клиникалық зерттеулерінде жалпы элтромбопагтың қауіпсіздігі бойынша кемінде 65 жастағы пациенттер мен кіші жастағы пациенттер арасында клиникалық маңызды айырмашылықтар байқалмады. Басқа сипатталған клиникалық тәжірибе егде жастағы пациенттердің және кіші жастағы пациенттердің жауаптарындағы айырмашылықтарды анықтамады, бірақ ересек жастағы кейбір адамдардың аса сезімталдығын болдырмауға болмайды (5.2-бөлімді қараңыз).

75 жастан асқан СГВ және ТАА бар пациенттерде элтромбопагты қолдану бойынша шектеулі деректер бар. Мұндай пациенттерде сақ болу керек (4.4-бөлімді қараңыз).

#### *Азиялық нәсілді пациенттер*

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерді қоса, Азиялық пациенттерде (мысалы, қытайлықтар, жапондықтар, тайваньдықтар, кәрістер немесе тайлықтар) тәулігіне бір рет 25 мг дозада элтромбопагты қолдануды бастау қажет (5.2-бөлімді қараңыз).

Пациенттерде тромбоциттер санын бақылауды жалғастыру және дозаны одан әрі түрлендіру бойынша стандартты критерийлерді сақтау қажет.

#### *Балалар мен жасөспірімдер*

Созылмалы ИТП бар бір жасқа дейінгі балаларда Револейдті қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі бойынша деректердің жеткіліксіздігінен ұсынылмайды. Тромбоцитопениямен немесе ТАА байланысты созылмалы СГВ бар балалар мен жасөспірімдерде элтромбопагтың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

### **Қолдану тәсілі**

Пероральді.

Таблеткаларды антацидті заттар, сүт өнімдері (немесе құрамында кальций бар басқа да тамақ өнімдері) немесе поливалентті катиондар (мысалы, темір, кальций, магний, алюминий, селен және мырыш) бар минералды қоспалар сияқты кез келген препараттардан кем дегенде екі сағат бұрын немесе төрт сағаттан кейін қабылдау қажет (4.5 және 5.2 бөлімдерді қараңыз).

### **4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

Әсер етуші затқа немесе 6.1 бөлімінде тізбеленген кез келген компоненттерге аса жоғары сезімталдық.

### **4.4 Айрықша нұсқаулар және қолданған кездегі сақтандыру шаралары**

Созылмалы бауыр жеткіліксіздігі бар тромбоцитопениялық СГВ бар пациенттерде ықтималды фатальдік бауыр жеткіліксіздігі мен тромбоэмболия құбылыстарын қоса, жағымсыз реакциялардың жоғары қаупі бар. Бұл альбуминнің төмен деңгейі  $\leq 35$  г/л немесе интерферон негізінде терапиямен біріктіріп элтромбопагты қолдану арқылы ем алған жағдайда бауыр ауруының терминалдық сатысының (ЕХӘҚМ)  $\geq 10$  моделін бағалау бойынша анықталады. Плацебомен салыстырғанда қол жеткізілген тұрақты вирусологиялық жауаптың (УВО) арақатынасына сүйене отырып, емдеудің пайдасы жалпы топпен салыстырғанда шамалы болды (әсіресе бастапқы деңгейде альбумин бар адамдар үшін  $\leq 35$  г/л). Мұндай пациенттерде элтромбопагты қолдана отырып емге тек

үдемелі СГВ-ны емдеуде тәжірибесі бар дәрігерлер ғана бастамашылық жасауы тиіс және тромбоцитопения немесе вирусқа қарсы емді тоқтата тұру қаупі араласуды талап еткен жағдайда ғана. Егер емдеу клиникалық тұрғыдан көрсетілсе, мұндай пациенттерде мұқият мониторинг жүргізу талап етіледі

*Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы дәрілермен біріктіру*

С гепатитінің созылмалы инфекциясын емдеу үшін мақұлданған тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттармен біріктіріп қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі белгіленбеген.

*Гепатоуыттылық қаупі*

Элтромбопагты қолдану бауыр қызметінің бұзылуы және өмірге қауіп төндіруі мүмкін ауыр гепатоуыттылық тудыруы мүмкін. (4.8-бөлімді қараңыз).

Дозаны түзету кезеңі кезінде әрбір 2 апта сайын және тұрақты дозаны белгілегеннен кейін ай сайын элтромбопагты қолдану басталғанға дейін сарысудағы аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) және билирубин деңгейін өлшеу қажет. Элтромбопаг уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазаны (UGT1A1) және OATP1B1 органикалық аниондардың ақуыз-тасымалдағышын тежейді, бұл жанама гипербилирубинемияға әкелуі мүмкін. Егер билирубин жоғары болса, фракциялау қажет. Бауыр сынамалары нәтижелерінің нормасынан ауытқуды 3-5 күн ішінде динамикада бақылау жолымен бағалау қажет. Егер бұзушылықтар расталса, бұзушылықтар рұқсат етілгенге, тұрақтандырылғанға немесе бастапқы деңгейлерге қайтарылғанға дейін сарысудың бауыр сынамаларын бақылау қажет. Егер АЛТ деңгейі ұлғайса (қалыпты бауыр функциясы бар пациенттерде [x ULN] нормасының жоғарғы шегіне 3 рет [X ULN] немесе  $\geq 3$  x бастапқы деңгейі немесе  $> 5$  x ВВГ, емге дейін жоғары трансаминазалары бар пациенттерде мәндерінің қайсысы аз болуына байланысты) элтромбопаг қабылдауды тоқтату керек және:

\* үдемелі немесе

\*  $\geq 4$  апта бойы сақталады немесе

\* жоғары тікелей билирубинмен немесе

\* бауырдың зақымдануының клиникалық белгілері немесе бауыр жетіспеушілігінің дәлелі.

Бауыр ауруы бар пациенттерде элтромбопагты қолданған кезде сақ болу қажет. ИТП және ТАА бар пациенттерде элтромбопагтың төменгі бастапқы дозасын қолданған жөн. Бауыр функциясы бұзылған пациенттер қолданған жағдайда мұқият мониторинг қажет (4.2-бөлімді қараңыз).

*Бауыр жеткіліксіздігі (интерферонмен қолдану)*

Созылмалы С гепатиті бар пациенттерде бауыр жеткіліксіздігі: альбумин деңгейі төмен пациенттерде ( $\leq 35$  г/л) немесе ЕХӘҚМ  $\geq 10$  көрсеткіші кезінде бастапқы деңгейде мониторинг талап етіледі.

Созылмалы СГВ циррозы бар пациенттер альфа интерферонын қолдана отырып ем алған жағдайда бауыр жеткіліксіздігі қаупіне ұшырауы мүмкін. СГВ бар тромбоцитопениясы бар пациенттердің қатысуымен бақыланатын 2 клиникалық зерттеулерде бауыр жеткіліксіздігі (асцит, бауыр энцефалопатиясы, варикозды қан кету, спонтанды бактериялық перитонит) плацебо тобына қарағанда (6%) элтромбопаг тобында жиі хабарланған (11 %). Альбумин деңгейі төмен ( $\leq 35$  г/л) немесе ЕХӘҚМ  $\geq 10$  көрсеткіші бар пациенттерде бастапқы деңгейде бауыр жеткіліксіздігінің үш есе үлкен қаупі және бауырдың үдемелі ауруы аз пациенттермен салыстырғанда өліммен аяқталатын жағымсыз құбылыстың жоғары қаупі болды. Плацебомен салыстырғанда УВО-ға жеткен арақатынасына сүйене отырып, мұндай пациенттерде жалпы топпен салыстырғанда шамалы болды (әсіресе альбумин көрсеткіші бастапқы деңгейде де  $\leq 35$  г/л құраған адамдар үшін). Мұндай пациенттерде элтромбопагты қауіптермен салыстырғанда болжамды пайданы мұқият қарағаннан кейін ғана қолданған жөн. Бауыр жеткіліксіздігі белгілері мен симптомдарына қатысты осындай сипаттамалары бар пациенттердің жай-

күйін мұқият бақылау қажет. Интерферон дәрілік препаратының емдеуді тоқтату критерийлеріне қатысты тиісті қысқаша сипаттамасына жүгіну керек. Егер вирусқа қарсы терапия бауыр жеткіліксіздігі себебінен тоқтатылса, элтромбопагты қолдануды тоқтату қажет.

#### *Тромбоздық/тромбоэмболиялық асқынулар*

Бақыланатын зерттеулерде интерферон ( $n = 1439$ ) негізінде ем алатын СГВ бар тромбоцитопениясы бар пациенттерде элтромбопагты қолдана отырып ем қабылдаған 955 пациенттің 38-і (4%) және плацебо тобында 484 пациенттің 6-ы (1 %) тромбоэмболиялық құбылыстарды (ТЭЯ) сынаған. Хабарланатын тромбоздық / тромбоэмболиялық асқынулар веналық және артериялық құбылыстарды қамтыды. Көптеген ТЭЯ ауыр болған жоқ және зерттеудің соңына шешілді. Қақпа вена тромбозы екі терапиялық топта да жиі ТЭЯ болды (плацебо бар топта  $< 1\%$  - бен салыстырғанда элтромбопагты қолдана отырып ем қабылдаған пациенттерде  $2\%$ ). Емнің басталуы мен ТЭЯ құбылысы арасындағы ерекше уақытша өзара байланыс байқалмады. Альбумин деңгейі төмен ( $\leq 35$  г/л) немесе  $EX\Theta KM \geq 10$  көрсеткіші бар пациенттерде альбумин деңгейі жоғары адамдарға қарағанда ТЭЯ қаупі екі есе көп болды;  $\geq 60$  жастағы тұлғаларда кіші жастағы пациенттермен салыстырғанда ТЭЯ қаупі 2 есе көп болды. Элтромбопагты мұндай пациенттерге қауіптермен салыстырғанда болжамды пайданы мұқият қарағаннан кейін ғана қолданған жөн. ТЭЯ белгілері мен симптомдарына пациенттердің жағдайын мұқият бақылау қажет.

Инвазивті емшараларға дайындық кезінде екі апта ішінде тәулігіне бір рет 75 мг элтромбопагты қолдана отырып ем қабылдаған созылмалы бауыр жеткіліксіздігі (ХПН) бар пациенттерде ТЭЯ қаупі жоғарылағаны анықталды. ТЭЯ (қақпа вена барлық жүйелері) элтромбопагты алатын ХПН бар 143 (4%) ересек пациенттің алтауын сынаған және ТЭЯ плацебо тобындағы 145 (1%) пациенттің екеуі (қақпа вена жүйесіндегі біреуі және миокардтың бір инфарктісі) сынаған. Элтромбопагты қолдана отырып ем қабылдаған 6 пациенттің бесеуі тромбоциттер саны  $> 200\ 000$ /мкл деңгейінде және элтромбопагтың соңғы дозасынан кейін 30 күн ішінде тромбоздық асқынуды бастан өткізді. Элтромбопаг инвазивті емшараларға дайындау кезінде созылмалы бауыр жеткіліксіздігі бар тромбоцитопениясы бар пациенттерді емдеуге арналмаған.

Элтромбопагпен клиникалық зерттеулерде ИТП кезінде тромбоэмболиялық құбылыстар тромбоциттер төмен және қалыпты мөлшерде байқалды. Тромбоэмболия қаупінің белгілі факторлары бар пациенттерде, тұқым қуалайтын (мысалы, V Лейден факторы) немесе қауіп факторларымен (мысалы, III (АТIII) антитромбиннің тапшылығы, антифосфолипидті синдром) қоса, элтромбопагты қолданған жағдайда, егде жастағы пациенттерде сақ болу қажет.; ұзақ уақыт кезеңінде, қатерлі ісіктер кезінде, контрацепция және гормон сыйымды терапия құралдарын қолдану, хирургиялық араласу/жарақат, семіздік және темекі шегу кезінде қозғалатын пациенттер. Тромбоциттер саны, егер тромбоциттер саны берілген деңгейден асып кетсе, дозаны азайтуды немесе элтромбопагты қолдана отырып емдеуді тоқтатуды мұқият бақылау және қарау қажет (4.2-бөлімді қараңыз). Кез келген этиологиядағы тромбоэмболиялық құбылыстар (ТЭЯ) қаупі бар пациенттерде қауіп-пайда арақатынасын қарау қажет.

Рефрактерлік ТАА клиникалық зерттеулерінде ТЭЯ дамуының бірде-бір жағдайы анықталған жоқ, алайда пациенттердің бұл популяциясында ТЭЯ дамуының қаупін толығымен жоққа шығаруға болмайды, себебі зерттеуге пациенттердің аз саны қатысты. ТАА бар пациенттер үшін ең жоғары рұқсат етілген доза жеткілікті жоғары (150 мг/күн) және реакция сипатына байланысты, осы пациенттер тобында ТЭЯ дамуын күтуге болады.

Бауыр функциясы бұзылған ИТП бар пациенттерде (Чайлд-Пью  $\geq 5$  шкаласы бойынша жіктеуге сәйкес ауырлық балы), болжамды пайда жағалық вена тромбозының сәйкестендірілген қаупінен асып түсетін жағдайларды қоспағанда, элтромбопагты қолдануға болмайды. Емдеу орынды деп танылған жағдайда, бауыр жеткіліксіздігі бар



пациенттерде элтромбопагты қолдану кезінде сақтықты көрсету қажет (4.2 және 4.8-бөлімдерді қараңыз).

*Элтромбопагпен емдеуді тоқтатудан кейін қан кету*

Элтромбопагты қолданумен емдеуді тоқтатқаннан кейін тромбоцитопения ИТП бар пациенттерде қайтадан пайда болуы мүмкін. Элтромбопагты қолдануды тоқтатқаннан кейін көптеген пациенттерде тромбоциттер саны 2 апта ішінде бастапқы деңгейлерге оралады, бұл қан кету қаупін арттырады және кейбір жағдайларда қан кетуге әкелуі мүмкін. Егер элтромбопагты қолдану арқылы емдеу антикоагулянттар немесе антитромбоцитарлық дәрілер болған кезде тоқтатылса, бұл қауіп ұлғайған. Элтромбопагты қолдана отырып емдеуді тоқтатқан жағдайда, ИТП емдеу жөніндегі қолданыстағы нұсқаулыққа сәйкес жаңартылуы ұсынылады. Қосымша консервативті емдеу антикоагулянтты және/немесе антитромбоцитарлық дәріні қолдана отырып емдеуді тоқтатуды, антикоагуляцияны тежеуді немесе тромбоциттерді қолдауды қамтуы мүмкін. Элтромбопагты қолдануды тоқтатқаннан кейін 4 апта ішінде әр апта сайын тромбоциттер санын бақылау қажет.

СГВ клиникалық зерттеулерінде ауыр жағдайлар мен өліммен аяқталған жағдайларды қоса алғанда, асқазан-ішек қан кету жағдайларының жоғары жиілігі пегинтерферон, ибавирин және элтромбопагты қолдануды тоқтатқаннан кейін хабарланған. Емді тоқтатқаннан кейін пациенттердің жағдайын кез келген белгілері немесе асқазан-ішек қан кету симптомдары мәніне бақылау қажет.

*Сүйек кемігінде ретикулиннің түзілуі және сүйек кемігі фиброзының қаупі*

Элтромбопаг сүйек миындағы ретикулинді талшықтардың даму немесе өршу қаупін арттыруы мүмкін. Тромбопоэтин (ТРО-R) рецепторының басқа агонистерімен болған жағдай сияқты алынған деректердің маңыздылығы әлі анықталған жоқ.

Элтромбопагты қолданар алдында жасушада бастапқы деңгейде морфологиялық бұзылуларды анықтау үшін шеткері қан жағындысын мұқият зерттеу қажет. Элтромбопагтың тұрақты дозасын белгілегеннен кейін ай сайын лейкоциттерді (ақ қан денелерін) есептей отырып, қанның жалпы талдауын (ЖАК) орындау қажет. Егер жетілмеген немесе диспластикалық жасушалар байқалса, шеткергі қанның жағындысын жаңа морфологиялық бұзылулар немесе нашарлау (мысалы, тамшылатып тұратын және құрамында эритроциттер, жетілмеген лейкоциттер бар) немесе цитопения мәніне зерттеу қажет. Егер пациентте жаңа морфологиялық бұзылулар немесе нашарлау немесе цитопения дамиды болса, элтромбопагты қолдана отырып емдеу тоқтатылуы тиіс және фиброзға бояуды қоса алғанда, сүйек кемігінің биопсиясы мәселесі қаралуы тиіс.

*Бұрыннан бар миелодисплазия синдромының (МДС) үдеуі*

Тромбопоэтин (ТРО-R) рецепторының агонистері МДС сияқты қан жүйесінің қатерлі ауруларының дамуын ынталандыруы мүмкін. ТРО-R рецепторының агонистері тромбопоэтикалық жасушалардың таралуына, тромбоциттерді саралауға және шығаруға әкелетін өсу факторлары болып табылады. ТРО R, негізінен, миелоидты жасушалардың бетінде экспрессияланады. ТРО-R агонистеріне қатысты, олар МДС сияқты гемопоэздік қатерлі ісіктердің үдеуін ынталандыруы мүмкін деген қауіп бар.

ТРО-R агонистімен клиникалық зерттеулерде МДС бар пациенттерде бласты жасушалар санының қысқа мерзімді жоғарылау жағдайлары байқалды және МДС жедел миелоидты лейкозға (ОМЛ) дейін өршу жағдайлары хабарланды.

Ересек пациенттер мен егде жастағы пациенттерде ИТП немесе ТАА диагнозы тромбоцитопения кезінде пайда болатын басқа клиникалық факторларды болдырмау жолымен расталуы тиіс, атап айтқанда, МДС диагнозы алынып тасталуы тиіс. Ауру және емдеу кезінде сүйек кемігі пунктатын және биопсияны орындау мәселесін қарастыру қажет, әсіресе 60 жастан асқан, жүйелік симптомдары немесе шеткергі Бласт клеткаларының жоғары саны сияқты бұзылу белгілері бар пациенттерде.

МДС туғызған тромбоцитопенияны емдеу кезінде Револейд тиімділігі мен қауіпсіздігі белгіленбеген. Револейд МДС туғызған тромбоцитопенияны емдеу үшін клиникалық зерттеулерден тыс қолданылмауы тиіс.

#### *ААА бар пациенттердегі цитогенетикалық бұзылулар және МДС / ЖМЛ үдеуі*

Белгілі болғандай, цитогенетикалық бұзылулар ТАА бар пациенттерде пайда болады. ТАА бар пациенттерде элтромбопаг цитогенетикалық бұзылулар қаупін арттыратыны белгісіз. Бастапқы дозада 50 мг/күніне элтромбопагты қолдану арқылы ІІ фазадағы рефрактерлік ТАА клиникалық зерттеулерінде (күніне 150 мг ең жоғары дозаға дейін әрбір 2 апта сайын ұлғаяды) (ELT112523), жаңа цитогенетикалық бұзылыстардың пайда болу жиілігі пациенттердің 17,1% - да байқалды [7/41 (мұнда олардың 4-інде 7 хромосомада өзгерістер болған)]. Цитогенетикалық бұзылысқа дейінгі зерттеу кезеңінде уақыт медианы 2,9 ай құрады.

Рефрактерлік ТАА клиникалық зерттеудің ІІ фазасында күніне 150 мг дозада элтромбопагпен (пациенттің ұлты мен жасына байланысты) (ELT116826) ересектердегі 22,6% - да жаңа цитогенетикалық аномалиялардың пайда болуы байқалды [7/31 (3-уінде 7 хромосомада өзгерістер болды)]. Барлық 7 пациент зерттеуге қосылған сәтте қалыпты цитогенетикалық талдаулар болды. Алты пациентте цитогенетикалық аномалия элтромбопагпен 3 айда, бір пациентте 6 айда анықталған.

Клиникалық зерттеулерде 4% пациенттерде (5/133) ТАА кезінде элтромбопагты қолдана отырып МДС диагностикаланды. Медиана диагнозға дейінгі уақыт элтромбопагты қолдана отырып, ем басталғаннан бастап 3 ай болды.

Емге қиын келетін немесе иммуносупрессивті емді қолдана отырып қарқынды алдын ала ем алатын ТАА бар пациенттерде элтромбопагты қолдана отырып ем басталғанға дейін цитогенетикаға арналған аспирациялармен сүйек кемігін 3 айдан кейін және одан кейін 6 айдан кейін зерттеу ұсынылады. Егер жаңа цитогенетикалық бұзылыстар анықталса, элтромбопагты қолдануды жалғастырудың орындылығын бағалау қажет.

#### *Көз өзгерістері*

Элтромбопагты қолдану арқылы уыттылық зерттеулерінде кеміргіштерде катаракта жағдайлары байқалды (5.3-бөлімді қараңыз). Бақыланатын зерттеулерде интерферонды (n = 1439) қолдана отырып ем алатын СГВ бар тромбоцитопениясы бар пациенттерде бұрын бастапқы деңгейде бар катарактаның (катаракт) үдеуі жағдайлары немесе элтромбопаг тобында 8% - да және плацебо тобында 5% - да катаракта жағдайлары хабарланған. Торлы қабыққа қан құйылу негізінен 1 немесе 2 дәрежеде интерферон, рибавирин және элтромбопаг (элтромбопаг тобында 2% және плацебо тобында 2%) алатын ХВГС бар пациенттерде хабарланған. Қан құйылу тор қабатының бетінде (преретинальды), тор қабығының астында (субретинальды) немесе тор қабығының тіндерінде пайда болды. Пациенттерді қарапайым офтальмологиялық бақылау ұсынылады..

#### *QT/QTc аралығының ұзаруы*

Тәулігіне 150 мг элтромбопаг дозасын алған дені сау еріктілердің қатысуымен QTc зерттеуі жүректің реполяризациясына клиникалық елеулі әсер еткен жоқ. QTc аралығының ұзаруы клиникалық зерттеулерде ИТП бар пациенттерде және СГВ бар тромбоцитопения бар пациенттерде хабарланған. QTc аралығының ұзаруы осындай құбылыстардың клиникалық маңыздылығы белгісіз.

#### *Элтромбопагпен емдеуге жауаптың жоғалуы*

Элтромбопагты қолдана отырып емдеу кезінде жауаптың жоғалуы немесе тромбоциттердің жауабын сақтауға қабілетсіздігі ұсынылған дозалардың диапазоны шегінде сүйек кемігінің ретикулинін арттыруды қоса алғанда, себеп факторларын іздеуге мәжбүр етуі тиіс.

#### *Балалар мен жасөспірімдер*

Жоғарыда айтылған сақтық шаралары және ИТП үшін сақтық шаралары балалар мен жасөспірімдер тобына де қолданылады.

### *Зертханалық сынақтарға араласу*

Элтромбопаг өте боялған және сондықтан кейбір зертханалық сынақтарға кедергі келтіруі мүмкін. Революйд қабылдаған пациенттерде сарысудың түссізденуі және билирубин мен креатининнің жалпы тестілеуіне араласуы туралы хабарланған. Егер зертханалық зерттеулер мен клиникалық бақылау нәтижелері сәйкес келмесе, басқа әдісті пайдалана отырып қайта тестілеу нәтиженің болмысын анықтауға көмектесе алады.

## **4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің өзге түрлері**

### Элтромбопагтың басқа дәрілік препараттарға әсері

*Гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) тежегіштері*  
ОАТР1В1 10 мг бір реттік дозасымен және СБАРО субстратымен розувастатинмен 39 дені сау ересек еріктілерде тәулігіне бір рет 75 мг элтромбопагты қолдану плазмадағы розувастатин  $C_{\text{макс}}$  103 % (90% сенім аралығы [CA]: 82 %, 126 %) және қисық асты ауданы-ҚАА0 уақыты– 55 % (90% СА: 42 %, 69 %) ұлғайтты. Бұдан басқа, аторвастатинді, флувастатинді, ловастатинді, правастатинді және симвастатинді қоса алғанда, ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегіштерімен өзара әрекеттесу болжанады. Элтромбопагпен қолданғанда статиндердің төменірек дозасын тағайындау және болжамды жағымсыз реакцияларға мұқият мониторинг жүргізу қажет (5.2 бөлімді қараңыз)

### *ОАТР1В1 және СБАРО субстраттары*

Элтромбопаг пен ОАТР1В1 (мысалы, Метотрексат) және СБАРО субстраттарының (мысалы, топотекан мен Метотрексат) ілеспе қолданылуы сақтықпен жүзеге асырылуы тиіс (5.2-бөлімді қараңыз).

### *P450 цитохромы үшін субстраттар*

Адам бауырының микросомаларын пайдаланатын зерттеулерде элтромбопаг (100 мкМ дейін) 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 және 4A9/11 in vitro ферменттерінің тежегішін көрсетпеді және СYP2C8 және СYP2C9 тежегіші болды, бұл Паклитаксел мен диклофенак көмегімен маркерлік субстраттар ретінде өлшенді. 75 мг элтромбопагты 7 күн ішінде тәулігіне бір рет 24 сау еркектерде адамда 1A2 (кофеин), 2C19 (омепразол), 2C9 (флурбипрофен) немесе 3A4 (мидазолам) үшін маркерлік субстраттардың метаболизмін тежемеді және индуцирлемеді. Элтромбопагты және СYP450 субстраттарын бірге қолданған жағдайда клиникалық маңызды өзара іс-қимыл болжанбайды (5.2-бөлімді қараңыз).

### *ВСГ протеаза тежегіштері*

Егер элтромбопаг талапревирмен немесе боцепревирмен бір мезгілде қолданылса, дозаны түзету талап етілмейді. 200 мг элтромбопагтың бір реттік дозасын қосымша қолдану талапревир 750 мг бар әрбір 8 сағат сайын талапревирдің плазмадағы экспозициясын өзгертпейді. Әрбір 8 сағат сайын 800 мг боцепревири бар 200 мг элтромбопагтың бір реттік дозасын қолдану плазмадағы боцепревирдің ДК(0–°) өзгермеді, бірақ Макс. 20% - ға көбейтті және ауысымды 32% - ға төмендетті. Ауысудың төмендеуінің клиникалық маңыздылығы анықталған жоқ, ВГ супрессия қатысты жоғары клиникалық және зертханалық мониторинг ұсынылады.

### Элтромбопагқа басқа дәрілік препараттардың әсері

#### Циклоспорин

Элтромбопаг экспозициясының төмендеуі 200 мг және 600 мг циклоспоринді (СБАРО тежегішін) қатарлас қолдану кезінде байқалды. 200 мг циклоспоринді бірге қолданғанда элтромбопаг  $C_{\text{max}}$  және  $AUC_{\text{inf}}$ , тиісінше, 25% және 18% төмендеуі білінеді. 600 мг циклоспоринді бірге қолданғанда элтромбопаг  $C_{\text{max}}$  және  $AUC_{\text{inf}}$  төмендеуі, тиісінше, 39% және 24% төмендеуі білінеді. Емдеу кезінде элтромбопаг дозасын түзетуге пациенттің тромбоциттер саны негізінде рұқсат етіледі. (4.2 бөлімді қараңыз).

Элтромбопагты циклоспоринмен қатар қолданған жағдайда тромбоциттер санын кем дегенде 2-3 апта бойы әр апта сайын бақылау қажет. Тромбоциттер санын осылай есептеу негізінде элтромбопаг дозасын арттыру қажет болуы мүмкін.

#### *Поливалентті катиондар (хелаттар түзілуі)*

Элтромбопаг темір, кальций, магний, алюминий, селен және мырыштың поливалентті катиондарымен хелатты кешендер түзеді.

Құрамында поливалентті катиондар бар антацидтермен (1524 мг алюминий гидроксиді және 1425 мг магний карбонаты) бір реттік 75 мг элтромбопаг дозасын қолдану элтромбопагтың  $AUC_{0-\infty}$  плазмалық концентрациясын 70% (90% CI:64%, 76%) және  $C_{max}$  70% (90% CI:62%, 76%) төмендетеді. Антацидтер, сүт өнімдері және құрамында поливалентті катиондар бар басқа өнімдер сіңірілуі елеулі төмендеп кетпес үшін элтромбопаг қабылдауға дейін 4 сағат бұрын немесе одан кейін 4 сағаттан соң қолданылуы тиіс.

#### *Лопинавир/ритонавир*

Лопинавир/ритонавир (ЛПВ/РТВ) бар элтромбопагты ілеспе қолдану элтромбопаг концентрациясының төмендеуін тудыруы мүмкін. 40 сау еріктілердің қатысуымен жүргізілген зерттеу 100 мг элтромбопагтың бір реттік дозасын қайталап қолдану ЛПВ/РТВ 400/100 мг дозасымен тәулігіне екі рет ППК(0-) элтромбопагтың 17 % (90% ДИ: 6,6 %; 26,6%) төмендеуіне әкелді. Осылайша, ЛПВ/РТВ-мен элтромбопагты бірге қолданған жағдайда сақ болу керек. Лопинавир/ритонавирді қолдана отырып терапия бастамашылық еткен немесе тоқтаған кезде элтромбопаг дозасымен тиісті емді қамтамасыз ету үшін тромбоциттер санын мұқият бақылау қажет.

#### *CYP1A2 және CYP2C8 тежегіштері мен индукторлары*

Элтромбопаг CYP1A2 және CYP2C8, UGT1A1, UGT1A3 қоса, әртүрлі жолдармен метаболизденеді. Құрамында 1 энзим бар немесе индукциялайтын медициналық препараттардың элтромбопаг концентрациясына елеулі әсер етуі екіталай, ал құрамында көптеген энзимдер бар немесе оны индукциялайтын медициналық препараттар оны арттыруы (мысалы, флувоксамин) немесе төмендетуі (мысалы, рифампицин) мүмкін.

#### *СГВ протеаза тежегіштері*

800 мг Q8h боцепривирді немесе 750 мг Q8h телапревирді және элтромбопагтың 200 мг дара дозасын қайталап қолдану элтромбопаг плазмасының елеулі өзгерістерін туындатпайды.

#### *ИТП емдеуге арналған дәрілік препараттар*

Элтромбопагпен бірге ИТП емдеуге арналған дәрілік препараттар кортикостероидтар, даназол, және/немесе азатиоприн, венаішілік иммуноглобулин және резусқа қарсы иммуноглобулинді қамтыды. Элтромбопаг пен ИТП емдеуге арналған басқа препараттарды қолдану кезінде тромбоциттер деңгейін қадағалау қажет.

#### *Тағаммен өзара әрекеттесуі*

Кальций мөлшері жоғары тағаммен бірге элтромбопаг қабылдау (мысалы, құрамына сүт өнімдері кіретін тағам) плазмада элтромбопаг ҚАА0-∞ және  $C_{max}$  мәндерін едәуір төмендетті. Керісінше, кальций мөлшері жоғары ас ішуге дейін 2 сағат бұрын немесе 4 сағаттан соң элтромбопаг қабылдау немесе кальций мөлшері төмен [ $<50$  мг кальций] тағаммен бірге элтромбопаг қабылдау қан плазмасындағы элтромбопаг экспозициясын клиникалық мәнді дәрежеде өзгертпеді.

Элтромбопагтың таблеткалар түріндегі бір реттік (50 мг) дозасын өзінде сүт өнімдерін қамтыған құрамында май мөлшері көп әдеттегі жоғары калориялы таңғы аспен бірге қабылдау қан плазмасындағы ҚАА0-∞ орташа мәнінің 59% және орташа  $C_{max}$  65% төмендеуіне әкелді. Жемістер, майсыз шошқа еті, сиыр еті, байытылмаған (кальций, магний немесе темір қосылмаған) жеміс шырыны, байытылмаған соя сүті және байытылмаған жармаларды қоса, кальций мөлшері төмен тағам ( $<50$  мг кальций), тағамның калориялылығына және майлылығына қарамастан, қан плазмасындағы элтромбопаг экспозициясына елеулі ықпалын тигізбеді.

#### **4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация**

##### **Жүктілік**

Жүкті әйелдерде элтромбопаг қолдану туралы ақпарат мүлде жоқ. Жануарлардағы зерттеулер репродуктивті жүйеге уытты әсерді көрсетті (5.3-бөлімді қараңыз). Адам үшін әлеуетті қауіп белгісіз.

Револейд препараты жүктілік кезінде ұсынылмайды.

##### *Бала туу жасындағы әйелдер / ерлер мен әйелдердегі контрацепция*

Револейд препаратын контрацепция дәрілерін пайдаланбайтын бала туу жасындағы әйелдерге қолдану ұсынылмайды.

##### **Бала емізу кезеңі**

Элтромбопагтың емшек сүтімен бөлінуі белгісіз. Жануарлардағы зерттеулер элтромбопаг сүтте бөлінуі мүмкін екендігін көрсетті (5.3-бөлімді қараңыз); осылайша, емшектегі балалар үшін қауіп-қатерді жоққа шығаруға болмайды. Бала емізуді жалғастыру немесе тоқтату шешімі сәби үшін емшек емізудің және әйел үшін револейд препаратымен емдеудің артықшылықтарын талдау негізінде қабылданады.

##### *Тұқым өрбіту функциясы*

Еркек және ұрғашы егеуқұйрықтардың адамдағы экспозициялармен салыстыруға болатын экспозициялар кезінде репродуктивті функцияға әсер етпеген. Дегенмен, адам үшін қауіп-қатерді болдырмауға болмайды (5.3-бөлімді қараңыз).

#### **4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

Элтромбопаг автокөлікті басқару немесе механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне елеусіз әсерін тигізеді.

Пациенттің ойлау шапшаңдығын, қозғалыстық және танымдық біліктерін талап ететін әрекеттерді орындау қабілетін бағалау кезінде пациенттің клиникалық жай-күйін және элтромбопаг препаратының қолайсыз құбылыстар бейінін (бас айналуын және зейін қоя алмауды қоса) ескеру керек.

#### **4.8 Жағымсыз реакциялар**

##### *Ересектер мен балалардағы иммундық тромбоцитопения*

Револейд препаратының қауіпсіздігі біріктірілген салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын TRA100773A және B, TRA102537 (RAISE) және TRA113765 зерттеулер барысында бағаланды, онда 403 пациент Револейд қабылдаған, ал 179 - плацебо tra108057, TRA105325 (EXTEND) және TRA112940 жүргізілген ашық зерттеулер барысында алынған деректер қосымша бағаланды. Пациенттер зерттелетін препаратты 8 жыл бойы алды (EXTEND зерттеуінде). Гепатоуыттылық және тромбоздық / тромбоземболиялық құбылыстар ең маңызды жағымсыз реакциялар болып табылады. Пациенттердің кем дегенде 10% - да пайда болатын ең жиі байқалатын жағымсыз реакциялар: жүрек айнуы, диарея және аланинотрансфераза деңгейінің жоғарылауы болды.

Бұрын ИТП емін алған балалардағы (1 жастан 17 жасқа дейінгі) Револейд препаратының қауіпсіздігі екі зерттеулерде көрсетілді. PETIT2 (TRA115450) екі бөліктен тұратын салыстырмалы жасырын рандомизацияланған плацебо-бақыланатын зерттеу болды. Пациенттер 2:1 рандомизацияланған; олар 13 апта ішінде Револейд (N = 63) немесе плацебо (N = 29) препаратын алды. PETIT (TRA108062) 3 бөліктен тұратын когортты ашық салыстырмалы жасырын рандомизацияланған плацебо бақыланатын зерттеу болды. Пациенттер 2:1 рандомизацияланған; олар 7 апта ішінде Револейд (n = 44) немесе плацебо (n = 21) препаратын алды. Жағымсыз реакциялардың бейіні ересектерде байқалғандармен, төмендегі кестеде ♦ белгісімен қосымша жағымсыз реакциялармен салыстырылды.

1 және одан жоғары жастағы ИТП бар балаларда (плацебодан  $\geq 3\%$  және одан да көп) ең жиі жағымсыз реакциялар жоғары тыныс алу жолдарының инфекциясы, назофарингит, жөтел, қызба, іштің ауыруы, орофарингеалды ауыру, тіс ауыруы және ринорея болды.

*Ересек пациенттерде СГВ бар тромбоцитопения*

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716) және ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) тромбоцитопениясы бар және вирусқа қарсы терапияны бастау құқығы болған СГВ-инфекциясы бар пациенттерде Револейд препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігін рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын көпорталықтық зерттеулер болды. СГВ-инфекцияларының зерттеулерінде қауіпсіздікті бағалау үшін іріктеме ENABLE 1 салыстырмалы жасырын зерттеудің (Револейд препаратын n = 450 пациент, ал плацебо - n = 232 пациент алды) және ENABLE 2 (Револейд препаратын n = 506 пациент, ал плацебо - n = 253 пациент алды) барысында препаратты алған барлық рандомизацияланған пациенттерден тұрды. Пациенттер өздері алған емге сәйкес талданды (салыстырмалы жасырын зерттеу барысында қауіпсіздікті бағалау үшін жалпы таңдау: Револейд препаратын қабылдаған n = 955 пациент, ал плацебо - n = 484 пациентті құрады). Ең жиі анықталатын күрделі жағымсыз реакциялар гепатоуыттылық және тромботикалық/тромбоэмболиялық құбылыстар болып табылады. Пациенттердің кем дегенде 10%-да пайда болатын ең жиі жағымсыз құбылыстар: бас ауруы, анемия, тәбеттің төмендеуі, жөтел, жүрек айнуы, диарея, гипербилирубинемия, алопеция, қышыну, миалгия, қызба, шаршағыштық, тұмау тәрізді ауру, астения, қалтырау және шеткергі ісінулерді қоса.

Ересек пациенттерде ауыр апластикалық анемия

Ауыр апластикалық анемия кезінде элтромбопаг қауіпсіздігі салыстырмалы емес, ашық зерттеуде (N = 43) бағаланды, онда 11 пациент (26%) > 6 ай кезеңінде ем алды және 7 пациент (21%) > 1 жыл кезеңінде ем алды. Ең маңызды күрделі жағымсыз реакциялар фебрильді нейтропения және сепсис/инфекция болды. Пациенттердің кем дегенде 10%-да пайда болатын ең жиі білінетін жағымсыз реакциялар: бас ауруы, бас айналуы, жөтел, орофарингеальді ауру, жүрек айнуы, диарея, іштің ауыруы, трансаминаз деңгейінің артуы, артралгия, аяқ-қолдың ауыруы, шаршағыштық және қызбаны қоса.

*Жағымсыз әсерлердің тізбесі*

ИТП бар ересек пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеулердегі жағымсыз реакциялар (N = 763), ИТП бар балалардағы зерттеулер (N = 171), СВГ зерттеулері (N = 1 520), ТАА зерттеулері (N = 43) және постмаркетингтік хабарламалар төменде MedDRA реттеу қызметінің медициналық сөздігі ағзалар жүйесінің класына сәйкес және пайда болу жиілігі бойынша көрсетілген.

Ағзалар жүйесінің әрбір класында дәрілерге жағымсыз реакциялар жиілігі бойынша сараланады және ең жиі реакциялар бірінші болып шығарылады.

ИТП және С гепатитінің зерттеулерінде ең көп күрделі жағымсыз әсерлері гепатоуыттылық және тромбоздық асқынулар болды.

Әрбір жағымсыз дәрілік реакция үшін тиісті жиілік санаты мынадай тәртіппен анықталған (CIOMS III): өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$  дейін), жиі емес ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$  дейін), сирек ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$  дейін), өте сирек ( $< 1/10\ 000$ ), белгісіз (жиілігін қолда бар деректер бойынша анықтау мүмкін емес).

### ***ИТП-мен зерттелген топ***

<b>Ағзалар жүйесінің класы</b>	<b>Жиілігі</b>	<b>Жағымсыз реакция</b>
Инфекциялық және паразиттік аурулар	Өте жиі	Назофарингит♦, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары♦

	Жиі	Фарингит, тұмау, ауыз қуысының герпесі, пневмония, синусит, тонзиллит, тыныс жолдарының инфекциялары, гингивит
	Жиі емес	Тері инфекциялары
Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса)	Жиі емес	Ішектің ректосигмоидты обыры
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Жиі	Анемия, эозинофилия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, гемоглобин деңгейінің төмендеуі, лейкоциттер деңгейінің төмендеуі
	Жиі емес	Анизоцитоз, гемолиздік анемия, миелоцитоз, таяқшалы-ядролы нейтрофилдер деңгейінің жоғарылауы, миелоциттер болуы, тромбоциттер деңгейінің жоғарылауы, гемоглобин деңгейінің жоғарылауы
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Қатты сезімталдық
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	Жиі	Гипокалиемия, тәбеттің төмендеуі, қанда несеп қышқылы деңгейінің жоғарылауы
	Жиі емес	Анорексия, подагра, гипокальциемия
Психика бұзылулары	Жиі	Ұйқының бұзылуы, депрессия
	Жиі емес	Апатия, көңіл-күйдің өзгеруі, жылауықтық
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Жиі	Парестезия, гипестезия, ұйқышылдық, бас сақинасы
	Жиі емес	Тремор, тепе-теңдік бұзылуы, сезімталдық бұзылысы, гемипарез, аурасы бар бас сақинасы, шеткері нейропатия, шеткері сенсорлы нейропатия, сөйлеу қабілетінің бұзылуы, уытты нейропатия, тамырлық бас айналуы
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Жиі	Көздің құрғауы, көрудің бұлыңғырлануы, көздің ауыруы, көру өткірлігінің төмендеуі
	Жиі емес	Көз бұршағының бұлыңғырлануы, астигматизм, кортикальді катаракта, көз жасының көп ағуы, торқабыққа қан құйылу, ретинальді пигментті эпителиопатия, көру қабілетінің бұзылуы, көру өткірлігін тексеру нәтижелерінің қалып шегуінен ауытқуы, блефарит, құрғақ кератоконъюнктивит
Есту мүшесі және тепе-теңдік тарапынан бұзылулар	Жиі	Құлақтың ауыруы, вертиго
	Жиі емес	Тахикардия, жедел миокард инфарктісі, жүрек-қан тамыр жүйесінің аурулары, цианоз, синустық тахикардия, электрокардиограммада QT аралығының ұзаруы
Жүрек тарапынан бұзылулар	Жиі	Терең веналар тромбозы, гематома, беттің және дененің жоғарғы жартысының ысынып кетуі

	Жиі емес	Эмболия, беткейлік веналар тромбофлебиті, гиперемия
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Жөтел♦
	Жиі	Орофарингеальді ауыру, ринорея♦
	Жиі емес	Өкпе артериясы эмболиясы, өкпе инфарктісі, мұрынның жайсыздануы, жұтқыншақтың ауыз бөлігінде сулы бөртпелер түзілуі, мұрын қойнауларының аурулары, ұйқы кезіндегі апноэ синдромы
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Жүрек айну, диарея♦
	Жиі	Ойық жаралы стоматит, тіс ауыруы♦, құсу, іштің ауыруы♦, ауыздан қан кету, метеоризм * Өте жиі ИТП бар балаларда
	Жиі емес	Ауыз кеберсуі, глоссодиния, іш аумағындағы сезімталдық, нәжіс түсінің өзгеруі, тамақтан улану, жиілеген дефекация, қан құсу, ауыз қуысының жайсыздануы
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Аланинаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы†
	Жиі	Аспартатаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы†, гипербилирубинемия, бауыр функциясының бұзылуы
	Жиі емес	Холестаз, бауырдың ошақты зақымдануы, гепатит, бауырдың дәрілік зақымдануы
Тері және теріасты шелі тарапынан бұзылулар	Жиі	Бөртпе, алопеция, қатты терлеп кету, жайылған қышыну, петехиялық қан құйылу
	Жиі емес	Есекжем, дерматоз, суық тер, эритема, меланоз, пигментацияның бұзылуы, тері түсінің өзгеруі, терінің қабыршақтануы
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Жиі	Миалгия, бұлшықеттердің түйілуі, қаңқа-бұлшықет ауырулары, сүйектердің ауыруы, омыртқаның ауыруы
	Жиі емес	Бұлшықет әлсіздігі
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Жиі	Протеинурия, қанда креатинин деңгейінің жоғарылауы, бүйрек жеткіліксіздігімен тромбоздық микроангиопатия
	Жиі емес	Бүйрек жеткіліксіздігі, лейкоцитурия, жегілік нефрит, никтурия, қанда мочевина деңгейінің жоғарылауы, несептегі ақуыз-креатинин қатынасының артуы
Жыныс мүшелері және сүт безі тарапынан бұзылулар	Жиі	Меноррагия



Жалпы бұзылыстар және препарат енгізген жердегі бұзылулар	Жиі	Қызба, кеуде қуысының ауыруы, астения *Өте жиі ИТП бар балаларда
	Жиі емес	Ысыну сезімі, тамыр тесілген жерден қан кету, үрейді сезіну, жарақаттың қабынуы, жалпы дімкәстану сезімі, бөгде денені сезіну
Зертханалық көрсеткіштер өзгерістері	Жиі	Қанда сілтілі фосфатаза деңгейінің жоғарылауы
	Жиі емес	Қанда альбумин деңгейінің жоғарылауы, қанда жалпы ақуыздың артуы, қанда альбумин төмендеуі, несепте рН төмендеуі
Жарақаттар, уланулар және емшалар асқынулары	Жиі емес	Күнге күйу

♦ Қосымша жағымсыз реакциялар балалардағы (1 жастан 17 жасқа дейін) зерттеулерде байқалды.

† Аланинаминотрансфераза және аспартатаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы жиілігі аз болса да бір мезгілде болуы мүмкін.

‡ Қолдану дұрыс болатын терминдермен топтық термин: бүйректің жедел жеткіліксіздігі және бүйрек жеткіліксіздігі.

СГВ бар пациенттер қауымында (интерферонмен және рибавирин қолданумен антивирусты еммен біріктірілімде)

<b>Ағзалар жүйесінің класы</b>	<b>Жиілігі</b>	<b>Қолайсыз реакция</b>
Инфекциялық және паразиттік аурулар	Жиі	Несеп шығару жолдарының инфекциялары, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, бронхит, назофарингит, тұмау, ауыз қуысы герпесі
	Жиі емес	Гастроэнтерит, фарингит
Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса)	Жиі	Бауырдың қатерлі жаңа түзілімі
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Анемия
	Жиі	Лимфопения
	Жиі емес	Гемолиздік анемия
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Тәбеттің төмендеуі
	Жиі	Гипергликемия, дене салмағынан шамадан тыс айрылу
Психика бұзылулары	Жиі	Депрессия, үрей сезімі, ұйқының бұзылуы
	Жиі емес	Сананың шатасуы, козу
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Бас ауыру
	Жиі	Бас айналу, зейін қоюдың бұзылуы, дәм сезудің бұзылуы, бауыр энцефалопатиясы, мәңгіру, есте сақтаудың нашарлауы, парестезия
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Жиі	Катаракта, торқабық астына экссудат жиналуы, көздің құғауы, ақ қабықтың сарғаюы, торқабыққа қан құйылу
	Жиі	Вертиго

Жүрек тарапынан бұзылулар	Жиі	Жүректің жиі соғуы
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Жөтел
	Жиі	Ентігу, орофарингеальді ауыру, дене жүктемесі кезінде ентігу, ылғалды жөтел
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Жүрек айну, диарея
	Жиі	Құсу, асцит, іштің ауыруы, іштің жоғарғы бөлімдерінің ауыруы, диспепсия, ауыздың құрғауы, іш қату, іштің кебуі, тіс ауыруы, стоматит, гастроэзофагеальді рефлюкс ауыруы, геморрой, іштің жайсыздану сезімі, өңеш веналарының варикозды кеңеюі
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Өңештің варикозды кеңейген веналарынан қан кету, гастрит, афтозды стоматит
Тері және теріасты шелі тарапынан бұзылулар	Жиі	Гипербилирубинемия, сарғаю, бауырдың дәрілік зақымдануы
	Жиі емес	Қақпа венасының тромбозы, бауыр жеткіліксіздігі
Тері және теріасты шелі тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Қышыну
	Жиі	Бөртпе, терінің құрғауы, экзема, қышынулы бөртпе, эритема, қатты терлеп кету, жайылған қышыну, алопеция
	Жиі емес	Терінің зақымдануы, тері түсінің өзгеруі, тері гиперпигментациясы, түнгі тершеңдік
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Миалгия
	Жиі	Артралгия, бұлшықеттердің түйілуі, омыртқаның ауыруы, аяқ-қолдың ауыруы, қаңқа-бұлшықет ауыруы, сүйектердің ауыруы
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Бүйрек жеткіліксіздігімен тромбоздық микроангиопатия*, дизурия
Жалпы бұзылыстар және препарат енгізген жердегі бұзылулар	Өте жиі	Қызба, қатты қажу, тұмау тәрізді ауру, астения, қалтырау
	Жиі	Ашушандық ауыру, жалпы дімкәстану сезімі, препаратты енгізген жердегі реакция, кеуденің экстракардиальді ауыруы, ісінуге бейімділік, шеткері ісінулер
	Жиі емес	Инъекция орнындағы қышыну, инъекция орнындағы бөртпе, кеуде қуысы аумағының жайсыздануы
Зертханалық көрсеткіштер өзгерістері	Жиі	Қанда билирубин деңгейінің жоғарылауы, дене салмағының төмендеуі, қанда лейкоциттер деңгейінің төмендеуі, гемоглобин деңгейінің төмендеуі, қанда нейтрофилдер деңгейінің төмендеуі, халықаралық қалыптасқан қатынастың (ХҚК) артуы, ішінара белсендірілген тромбопластин уақытының (ІБТУ) ұзаруы, қанда глюкоза деңгейінің жоғарылауы, қанда альбумин деңгейінің төмендеуі

	Жиі емес	Электрокардиограммада QT аралығының ұзаруы
--	----------	--

† Қолдану дұрыс болатын терминдермен топтық термин: олигурия, бүйрек жеткіліксіздігі және бүйрек функциясының бұзылуы

#### ААТ бар пациенттер қауымында

<b>Ағзалар жүйесінің класы</b>	<b>Жиілігі</b>	<b>Жағымсыз реакция</b>
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Жиі	Нейтропения, көкбауыр инфарктісі
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	Жиі	Темірмен қатты қанығу, тәбеттің төмендеуі, гипогликемия, тәбеттің артуы
Психика бұзылулары	Жиі	Үрей сезімі, депрессия
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Бас ауыру, бас айналу
	Жиі	Синкопе
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Жиі	Көздің құрғауы, катаракта, ақ қабықтың сарғаюы, бұлыңғыр көру, көру өткірлігінің төмендеуі, шыны тәрізді денеде жүзіп жүретін тұмандану
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Жөтел, орофарингеальді ауыру, ринорея
	Жиі	Мұрынан қан кету
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Диарея, жүрек айну, қызылиектер қанағыштығы, іштің ауыруы
	Жиі	Ауыздың шырышты қабығында сулы бөртпелер түзілуі, ауыз қуысының ауыруы, құсу, іштің жайсыздану сезімі, іш қату, іштің кебуі, дисфагия, нәжіс түсінің өзгеруі, тілдің ісіп кетуі, асқазан-ішек жолы моторикасының бұзылуы
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы
	Жиі	Қанда билирубин деңгейінің жоғарылауы (гипербилирубинемия), сарғаю
	Белгісіз	Бауырдың дәрілік зақымдануы* * ИТП және СГВ бар пациенттерде бауырдың дәрілік зақымдану жағдайлары хабарланды
Тері және теріасты шелі тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Петехиялық қан құйылулар, бөртпе, қышыну, есекжем, терінің зақымдануы, макулезді бөртпе
	Белгісіз	Тері түсінің өзгеруі, терінің гиперпигментациясы
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Артралгия, аяқ-қолдың ауыруы, бұлшықеттердің түйілуі
	Жиі	Омыртқаның ауыруы, миалгия, сүйектердің ауыруы
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Жиі	Хроматурия
Жалпы бұзылыстар және препарат енгізген жердегі бұзылулар	Өте жиі	Шаршау, қызба, қалтырау
	Жиі	Астения, шеткері ісінулер, жалпы дімкәстану сезімі

Зертханалық көрсеткіштер өзгерістері	Жиі	Қанда креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы
--------------------------------------	-----	--

### **Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы**

#### *Тромбоздық/Тромбоэмболиялық құбылыстар (ТЭҚ)*

Элтромбопаг қабылдайтын созылмалы ИТП бар ересек пациенттерде жүргізілген 3 бақыланатын және 2 бақыланбайтын клиникалық зерттеуде (n = 446), 17 пациент жалпы саны 19 ТЭҚ сезінді, олар (туындауының кему ретімен) терең веналар тромбозын (n = 6), өкпе эмболиясын (n = 6), жедел миокард инфарктісін (n = 2), ишемиялық инсульт (n = 2), эмболиясын (n = 1) қамтиды (4.4 бөлімін қараңыз).

Плацебо-бақыланатын зерттеуде (n = 288, қауіпсіздігін бағалау үшін іріктеу) 2 апта емделуден кейін инвазиялық емшараларға дайындалу кезінде элтромбопаг алатын бауырдың созылмалы жеткіліксіздігі бар 143 (4%) ересек пациенттің 6-ы қақпа венасының жүйесі тарапынан 7 ТЭҚ сезінді, ал плацебо тобында 145 пациенттің 2-і (1%) 3 ТЭҚ сезінді. Элтромбопаг қолданумен ем қабылдаған 6 пациенттің бесеуі тромбоциттер санының > 200 000/мкл көрсеткішінде ТЭҚ сезінді.

Тромбоциттер санының  $\geq 200\ 000$ /мкл көрсеткішін қоспағанда, ТЭҚ сезінген пациенттерде айрықша қауіп факторлары анықталмады (4.4 бөлімін қараңыз).

СГВ-мен тромбоцитопениясы бар пациенттерде бақыланатын зерттеуде (n = 1439), элтромбопаг қолданумен ем қабылдаған 955 пациенттің 38-і (4%) ТЭҚ сезінді, плацебо тобында 484 пациенттің 6-ы (1%) ТЭҚ сезінді. Екі емдік топта да ең кең таралған ТЭҚ қақпа венасының тромбозы болды (элтромбопаг қолданумен ем қабылдаған пациенттердің 2%-да, плацебо тобы үшін <1%-бен салыстырғанда) (4.4 бөлімін қараңыз). Альбумин деңгейлері төмен ( $\leq 35$  г/л) немесе БАССМ  $\geq 10$  болған пациенттерде альбумин деңгейлері жоғарырақ тұлғалардағыдан екі есе көбірек ТЭҚ қауіпі болды;  $\geq 60$  жастағы тұлғаларда, жасы кіші пациенттермен салыстырғанда, 2 есе көбірек ТЭҚ қауіпі болды.

#### *Бауыр жеткіліксіздігі (интерферонмен қолдану)*

Циррозбен болатын созылмалы СГВ бар пациенттер, егер интерферон альфа қолданумен ем қабылдаса, бауыр жеткіліксіздігінің қауіп тобында болады. СГВ болатын тромбоцитопениясы бар пациенттерде бауыр жеткіліксіздігі (асцит, бауыр энцефалопатиясы, варикоозды веналардан қан кету, өздігінен болатын бактериялық перитонит), плацебо (6%) тобына қарағанда, элтромбопаг (11%) тобында жиірек хабарланды. Альбумин деңгейлері төмен ( $\leq 35$  г/л) немесе бастапқы деңгейдегі көрсеткіші БАССМ  $\geq 10$  болатын пациенттерде, бауыр ауруының үдеуі аз тұлғалармен салыстырғанда, бауыр жеткіліксіздігінің үш есе көбірек қауіпі және өліммен аяқталатын жағымсыз құбылыстың жоғары қауіпі болады. Элтромбопаг осындай пациенттерде, қауіпмен салыстырғанда, көзделетін пайдасы туралы мәселені мұқият қараудан кейін ғана қолданылуы тиіс. Бауыр жеткіліксіздігінің белгілері мен симптомдарына қатысты осындай сипаттамалары бар пациенттерді мұқият бақылап отыру қажет (4.4 бөлімін қараңыз).

#### *Гепатоуыттылық*

Элтромбопагпен созылмалы ИТП бақыланатын клиникалық зерттеулерде қан сарысуында АЛТ, АСТ және билирубин деңгейінің жоғарылауы байқалды (4.4 бөлімін қараңыз).

АЛТ, АСТ және билирубин деңгейінің жоғарылауы негізінен орташа (1-2 дәреже), қайтымды болды және бауыр функциясының бұзылуын көрсететін клиникалық мәнді симптомдармен қатар жүрмеді. Созылмалы ИТП бар ересек пациенттердегі 3-ші плацебо-бақыланатын зерттеуде плацебо қабылдаған топтағы 1 пациентте және элтромбопаг қабылдайтын топтағы 1 пациентте бауыр сынамаларының қалып шегінен ауытқуының 4 дәрежесі тіркелді. Созылмалы ИТП бар балаларда (1-ден 17 жасқа дейінгі)

плацебо-бақыланатын екі зерттеуде элтромбопаг пен плацебо қабылдайтын пациенттер тобында, тиісінше, 4,7% және 0% АЛТ  $\geq 3$  x ҚЖШ (қалыптың жоғарғы шегі) жағдайлары тіркелді.

НСV бар пациенттерде бақыланатын 2 клиникалық зерттеуде элтромбопаг пен плацебо қабылдайтын пациенттер тобында АЛТ немесе АСТ  $\geq 3$  x ҚЖШ деңгейі, тиісінше, 34% және 38% болған жағдайлар тіркелді. Пегинтерферонмен/рибавиринмен еммен біріктірілімде элтромбопаг алатын пациенттердің көпшілігінде қандай тікелей емес билирубин деңгейінің жоғарылауы байқалады. Тұтас алғанда, жалпы билирубиннің  $\geq 1,5$  x ҚЖШ деңгейі элтромбопаг және плацебо қабылдайтын пациенттер тобында, тиісінше, 76% және 50% жағдайларда тіркелді.

Бір препаратпен ААА рефрактерлі түрін емдеудің ІІ фазасының салыстырылмайтын зерттеуінде пациенттердің 5%-да АЛТ немесе АСТ  $> 3$  x ЖШҚ және жалпы (тікелей емес) билирубин  $> 1,5$  x ҚЖШ деңгейінің бір мезгілде жоғарылауы тіркелді. Жалпы билирубиннің  $> 1,5$  x ҚЖШ деңгейі пациенттердің 14%-да тіркелді.

*Емдеуді тоқтатудан кейінгі тромбоцитопения*

Бақыланатын 3 клиникалық зерттеулерде және т. б. тромбоциттер санының бастапқы деңгейден төмен деңгейге дейін қысқа мерзімді төмендеуі элтромбопаг және плацебо топтарында тиісінше 8% және 8% - да ем тоқтатылғаннан кейін байқалды (4.4 бөлімін қараңыз).

*Сүйек кемігінде ретикулиннің көп түзілуі*

Жалпы алғанда, бағдарламада бірде-бір пациентте сүйек кемігінің клиникалық елеулі бұзылулары немесе сүйек кемігі қызметінің бұзылғандығын көрсететін клиникалық деректер байқалмаған. ИТП бар пациенттердің аз мөлшерде элтромбопагты қолдана отырып емдеу сүйек миындағы ретикулиннің себебінен тоқтатылды (4.4 бөлімін қараңыз).

*Цитогенетикалық бұзылулар*

Күніне 50 мг бастапқы дозадағы элтромбопагпен (әр 2 апта сайын ең жоғары 150 мг/күн дозасына дейін) жүргізілетін рефрактерлі ААА ІІ фазасының клиникалық зерттеуінде (ELT112523) ересек пациенттердің 17,1%-да жаңа цитогенетикалық аномалиялар туындауы байқалды [7/41 (онда олардың 4-де 7 хромосома өзгерістері болды)]. Цитогенетикалық аномалия зерттеуінің орташа уақыты 2,9 айға созылды.

Күніне 150 мг дозадағы элтромбопагпен рефрактерлі ААА ІІ фазасында (пациенттің ұлты мен жасына қарай) (ELT116826) ересек пациенттердің 22,6%-да жаңа цитогенетикалық аномалиялардың туындауы байқалды [7/31 (онда олардың 3-де 7 хромосома өзгерістері болды)]. Барлық 7 пациенттің зерттеуге қосылған сәттегі цитогенетикалық талдаулары қалыпты болды. Алты пациентте цитогенетикалық аномалия элтромбопагпен емнің 3-ші айында, бір пациентте 6-шы айда анықталды.

*Гематологиялық қатерлі ісіктер*

ААА салыстырылмайтын ашық зерттеуде үш (7%) пациент элтромбопаг қолданылатын емдеуден кейін миелодисплазия синдромы (МДС) диагнозы қойылды, ұзаққа созылатын екі зерттеуде (ELT116826 және ELT116643) 1/28 (4%) және 1/62 (2%) әр зерттеудегі пациенттерге МДС немесе жедел миелобластты лейкоз (ЖМЛ) диагнозы қойылды.

## **Күдік тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**

Дәрілік препараттың «пайда – қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркеуден кейін күдік тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz) сайтындағы жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар жинаудың ұлттық жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеу кеңесі беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК  
<http://www.ndda.kz>

#### **4.9 Артық дозалануы**

Артық дозаланған жағдайда тромбоциттер санының едәуір артуы және тромбоздық/тромбоэмболиялық асқынуларға әкелуі мүмкін. Артық дозалану жағдайында элтромбопагтың байланысуы және сіңуін азайту үшін құрамында металл катиондары, мысалы, кальций, алюминий немесе магний бар препараттарды пероральді қабылдау мүмкіндігін қарастыру керек. Тромбоциттер санын мұқият бақылауға алған жөн. Элтромбопаг емдеу дозалау режимі бойынша нұсқауларға сәйкес жаңғыртылады. Клиникалық зерттеулерде пациент 5000 мг элтромбопагты қабылдаған кезде артық дозалануы туралы бір хабарлама болды. Usb-модем (шымкент жағымсыз реакциялар қамтыды жеңіл дәрежесі бөртпе, кратковременную брадикардию арттыру, АЛТ және АСТ және шаршағыштық.

Қабылдағаннан кейін 2 күннен 18 күнге дейінгі кезең ішінде өлшенетін бауыр ферменттері АСТ үшін ВВГ 1,6 есе, АЛТ үшін ВВГ 3,9 есе және жалпы билирубин үшін ВВГ 2,4 есе асатын деңгейге жетті.

Тромбоциттер саны қабылдағаннан кейін күніне 672 000/мкл құрады және тромбоциттер саны 929 000/мкл құрады.

Барлық құбылыстар емдеуден кейін асқынусыз шешілді.

Бүйректік экскреция қан плазмасы ақуыздарымен белсенді байланысатын элтромбопаг шығарылуының негізгі жолы болмағандықтан, гемодиализ элтромбопагтың организмнен шығарылуын едәуір жылдамдатудың тиімді әдісі емес.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

#### **5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Геморрагияға қарсы препараттар. К дәрумені және басқа гемостатиктер. Басқа жүйелі гемостатиктер. Элтромбопаг.

АТХ коды В02ВХ05

#### *Әсер ету механизмі*

Тромбопоэтин (ТРО) – бұл мегакариопоэзді реттеу үдерісіне тартылған негізгі цитокин және тромбопоэтин ТРО-R рецепторына арналған эндогенді лиганд. Элтромбопаг адамның ТРО-R рецепторы жарғақша аралық доменімен өзара әрекеттеседі және сүйек кемігі ізашар-жасушаларынан пролиферациялану мен дифференциялану индукциясын қоса, ұқсас, бірақ эндогенді тромбопоэтинге (ТРО) тән осындайға сәйкес емес дабыл беру каскадын бастамалайды.

#### *Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі*

##### Бастапқы (иммундық) тромбоцитопения (ИТП) зерттеуі

Созылмалы ИТП кезінде бұрын ем алған ересек пациенттерде ІІІ фазаның рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын екі RAISE (TRA102537) және TRA100773В зерттеуінде және екі ашық REPEAT (TRA108057) және EXTEND (TRA105325) зерттеуінде элтромбопаг қауіпсіздігі мен тиімділігі бағаланды. Жалпы элтромбопаг ИТП бар 277 пациентте кем дегенде 6 ай бойы және кем дегенде 1 жыл бойы 202 пациентте қолданылды.

##### *Салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын зерттеулер*

RAISE: ИТП бар 197 пациент элтромбопагтан (n = 135) плацебоға (n = 62) 2:1 арақатынасында рандомизацияланды, әрі рандомизация спленэктомия статусын, бастапқы деңгейдегі ИТП үшін дәрілік препараттар қолданылуын және бастапқы

деңгейдегі тромбоциттер санын есепке алумен стратификацияланды. Элтромбопаг дозасы жекелеген пациенттің тромбоциттер саны негізінде 6 ай емделу кезеңінде түзетілді. Пациенттердің бәрінде емдеу элтромбопаг 50 мг дозасын қолданумен басталды. Элтромбопаг қолданумен ем алып жүрген пациенттердің 15-тен 28% дейін 29 күннен бастап емдеудің соңына дейін  $\leq 25$  мг дозалар қабылдауды жалғастырды, ал пациенттердің 29-нан 53% дейін 75 мг алды.

Қосымша түрде пациенттер ИТП үшін қатарлас дәрілік препараттарды азайтып, жергілікті медициналық қызмет көрсету стандарттарына сәйкес резервтік ем қабылдай алады. Әр емдік топтағы пациенттердің жартысынан көбінде алдын ала ИТП емінің  $\geq 3$  түрі болды, ал 36%-да спленэктомия орындалды.

Бастапқы деңгейде тромбоциттердің орташа саны екі емдік топта да 16 000/мкл құрады, ал элтромбопаг тобында 15 күннен бастап емдеу үдерісіндегі барлық қаралу уақытында 50 000/мкл-ден жоғары деңгейі сақталды; керісінше, зерттеу кезінде плацебо тобындағы тромбоциттердің орташа саны  $< 30 000$ /мкл деңгейінде қалды.

Емге жауап ретінде 50 000-400 000/мкл диапазонындағы тромбоциттер санына резервтік ем болмағанда 6 ай емделу кезеңінің ішінде элтромбопаг қолданумен ем алған топта пациенттердің едәуір көп санында қол жеткізілді,  $p < 0,001$ . Элтромбопагпен ем қабылдаған пациенттердің елу төрт пайызында және плацебо алған пациенттердің, 13%-да осындай емдеу деңгейіне 6 апта емделу кезінде қол жеткізілді. 6 ай емделу кезеңінің соңында емге жауап берген пациенттердің 52% және 16% болғанда, тромбоциттердің емге осындай жауабы зерттеу барысында сақталды.

#### 4 кесте. RAISE зерттеуіндегі тиімділіктің салдарлы нәтижелері

	Элтромбопаг N = 135	Плацебо N = 62
Негізгі салдарлы соңғы нүктелер		
Жалпы апталар саны $\square$ 50 000-400 000/мкл деңгейіндегі тромбоциттер санымен, орташа мәні (СО)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Берілген шектерде (50 000-ден 400 000/мкл дейін) $\geq 75\%$ бағалауы болған пациенттер, n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -мәні <sup>a</sup>	$< 0,001$	
6 ай ішіндегі кез келген уақытта қан кетуі бар пациенттер (Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) жіктеуіне сәйкес 1-4 дәрежесі), n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -мәні <sup>a</sup>	0,012	
6 ау уақыт ішінде кез келген уақытта қан кету болған пациенттер (ДДҰ бойынша 2-4 дәрежесі), n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -мәні <sup>a</sup>	0,002	
Резервтік ем қажет болатын тұлғалар, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -мәні <sup>a</sup>	0,001	
Бастапқы деңгейде ИТП емін қабылдаған пациенттер (n)	63	31
Бастапқы емді қысқартуға немесе тоқтатуға тырысқан пациенттер, n (%) <sup>b</sup>	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -мәні <sup>a</sup>	0,016	

<sup>a</sup> Стратификациялық ауыспалы рандомизация есепке алынған регрессиялық логистикалық үлгі.

<sup>b</sup> ИТП бастапқы деңгейінде дәрілік препарат қабылдаған элтромбопаг қолданумен ем қабылдаған 63 (33%) пациенттің 21-і ИТП тұсында бастапқы дәрілік препараттардың бәрін қолдану түпкілікті тоқтатылды.

Бастапқы деңгейде әр емдік топтағы ИТП бар пациенттердің 70%-дан астамы тиісінше кез келген қан кету туралы хабарлады (ДДҰ бойынша 1-4 дәрежесі), әрі 20%-дан көбі

клиникалық мәнді қан кету туралы (ДДҰ бойынша, 2-4 дәрежесі) хабарлады. Элтромбопаг қолданумен ем қабылдаған, кез келген қан кетуі (1-4 дәреже) және клиникалық мәнді қан кетуі (2-4 дәреже) болған пациенттер пайызы 6 айлық емдеу кезеңінің ішінде бастапқы деңгейдегі пайызынан емдеудің соңына дейін 15 күннен бастап шамамен 50% төмендеді.

TRA100773B зерттеуі. Тиімділіктің бастапқы соңғы нүктесі < 30 000/мкл бастапқы деңгейден 43 күні □ 50 000/мкл деңгейге дейін тромбоциттер санының жоғарылауы болған ИТП бар пациенттер ретінде айқындалған емдеуге жауап берген тұлғалар пайызы болып табылды; □ 200 000/мкл деңгейіндегі тромбоциттер саны себебімен зерттеуден мерзімінен бұрын шығарылған пациенттер емдеуге жауап берген тұлғалар ретінде қарастырылды; кез келген басқа себептер бойынша емдеуді тоқтатқан тұлғалар тромбоциттер санына қарамастан клиникалық жауабы болмаған тұлғалар ретінде қарастырылды. Созылмалы ИТП кезінде бұрын ем қабылдаған барлығы 114 пациент элтромбопагтан (n = 76) плацебоға (n = 38) 2:1 арақатынасында рандомизацияланды.

### 5 кесте. TRA100773B зерттеуіндегі тиімділік нәтижелері

	Элтромбопаг N = 74	Плацебо N = 38
<b>Негізгі бастапқы соңғы нүктелері</b>		
Тиімділік талдауына жататындар, n	73	37
Тромбоциттер саны деңгейінде болатын пациенттер	43 (59)	6 (16)
дозаны қабылдаудан 42 күн □ 50 000/мкл (бастапқы деңгейде мөлшермен салыстырғанда < 30 000/мкл ), n (%)	< 0,001	
<i>p</i> -мәні <sup>a</sup>		
<b>Негізгі салдарлы соңғы нүктелері</b>		
43 күні қан кету бағалауы бар пациенттер, n	51	30
Қан кету (1-4 дәреже, ДДҰ бойынша) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -мәні <sup>a</sup>	0,029	

<sup>a</sup> Стратификациялық ауыспалы рандомизация есебімен регрессиялық логистикалық үлгі.

Екі RAISE және TRA100773B зерттеуінде рандомизациядағы ИТП кезінде дәрілік препаратты қолдануға, спленэктомия статусына және бастапқы деңгейдегі тромбоциттер санына (≤ 15 000/мкл, > 15 000/мкл) қарамастан элтромбопагпен емге жауап плацебоға қатысты ұқсас болды.

RAISE және TRA100773B зерттеулерінде, екі зерттеуде де элтромбопаг қолданумен ем алған осындай пациенттердің 43%-ның 6 апта емделуден соң емге жауап бергеніне қарамастан, бастапқы деңгейдегі ≤ 15 000/мкл тромбоциттер санымен ИТП бар пациенттердің қосалқы тобында тромбоциттердің орташа саны берілген деңгейге (> 50 000/мкл) жетпеді. RAISE зерттеуіне қосымша, элтромбопаг қолданумен ем алған бастапқы деңгейдегі тромбоциттер саны ≤ 15 000/мкл болатын осындай пациенттердің 42%-ы 6 ай емделу кезеңінің соңында емге жауап берді. RAISE зерттеуінде элтромбопаг қолданумен ем алған пациенттердің 42-нен 60% дейін 29 күннен бастап емдеудің соңына дейін 75 мг қабылдады.

Қайталама дозалардың ашық зерттеуі (6 апта емделудің 3 циклы, емдеудегі кейінгі 4 апта үзіліспен) элтромбопагтың көп реттік курстарын көріністік қолдану емге жауаптың болмауын растамады.

Элтромбопаг EXTEND (TRA105325) ашық кеңейтілген зерттеуінде ИТП бар 302 пациентте қолданылды), 218 пациент зерттеудің 1 жылды, 180-і 2 жылды, 107-сі 3 жылды, 75-



і 4 жылды, 34-і 5 жылды және 18-і 6 жылды аяқтады. Элтромбопаг қолдануға дейін бастапқа деңгейдегі тромбоциттердің орташа саны 19 000/мкл құрады. Зерттеудің 1, 2, 3, 4, 5, 6 және 7 жылында тромбоциттердің орташа саны, тиісінше, 85 000/мкл, 85 000/мкл, 105 000/мкл, 64 000/мкл, 75 000/мкл, 119 000/мкл және 76 000/мкл құрады.

Элтромбопаг емдеудің басқа түрлерімен салыстырылатын клиникалық зерттеулер (мысалы, спленэктомия) жүргізілмеді. Емнің басталуына дейін элтромбопагты ұзақ уақыт қолдану қауіпсіздігін қарастыру қажет.

*Балалар және жасөспірімдер (1 жастан 17 жасқа дейінгі кезең)*

Екі зерттеуде балалардағы элтромбопаг қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеді.

*TR115450 (PETIT2).* Бастапқы соңғы нүкте, салыстырмалы жасырын рандомизацияланған кезең уақытындағы 5-12 аптаның арасында 8 аптаның кем дегенде 6 аптасында (резервтік ем болмағанда) тромбоциттер санының  $\geq 50\ 000$ /мкл деңгейіне жететін плацебомен салыстырғанда, элтромбопаг алатын пациенттердің пайызы ретінде айқындалып, расталған жауап болды. Пациенттерде кемінде 1 жыл бойы созылмалы ИТП диагнозы болды, әрі олар емдеуге қиын берілді немесе кем дегенде бір алдыңғы ИТП емі кезінде қайталанулары болды немесе медициналық себептермен ИТП емінің басқа түрлерін жалғастыру мүмкін болмады және тромбоциттер саны  $< 30\ 000$ /мкл деңгейде болмады. Токсан екі пациент элтромбопаг ( $n = 63$ ) немесе плацебо ( $n = 29$ ) қолдану үшін үш жас топтарында (2:1) рандомизацияланды. Элтромбопаг дозасын әр жекелеген пациенттегі тромбоциттер саны негізінде түзетуге болады.

Жалпы, элтромбопаг алған пациенттердің едәуір көп пайызы (40%), плацебо алған пациенттермен салыстырғанда (3%), бастапқы соңғы нүктеге жетті (мүмкіндіктер қатынасы: 18,0 [95% СА: 2,3; 140,9]  $p < 0,001$ ), бұл үш жас тобында да ұқсас болды (6 кесте).

**6 кесте. Созылмалы ИТП бар кәметел жасына толмаған пациенттердегі жас топтары бойынша тромбоциттер жауабының расталған жиілігі**

	Элтромбопаг n/N (%) [95% СА]	Плацебо n/N (%) [95% СА]
1 топ (12-ден 17 жасқа дейінгі кезең)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
2 топ (6-дан 11 жасқа дейінгі кезең)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [деректер жоқ]
3 топ (1 жастан 5 жасқа дейінгі кезең)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [деректер жоқ]

Рандомизацияланған кезең ішінде элтромбопаг қабылдаған пациенттердің статистикалық аз санына, плацебо алған пациенттермен салыстырғанда, резервтік ем қажет болды (24%-бен салыстырғанда, [7/29], 19% [12/63],  $p = 0,032$ ).

Бастапқы деңгейде элтромбопаг тобында пациенттердің 71%-ы және плацебо тобында пациенттердің 69%-ы кез келген қан кету туралы хабарлады (1-4 дәреже, ДДҰ бойынша). Кез келген қан кету туралы хабарлаған элтромбопаг қабылдаған пациенттердің 12 пайызы аптасына бастапқы деңгейдегі пайыздың (36%) жартысына азайды. Салыстыру үшін, плацебо алған пациенттердің 55%-ы 12 аптада қандай да бір қан кету туралы хабарлады.

Пациенттерге зерттеудің ашық фазасы кезінде ғана бастапқы ИТП емін қысқартуға немесе тоқтатуға рұқсат етілді, ал пациенттердің 53%-ы (8/15) резервтік ем қолдану қажеттілігінсіз бастапқы ИТП емін, негізінен, кортикостероидтарды қысқарту ( $n = 1$ ) немесе тоқтату ( $n = 7$ ) мүмкін болды.

*TRAI08062 (PETIT)*. Бастапқы соңғы нүкте рандомизацияланған кезеңнің 1 және 6 апталары арасында тромбоциттер саны кем дегенде бір рет  $\geq 50\,000$ /мкл деңгейіне жеткен пациенттер пайызы болды. Пациенттер тромбоциттер санының  $< 30\,000$ /мкл ( $n = 67$ ) деңгейде болуымен, кем дегенде, осының алдындағы бір ИТП емінде емдеуді нашар дарытты немесе қайталанулары болды. Зерттеудің рандомизацияланған кезеңі уақытында пациенттер элтромбопаг ( $n = 45$ ) немесе плацебо ( $n = 22$ ) алу үшін үш жас тобында (2:1) рандомизацияланды. Элтромбопаг дозасын әр жекелеген пациенттің тромбоциттер саны негізінде түзетуге болады.

Жалпы, элтромбопаг қабылдаған пациенттердің едәуір көп пайызы (62%), плацебо алған пациенттерден салыстырғанда (32%) бастапқы соңғы нүктеге жетті (мүмкіндіктер қатынасы: 4,3 [95% СА: 1,4; 13,3],  $p = 0,011$ ).

Расталған жауап 2 PETIT зерттеуіндегі 24 аптаның 20 аптасында және PETIT зерттеуіндегі 24 аптаның 15 аптасында емдеуге бірінші жауап берген тұлғалардың 50%-да байқалды.

*Тромбоцитопениямен астасқан созылмалы С гепатитінің зерттеулері*

СГВ бар пациенттерде тромбоцитопенияны емдеуге арналған элтромбопаг тиімділігі мен қауіпсіздігі екі рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын зерттеуде бағаланды. ENABLE 1 зерттеуінде вирусқа қарсы емдеу ретінде пегинтерферон альфа-2а-мен бірге рибавирин қолданылды, ENABLE 2 зерттеуінде пегинтерферон альфа-2b-мен бірге рибавирин қолданылды. Пациенттер тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттарды қабылдамады. Екі зерттеуде тромбоциттер саны  $< 75\,000$ /мкл деңгейде болатын пациенттер зерттеуге қосылды және тромбоциттер саны бойынша ( $< 50\,000$ /мкл және  $\geq 50\,000$ /мкл-ден бастап  $< 75\,000$ /мкл дейін), скринингте ( $< 800\,000$  ХБ/мл және  $\geq 800\,000$  ХБ/мл) С гепатитінің РНК вирусы және СГВ генотипі бойынша (2/3 генотип және 1/4/6 генотип) стратификацияланды.

Екі зерттеуде де бастапқы деңгейдегі аурудың сипаттамалары ұқсас болды және СГВ циррозымен байланысты компенсацияланған пациенттер тобындағы осындайға сәйкес болды. Пациенттердің көпшілігінде СГВ 1 генотипі (64%) және көпір тәрізді фиброз/цирроз болды. Пациенттердің отыз бір пайызы СГВ алдын ала емін, негізінен, пегилденген интерферонға қоса рибавирин алды. Тромбоциттердің орташа саны бастапқы деңгейде екі емдік топта да  $59\,500$ /мкл құрады: зерттеуге қосылған пациенттердің 0,8%, 28% және 72% бөлігінде тромбоциттер саны, тиісінше,  $< 20\,000$ /мкл,  $< 50\,000$ /мкл және  $\geq 50\,000$ /мкл деңгейде болды.

Зерттеу екі фазаны — вирусқа қарсы алдын ала емдеу фазасын және вирусқа қарсы емдеу фазасын қамтыды. Вирусқа қарсы алдын ала емдеу фазасында пациенттер тромбоциттер санын ENABLE 1 зерттеуінде  $\geq 90\,000$  мкл және ENABLE 2 зерттеуінде  $\geq 100\,000$ /мкл арттыру мақсатында ашық элтромбопаг қабылдады. Тромбоциттердің  $\geq 90\,000$ /мкл (ENABLE 1) немесе  $\geq 100\,000$ /мкл (ENABLE 2) берілген санына жету үшін орташа уақыт 2 аптаға созылды.

Екі зерттеу үшін тиімділігінің бастапқы соңғы нүктесі жоспарланған уақыт кезеңі аяқталған соң 24-ші аптада анықталған СГВ-РНК болмайтын пациенттер пайызы ретінде айқындалған тұрақты вирусологиялық жауап (ТВЖ) болды.

Екі СГВ зерттеуінде де элтромбопаг қолданумен ем қабылдаған пациенттердің едәуір көп пайызында ( $n = 201$ , 21%), плацебо емін қабылдаған тұлғалармен салыстырғанда ( $n = 65$ , 13%), ТВЖ-ға жетті (7 кестені қараңыз). ТВЖ-ға жеткен пациенттер пайызының жақсаруы страт рандомизацияның барлық қосалқы топтарында салыстармалы болды (тромбоциттер санының бастапқы деңгейдегі ( $< 50\,000$ ,  $> 50\,000$  салыстырғанда), вирустық жүктеме ( $< 800\,000$  ХБ/мл,  $\geq 800\,000$  ХБ/мл-мен салыстырғанда) және генотип (1/4/6- мен салыстырғанда 2/3)).

**7 кесте. ENABLE 1 зерттеуінде және ENABLE 2 зерттеуінде СГВ бар пациенттердегі вирусологиялық жауабы**

	Біріктірілген деректер		ENABLE 1 <sup>a</sup>		ENABLE 2 <sup>b</sup>	
Тромбоциттердің берілген санына жететін және С вирусқа қарсы ем бастамашылық ететін пациенттер	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Элтромбопаг	Плацебо	Элтромбопаг	Плацебо	Элтромбопаг	Плацебо
Вирусқа қарсы ем фазасына енгізілген пациенттердің жалпы саны	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
	<b>вирусологиялық жауапқа қолжеткізілетін пациенттердің %</b>					
<b>Жалпы УВО<sup>d</sup></b>	21	13	23	14	19	13
<i>Генотип ВГС-</i>						
Генотип 2/3	35	25	35	24	34	25
Генотип 1/4/6 <sup>e</sup>	15	8	18	10	13	7
<i>Альбумин деңгейлері<sup>f</sup></i>						
≤ 35 г/л	11	8				
> 35 г/л	25	16				
<i>Көрсеткіш</i>						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

- a Элтромбопаг пегинтерферон альфа-2а біріктіріп тағайындалады (1/4/6 генотиптері кезінде аптасына бір рет 48 апта бойы 180 мкг; 2/3 генотип кезінде 24 апта) плюс рибавирин (2 қабылдауға бөлінген пероральді дозада тәулігіне 800-ден 1200 мг-ға дейін).
- b Элтромбопаг пегинтерферон альфа-2b біріктіріп тағайындалады (1/4/6 генотиптері кезінде аптасына бір рет 48 апта бойы 1,5 мкг/кг; 2/3 генотип кезінде 24 апта) плюс рибавирин (2 қабылдауға бөлінген пероральді дозада 800-ден 1200 мг-ға дейін).
- c Тромбоциттердің берілген саны ENABLE 1 зерттеуде □ 90 000/мкл және ENABLE 2 зерттеуде □ 100 000/мкл құрады. ENABLE 1 зерттеуіндегі 682 пациент вирусқа қарсы емдеу фазасында рандомизацияланған; алайда 2 пациент вирусқа қарсы ем алу басталғанға дейін келісімін қайтарып алды.
- d *p-мәні* < плацебомен салыстырғанда элтромбопаг үшін 0,05.
- e ENABLE 1 және ENABLE 2 зерттеуіне қатысатын 64 % пациент 1 генотипте болды.
- f Ретроспективті талдаулар.

Зерттеулердің басқа екіншілік деректері мыналарды қамтиды; элтромбопагты қолдана отырып ем қабылдаған пациенттер плацебомен салыстырғанда (60% салыстырғанда 45%,  $p = < 0,0001$ ) вирусқа қарсы емді мерзімінен бұрын тоқтатты. Элтромбопаг қабылдаған пациенттердің үлкен пайызына плацебомен салыстырғанда (27% - бен салыстырғанда 45%) вирусқа қарсы дозаны төмендету талап етілмеген. Элтромбопагты қолдана отырып емдеу пегинтерферон дозасын төмендету көрінісін алыстатты немесе пегинтерферон дозасын төмендету жағдайларының санын азайтты.

#### *Ауыр апластикалық анемия*

Элтромбопаг кемінде бір алдын ала иммуносупрессиялық емнен (ИСТ) кейін емдеуге жауап болмайтын тромбоцитопениямен ауыр апластикалық анемиясы бар 43 пациенттің қатысуымен салыстырылмайтын бір орталықты ашық зерттеуде зерттелді және олардың тромбоциттер саны  $\leq 30\ 000$ /мкл құрады.

Пациенттердің көпшілігі 33 (77%) шығу тегі кез келген ИСТ-ға алдыңғы талапқа сай жауаптың болмауы ретінде анықталатын "бастапқы резистентті ауру" ретінде қаралды. Қалған 10 пациентте тромбоциттердің алдыңғы емдеу түрлеріне жеткіліксіз жауабы болды. Барлық 10 алдыңғы 2 ИСТ режимін алды және 50% алдыңғы 3 ИСТ режимін алды. Фанкони анемиясы диагнозы, тиісті емге жауап бермейтін инфекциясы бар пациенттер нейтрофилдерде ПГН-клон өлшемі  $\geq 50\%$  деңгейінде зерттеуге қатысуға жіберілмеді.

Бастапқы деңгейде тромбоциттердің орташа саны  $20\ 000$  / мкл құрады, гемоглобин деңгейі  $8,4$  г/дл құрады, нейтрофилдердің (АКН) абсолюттік саны  $0,58 \times 10^9$ /л құрады және ретикулоциттердің абсолюттік саны  $24,3 \times 10^9$ /л құрады. Пациенттердің сексен алты пайызы эритроциттердің трансфузиясын қабылдады және  $91\%$  тромбоциттердің трансфузиясын қабылдады. Пациенттердің көпшілігі (84%) кемінде 2 бұрын жүргізілген иммуносупрессивті ем алды. Үш пациентте бастапқы деңгейде цитогенетикалық бұзылулар болды.

Бастапқы соңғы нүкте элтромбопагты қолдана отырып 12 апта емдегеннен кейін бағаланатын гематологиялық жауап болып табылады. Гематологиялық жауап келесі бір немесе бірнеше критерийлерге сәйкес келуі ретінде анықталды: 1) тромбоциттер санының бастапқы деңгейден  $20\ 000$ /мкл-ге дейін ұлғаюы немесе кемінде 8 апта ішінде трансфузияларға қажеттілік болмаған кезде тромбоциттер санының тұрақтануы; 2) гемоглобиннің  $> 1,5$  г/дл-ге дейін артуы немесе эритроциттер трансфузиясының  $\geq 4$  бірлікке дейін 8 апта ішінде төмендеуі; 3) нейтрофилдердің (НАС) абсолюттік санының  $100\%$  - ға ұлғаюы немесе нейтроциттер санының (НАС)  $100\%$  - ға ұлғаюы немесе  $\text{НАС} > 0,5 \times 10^9$ /л ұлғаюы.

Гематологиялық жауап көрсеткіші  $40\%$  (17/43 пациент;  $95\%$  СА 25, 56) құрады, жауаптардың көпшілігі бір сызықты (13/17,  $76\%$ ) болды, бұл ретте 1 үш сызықты жауап және аптасына 3 екі сызықты жауап 12 болды. Егер емге гематологиялық жауаптың болмауы немесе трансфузияға қажеттіліктің болмауы байқалса, элтромбопагты қолдану 16 аптадан кейін тоқтатылды. Емге жауап берген пациенттер зерттеуді жалғастыру кезеңінде емді жалғастырды. Барлығы 14 пациент зерттеуді жалғастыру кезеңіне енгізілді. Осы пациенттердің тоғызында көпсызықты жауапқа қол жеткізілді, 9-ның 4-уі емді жалғастырды, ал 5-уі элтромбопагты қолдана отырып ем азайды және емге жауап сақталды (кейінгі бақылаудың орташа кезеңі: 20,6 ай, диапазон: 5,7-ден 22,5 айға дейін). Қалған 5 пациент емді тоқтатты, үшеуі 3 айда ұзартылған фазаның келуі нашарлау себебі бойынша.

Элтромбопагпен емдеу кезінде  $59\%$  - да (23/39) тромбоциттер трансфузиясына қажеттілік болмауы (тромбоциттер трансфузиясынсыз 28 күн) пайда болды және  $27\%$  - да (10/37) эритроциттер трансфузиясына қажеттілік болмауы (эритроциттер трансфузиясынсыз 56 күн) пайда болды. Емге жауабы жоқ адамдарда тромбоциттер трансфузиясы жоқ ең ұзақ кезең 27 күнді (орта есеппен) құрады. Емдеуге жауап берген

адамдарда тромбоциттер трансфузиясы жоқ ең ұзақ кезең 287 күнді (орта есеппен) құрады. Емдеуге жауабы жоқ адамдарда эритроциттер трансфузиясы жоқ ең ұзақ кезең 29 күнді (орта есеппен) құрады. Емдеуге жауап берген адамдар үшін эритроциттер трансфузиясы жоқ ең ұзақ кезең 266 күнді (орташа) құрады.

Бастапқы деңгейде трансфузияларға қажеттілік болған емдеуге жауап берген адамдардың 50 % - ға жуығы тромбоциттер де, бастапқы деңгеймен салыстырғанда эритроциттер де трансфузияларға деген қажеттіліктің >80% - ын көрсетті.

ТАА бар емдеуге қиын пациенттердің қатысуымен ІІ фазаның салыстырылмайтын ашық зерттеуін жалғастыратын қолдаушы зерттеудің (ELT116826 зерттеу) алдын ала нәтижелері қарама-қайшы нәтижелер көрсеткен жоқ. Деректер 6 айда пациенттердің 52% хабарланатын емдеуге гематологиялық жауабы бар жоспарланған 60 пациенттің 21-не дейін шектелген. Пациенттердің 45 % - ында көп сызықтық жауаптар хабарланған.

## 5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

TRA100773A және TRA100773B зерттеулерінде ИТП бар 88 пациенттерде жиналған уақытқа байланысты қан плазмасындағы элтромбопаг концентрациясының көрсеткіштері фармакокинетиканың популяциялық талдауындағы 111 сау еріктілердің мәліметтерімен біріктірілді. Кестеде ИТП бар пациенттерде плазмада ҚАА<sub>(0-τ)</sub> және С<sub>макс.</sub> элтромбопагтың бағалары ұсынылған (8-кесте).

**8-кесте. ИТП бар ересектерде тепе-тең жағдайда плазмадағы элтромбопагтың фармакокинетикалық параметрлерінің орташа геометриялық мәндері (95 % сенімді аралық)**

Күніне бір рет элтромбопаг дозасы	N	ҚАА <sub>(0-τ)</sub> <sup>a</sup> , мкг • час/мл	С <sub>макс.</sub> <sup>a</sup> , мкг/мл
30 мг	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 мг	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 мг	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0; 14,5)

<sup>a</sup> ФК популяцияның апостериорлық бағалары негізінде ҚАА<sub>(0-τ)</sub> және С<sub>макс.</sub>.

TPL103922/ENABLE 1 және TPL108390/ENABLE 2 ІІІ фазасының зерттеулеріне енгізілген, СГВ бар 590 пациентте жиналған уақытқа байланысты қан плазмасындағы элтромбопаг концентрациясының көрсеткіштері ІІ TPL102357 фазасының зерттеулеріне енгізілген СГВ бар пациенттердің және фармакокинетиканың популяциялық талдауында дені сау ересек еріктілердің деректерімен біріктірілді. 3-фазаны зерттеуге енгізілген салмағы бар емделушілерде плазмадағы Элтромбопагтың Макс. және ДК(0 -<sup>o</sup>) бағалары әрбір зерттелетін доза үшін 9-кестеде көрсетілген

3 фазаның зерттеулеріне енгізілген СГВ бар пациенттерде плазмада элтромбопагтың С<sub>макс.</sub> және ҚАА<sub>(0-τ)</sub> бағалары әр зерттелетін доза үшін 9-кестеде ұсынылған.

**9-кесте. Созылмалы СГВ бар пациенттерде тепе-тең жағдайда плазмадағы элтромбопагтың фармакокинетикалық параметрлерінің орташа геометриялық мәндері (95 % Са)**

Элтромбопаг дозасы (күніне бір рет)	N	ҚАА <sub>(0-τ)</sub> (мкг • час/мл)	С <sub>макс.</sub> (мкг/мл)
25 мг	330	118 (109, 128)	6.40 (5,97;6,86)

50 мг	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96; 10,35)
75 мг	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26; 19,58)
100 мг	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81; 21,91)

Деректер орташа геометриялық мәндер түрінде ұсынылған (95 % СА).

Әр пациентке арналған деректерде ең жоғары дозада популяцияның ФК апостериорлық бағалары негізінде ҚАА<sub>(0-τ)</sub> және С<sub>макс.</sub> мәндері.

#### *Сіңуі және биожетімділігі*

Элтромбопаг ішу арқылы қолданғаннан кейін 2-6 сағаттан соң туындайтын ең жоғары концентрациясы кезінде сіңіріледі. Элтромбопагты антацидтік дәрілермен және сүт өнімдері мен минералды қоспалар сияқты құрамында поливалентті катиондар бар басқа да препараттармен бірге қолдану элтромбопаг экспозициясын едәуір дәрежеде төмендетеді (4.2-бөлімді қараңыз). Пероральді суспензия дайындауға арналған элтромбопага ұнтағы ересектерде салыстырмалы биожетімділігін зерттеуде плазманың ҚАА<sub>(0-τ)</sub> 22% - ға артық берді. Пероральді қолданғаннан кейін элтромбопагтың абсолютті биожетімділігі адамда анықталмаған. Несеппен шығарылу және нәжіспен шығарылатын метаболиттер негізінде препаратпен байланысты заттың пероральді сіңірілуі элтромбопаг ерітіндісінің 75 мг бір реттік дозасын қолданғаннан кейін бағалау бойынша кемінде 52% құрады.

#### *Таралуы*

Элтромбопаг жоғары дәрежеде адамның қан плазмасы ақуыздарымен (> 99,9 %), негізінен альбуминмен байланысады. Элтромбопаг СБАРО үшін субстрат болып табылады, бірақ Р-гликопротеин немесе ОАТР1В1 үшін субстрат емес.

#### *Биотрансформациясы*

Элтромбопаг бірінші кезекте глюкурон қышқылымен, глутатионмен немесе цистеинмен ыдырату, тотығу және конъюгация жолымен метаболизденеді. Радиоактивті белгісі бар препаратпен адамға жүргізілген зерттеуде элтромбопаг плазманың радиоактивті көміртегінің шамамен 64 % ҚАА<sub>0-∞</sub> байланысты болды. Бұдан басқа, глюкурондау және тотығу себебі бойынша екінші дәрежелі метаболиттер анықталды. *In vitro* зерттеулер СҮР1А2 және СҮР2С8 элтромбопагтың тотықтырғыш метаболизміне байланысты деп болжауға мүмкіндік береді. Уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза UGT1A1 және UGT1A3 глюкурондауға байланысты және асқазан-ішек жолының төменгі бөлігінің бактериялары ыдырау үдерісіне байланысты болуы мүмкін.

#### *Шығарылуы*

Сіңірілген элтромбопаг қарқынды метаболизмге ұшырайды. Элтромбопаг шығарылуының басым жолы нәжіс массаларымен шығарылуы (59%) болып табылады, бұл ретте дозаның 31%-ы метаболиттер түрінде несепте анықталады. Өзгермеген бастапқы зат (элтромбопаг) несепте анықталмайды. Нәжіс массаларымен шығарылатын өзгермеген элтромбопаг дозаның шамамен 20% құрайды. Плазмадан элтромбопагтың жартылай шығарылу кезеңі шамамен 21-32 сағатты құрайды.

#### *Фармакокинетикалық өзара әрекеттесулері*

Радиоактивті изотоппен таңбаланған элтромбопаг қабылдаған адамда зерттеу негізінде глюкурондау элтромбопаг метаболизмінде елеусіз рөл атқарады. Адам бауырының микросомаларына жүргізілген зерттеулер элтромбопагты глюкурондауға байланысты ферменттер ретінде UGT1A1 және UGT1A3 анықтады. Элтромбопаг *in vitro* UGT-ферменттер қатарының тежегіші болып табылады. Глюкурондау үдерісін тартумен

клиникалық маңызды дәрілермен өзара әрекеттесуі элтромбопагты глюкурондауға жекелеген UGT-ферменттердің шектеулі қосылысының себебімен болжанбайды.

Элтромбопаг дозасының шамамен 21%-ы тотықтырғыш метаболизмге ұшырауы мүмкін. Адам бауырының микросомаларына жүргізілген зерттеулер элтромбопагтың тотығуына байланысты ферменттер ретінде CYP1A2 және CYP2C8 анықтады. *In vitro* және *in vivo* зерттеулері деректері негізінде элтромбопаг CYP-ферменттерді тежемейді және индукцияламайды (4.5 бөлімін қараңыз).

*In vitro* зерттеулер элтромбопаг OATP1B1 тасымалдаушысының тежегіші және СБАРО тасымалдаушысының тежегіші болып табылатынын көрсетті және дәрілік өзара әрекеттесудің клиникалық зерттеуінде элтромбопаг OATP1B1 субстратының және розувастатиннің СБАРО экспозициясын ұлғайтты (4.5-бөлімді қараңыз). Элтромбопагты қолдану арқылы клиникалық зерттеулерде статиндер дозасының 50%-ға төмендеуі ұсынылады.

Элтромбопаг темір, кальций, магний, алюминий, селен және мырыш сияқты поливалентті катиондармен хелаттық қосылыстарды түзеді (4.2 және 4.5 бөлімдерді қараңыз).

*In vitro* зерттеулері элтромбопагтың органикалық аниондардың полипептидті тасымалдаушысы үшін субстрат емес екенін көрсетті, OATP1B1, бірақ бұл осы тасымалдаушының тежегіші ( $IC_{50}$  2,7 мкМ (1,2 мкг/мл мәні) болып табылады. *In vitro* зерттеулері элтромбопаг сүт безі обырының резистенттілік ақуызына арналған субстрат (BCRP) және оның тежегіші ( $IC_{50}$  2,7 мкМ (1,2 мкг/мл мәні) екенін көрсетті.

### **Пациенттердің ерекше топтары**

#### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Элтромбопаг фармакокинетикасы бүйрек функциясы бұзылған ересек пациенттерде элтромбопагты қолданғаннан кейін зерттелді. 50 мг бір реттік дозаны қолданғаннан кейін элтромбопагтың  $QA_{0-\infty}$  көрсеткіші жеңілден орташа дәрежеге дейінгі бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде 32-36%-ға төмен болды және дені сау еріктілермен салыстырғанда бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде 60% - ға төмен болды. Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде және дені сау еріктілерде елеулі ауытқуы және елеулі сәйкестігі болды. Осы дәрілік препарат үшін бос элтромбопагтың (белсенді) концентрациясы плазма ақуыздарымен жоғары байланысумен өлшенбеді. Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер элтромбопагты сақтықпен және мұқият бақылаумен, мысалы сарысу креатининін бақылау және/немесе несепті талдау жолымен қолдануы тиіс (4.2-бөлімді қараңыз). Элтромбопагтың тиімділігі мен қауіпсіздігі орташа дәрежеден ауыр дәрежеге дейін бүйрек функциясының бұзылуы бар және бауыр функциясы бұзылған пациенттерде анықталған жоқ.

#### *Бауыр функциясының бұзылуы*

Элтромбопаг фармакокинетикасы бауыр функциясы бұзылған ересек пациенттерде элтромбопагты қолданғаннан кейін зерттелді. 50 мг бір реттік дозаны қолданғаннан кейін элтромбопагтың  $QA_{0-\infty}$  көрсеткіші бауыр функциясының жеңіл дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде 41%-ға жоғары және дені сау еріктілермен салыстырғанда орташа дәрежеден ауыр дәрежеге дейінгі бауыр функциясының бұзылуы пациенттерде 80-93% - ға жоғары болды. Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде және дені сау еріктілерде елеулі ауытқу және елеулі сәйкестік болды. Осы дәрілік препарат үшін бос элтромбопагтың (белсенді) концентрациясы плазма ақуыздарымен жоғары байланысумен өлшенбеді.

Бауыр функциясы бұзылуының элтромбопаг фармакокинетикасына әсері қайта қолданғаннан кейін 28 дені сау еріктілерде популяциялық фармакокинетикалық талдау арқылы және бауыр функциясы бұзылған 714 пациентте (СГВ бар 673 пациент және басқа этиологиядағы созылмалы бауыр ауруы бар 41 пациент) бағаланды. 714 пациенттің 642-де бауыр функциясының жеңіл дәрежеде бұзылуы, 67 бауыр функциясының орташа дәрежеде бұзылуы және 2 ауыр дәрежеде бұзылуы болды. Дені сау еріктілермен

салыстырғанда бауыр функциясының жеңіл дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде плазмадағы элтромбопагтың ҚАА<sub>(0-∞)</sub> үлкен көрсеткіштері шамамен 111 % (95% СА: 45% - дан 283% - ға дейін) болды және бауыр функциясының орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде плазмадағы элтромбопагтың ҚАА<sub>(0-∞)</sub> үлкен көрсеткіштері шамамен 183% (95% СА: 90%-дан 459%-ға дейін) болды.

Осылайша, болжамды пайдасы қақпа венасы тромбозының сәйкестендірілген қаупінен асып түсетін жағдайларды қоспағанда, бауыр функциясы бұзылған ИТП бар пациенттерде элтромбопагты (Чайлд-Пью шкаласы бойынша жіктеуге сәйкес ауырлық балы  $\geq 5$ ) қолдануға болмайды (4.2 және 4.4-бөлімдерді қараңыз). СГВ бар пациенттерде элтромбопагты қолдану күніне бір рет 25 мг дозадан басталады (4.2-бөлімді қараңыз).

#### *Нәсілі*

Азиялық этностық шығу тегінің (мысалы, жапондықтар, қытайлықтар, тайваньдықтар және корейлер) элтромбопагтың фармакокинетикасына әсері популяциялық фармакокинетикалық талдау арқылы 111 дені сау ересектерде (Азиядан 31) және ИТП бар 88 пациентте (Азиядан 18) бағаланды. ИТП бар Азиялық пациенттерде (яғни, жапондықтар, қытайлықтар, тайваньдықтар және корейлер) популяциялық фармакокинетикалық талдауды бағалау негізінде плазмадағы элтромбопаг ҚАА<sub>(0-∞)</sub> мәндері негізінен еуропеоидты нәсілді, азиялық емес пациенттермен салыстырғанда 49% - ға жоғары болды (4.2-бөлімді қараңыз).

Азиялық этностық шығу тегінің (мысалы, қытайлықтар, жапондықтар, тайваньдықтар, корейлер және тайлықтар) элтромбопагтың фармакокинетикасына әсері популяциялық фармакокинетикалық талдау арқылы СГВ бар 635 пациентте (Азиядан 145 және Оңтүстік Азиядан 69 адам) бағаланды. Азиялық пациенттерде популяциялық фармакокинетикалық талдауды бағалау негізінде плазмадағы элтромбопагтың ҚАА<sub>(0-∞)</sub> мәндері негізінен еуропеоидты нәсілді, басқа нәсілді пациенттермен салыстырғанда 55% - ға жоғары болды (4.2-бөлімді қараңыз).

#### *Жынысы*

Элтромбопаг фармакокинетикасына жыныстың әсері популяциялық фармакокинетикалық талдау арқылы 111 дені сау ересекте (14 әйелде) және ИТП бар 88 пациентте (57 әйелде) бағаланды. ИТП бар пациент әйелдерде популяциялық фармакокинетикалық талдауды бағалау негізінде плазмадағы элтромбопагтың ҚАА<sub>(0-∞)</sub> мәндері ер пациенттермен салыстырғанда дене салмағы бойынша айырмашылықтарға қатысты түзетусіз шамамен 23%-ға жоғары болды.

Элтромбопаг фармакокинетикасына жыныстың әсері популяциялық фармакокинетикалық талдау арқылы СГВ бар 635 пациентте (260 әйел) бағаланды. СГВ бар пациент әйелдерде үлгіні бағалау негізінде плазмадағы элтромбопагтың ҚАА<sub>(0-∞)</sub> мәндері ер пациенттермен салыстырғанда шамамен 41% - ға жоғары болды.

#### *Жасы*

Элтромбопагтың фармакокинетикасына жыныстың әсері популяциялық фармакокинетикалық талдау арқылы 28 дені сау еріктіде, СГВ бар 673 пациентте және басқа этиологиядағы созылмалы бауыр ауруы бар 41 пациентте 19-74 жас аралығында бағаланды.  $\geq 75$  жастағы пациенттерде элтромбопагты қолдану бойынша ФК деректер жоқ. Егде жастағы пациенттерде моделін бағалау негізінде (жасы  $\geq 65$  жас) плазмадағы элтромбопагтың ҚАА<sub>(0-∞)</sub> мәндері кіші жастағы пациенттермен салыстырғанда шамамен 41% - ға жоғары болды (4.2-бөлімді қараңыз).

#### *Балалар (1 жасан 17 жасқа дейін)*

Элтромбопаг фармакокинетикасы TRA108062/PETIT және TRA115450/PETIT-2 екі клиникалық зерттеуде күніне бір рет препараттың дозасын қабылдаған ИТП бар кәмелетке толмаған 168 пациентте бағаланды. Пероральді қабылдағаннан кейін плазмадағы элтромбопагтың болжамды клиренсі (CL/F) дене салмағының ұлғаюымен артқан. Плазмада элтромбопагтың CL/F бағалауына нәсіл мен жыныстың әсері



кәмелетке толмаған пациенттер мен ересектерде салыстырмалы болды. Плазмадағы элтромбопагтың ҚАА(0-∞) мәндері ИТП бар шығыс азиялық тектес кәмелетке толмаған пациенттерде шығу тегі шығыс азиялық емес пациенттермен салыстырғанда шамамен 43%-ға жоғары болды. ИТП бар қыздарда плазмадағы элтромбопагтың ҚАА(0-∞) мәндері пациент ер балалармен салыстырғанда шамамен 25%-ға жоғары болды. ИТП бар кәмелетке толмаған пациенттерде элтромбопагтың фармакокинетикалық параметрлері 10-кестеде көрсетілген.

**10-кесте. ИТП бар кәмелетке толмаған пациенттерде тепе-тең жағдайда плазмадағы элтромбопагтың фармакокинетикалық параметрлерінің орташа геометриялық мәндері (95 % СА)**

Жасы	C <sub>макс.</sub> (мкг/мл)	ҚАА(0-∞) (мкг • час/мл)
12-ден 17 жасқа дейін (n = 62)	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1, 116)
6-дан 11 жасқа дейін (n = 68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137, 170)
1-ден 5 жасқа дейін (n = 38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139, 187)

Деректер орташа геометриялық мәндер түрінде берілген (95 % СА). Популяцияның ФК апостериорлық бағалау негізінде ҚАА(0-∞) және C<sub>макс.</sub> мәндері

**5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

*Фармакологиялық қауіпсіздігі және қайталау дозсының уыттылығы*

Элтромбопаг тышқандар, егеуқұйрықтар және иттерде тромбоциттер өндірілуін тек қана ТРО-рецепторға тән ерекшелігіне байланысты стимуляцияламайды. Осылайша, мұндай жануарлардағы деректер ұрпақ өрбіту функциясын және канцерогендікті зерттеуді қоса, адамдағы элтромбопаг фармакологиясымен байланысты мүмкін болатын жағымсыз әсерлерінің толық көлемдегі үлгісін бермейді.

Катаракта жүргізілген еммен байланысты кеміргіштерде анықталған және дозасы мен емдеу ұзақтығына байланысты. Катаракта тышқандарда 6 аптадан кейін және егеуқұйрықтарда 28 аптадан соң дозаларды қолданудың ≥ 6 есе дозасын қолданған кезде ИТП бар ересек пациенттер үшін адамда тәулігіне 75 мг дозасын қолданған кезде және клиникалық әсер ету кезінде 100 мг/тәулігіне дозаны қолданған кезде СВГ бар ересек пациенттер үшін адамда тәулігіне 3 есе көп әсер еткенде байқалды. Катаракта тышқандарда 13 аптадан кейін және егеуқұйрықтарда 39 аптадан кейін клиникалық әсер ету кезінде ≥ 4 есе дозаны қолданда ИТП бар пациенттерге тәулігіне 75 мг дозаны қолдану кезінде және ҚАА негізінде күніне 100 мг дозаны қолдану кезінде СВГ бар пациенттер үшін клиникалық әсер ету кезінде адамда 2 есе көп әсер етеді. Анасынан алдын ала ажыратылған, 4-32 күннен бастап препараттың дозасын алған ювенильді егеуқұйрықтардың дозаларында (препаратты қабылдау кезеңінің соңында шамамен 2 жастағы адамның жасына теңеседі) клиникалық әсер ету кезінде ҚАА негізінде 75 мг/тәулігіне дозаны қолдану кезінде ИТП бар кәмелетке толмаған пациенттер үшін адамда ең жоғары әсерден 9 есе артық клиникалық әсер ету кезінде көру қабыну құбылыстары (гистологиялық зерттеу орындалмады) байқалды. Дегенмен, ҚАА

негізінде ИТП бар кәмелетке толмаған пациенттер үшін адамда клиникалық әсерден 5 есе артық тасымалданатын дозаны алған ювенильді егеуқұйрықтарда катаракталар байқалмады. Катаракталар ересек иттерде дозаларды 52 аптадан кейін ересек пациенттерге немесе ИТП бар кәмелетке толмаған пациенттерге тәулігіне 75 мг дозаларды және тәулігіне 100 мг дозаларды қолдану кезінде СВГ бар пациенттер үшін адамда клиникалық әсерге эквивалентті дозаларды қолдану кезінде клиникалық әсерден 2 есе артық байқалған жоқ.

Бүйрек өзекшелері үшін уыттылық әдетте аурудың ауырлығымен және өліммен астасатын әсер ету кезінде тышқандар мен егеуқұйрықтарда ұзақтығы 14 күнге дейінгі зерттеулерде байқалды. Өзекшелерге қатысты уыттылығы тышқандар тәулігіне 25, 75 және 150 мг/кг дозада пероральді қабылдаған кездегі канцерогендікті 2 жылдық зерттегенде байқалды. Әсер етуінің төмен дозада ауырлығы аз болды және регенеративті өзгерістер спектрімен сипатталды. Ең төмен дозада әсер ету ҚАА негізінде тәулігіне 75 мг дозаны қолданған кезде ересек пациенттер немесе ИТП бар кәмелетке толмаған пациенттер үшін адамда клиникалық 1,2 немесе 0,8 есе әсерін құрады.

Бүйрекке әсер етуі егеуқұйрықтарда 28 аптадан кейін немесе 52 аптадан кейін иттерде байқалған жоқ, әсер етуі ИТП бар ересек пациенттер үшін адамдағы клиникалық әсерге қарағанда 4 және 2 есе көп, тәулігіне 75 мг дозаны қолданған кезде ИТП бар кәмелетке толмаған пациенттер үшін клиникалық әсерге қарағанда 3 және 2 есе көп, клиникалық әсер етуі ИТП негізінде тәулігіне 100 мг дозаны қолдану кезінде СВГ бар пациенттер үшін адамда 2 есе үлкен немесе тең.

Бүйрекке әсер ету егеуқұйрықтарда 28 аптадан кейін немесе иттерде 52 аптадан кейін ИТП-ның адамға клиникалық әсеріне қарағанда 4 және 2 есе артық және 75 мг/тәулігіне дозаны қолданған кезде ИТП бар кәмелетке толмаған пациенттерге клиникалық әсеріне қарағанда 3 және 2 есе артық және тәулігіне 100 мг дозаны қолданған кезде СВГ бар пациенттер үшін адамда клиникалық әсерге қарағанда 2 есе артық болған жоқ. Қан сарысуындағы бауыр ферменттерінің көбеюімен бірге жүретін гепатоциттердің дистрофиясы және/немесе некроз тышқандар, егеуқұйрықтар мен иттерде аурудың ауырлығымен немесе өлім-жітіммен байланысты немесе нашар көтерімді дозада байқалды. Егеуқұйрықтардың (28 апта) және иттердің (52 апта) дозаларын ұзақ қабылдағаннан кейін бауырға әсер еткен жоқ. Бұл жағдайда клиникалық әсер адамға әсер етуден 4 немесе 2 есе көп, яғни, ИТП бар ересек пациенттерде, және адамға әсер етуден 3 немесе 2 есе көп, яғни, 75 мг/тәулігіне дозаны қолданған кезде ИТП бар кәмелетке толмаған пациенттерде, адамға әсер етуге 2 есе көп немесе тең, яғни, ҚАА негізінде тәулігіне 100 мг дозаны қолданған кезде СВГ бар пациенттерде болды.

Егеуқұйрықтардың және иттердің нашар көтерілетін дозалары кезінде (адамда, яғни ересек пациенттерде немесе ИТП бар кәмелетке толмаған пациенттерде, 75 мг/күн және > дозасын қолдану кезінде адамда, яғни ВВГ бар емделушілерде, 100 мг/күн дозасын қолдану кезінде, ҚАА негізінде) қысқа емес зерттеулерде ретикулоциттер санының төмендеуі және сүйек кемігінің регенеративті эритроидті гиперплазиясы (тек егеуқұйрықтарда) байқалды. Егеуқұйрықтарда ұзақтығы 28 аптаға дейінгі кезең ішінде дозаларды қолданғаннан кейін эритроциттер салмағына немесе ретикулоциттер санына, иттерде 52 апта және тышқандар мен егеуқұйрықтарда 2 жыл, 75 мг/тәулігіне және ≤ дозаны қолданғанда ересек пациенттер мен ИТП бар кәмелетке толмаған пациенттер үшін адамда клиникалық әсерден 2-4 есе артық болған ең көп тасымалданатын дозаларды қолдану кезінде эритроциттер салмағына немесе ретикулоциттер санына елеулі әсер ету байқалмады. Эндостальды гиперостоз егеуқұйрықтардың уыттылығын тәулігіне 60 мг/кг көтерілмейтін дозада 28 апталық зерттеуде байқалды (тәулігіне 75 мг дозаны қолданған кезде ересек пациенттер мен ИТП бар кәмелетке толмаған пациенттер үшін адамда клиникалық әсерден 6 есе немесе 4 есе артық немесе тәулігіне 100 мг дозаны қолданған кезде, ҚАА негізінде ВВГ бар пациенттер үшін адамда клиникалық әсерден 3 есе артық). Сүйектердің өзгеруі (2 жыл) өмір сүру кезеңі ішінде әсер еткеннен кейін

тышқандар мен егеуқұйрықтарда 4 есе немесе ИТП бар ересек пациенттер мен кәмелетке толмаған пациенттер үшін клиникалық әсерден 2 есе артық, 75 мг/тәулігіне дозаны қолданған кезде және тәулігіне 100 мг дозаны қолданған кезде ҚАА негізінде ВГС бар пациенттер үшін адамда клиникалық әсерден 2 есе көп байқалмады

#### *Канцерогенділік және мутагендік*

Элтромбопаг тышқандарда тәулігіне 75 мг/кг дейін немесе егеуқұйрықтарда тәулігіне 40 мг/кг дейін канцерогенді болған жоқ (әсер етуі 75 мг/тәулігіне дозаны қолдану кезінде ИТП бар ересек пациенттер немесе кәмелетке толмаған пациенттер үшін адамда клиникалық әсерден 4 немесе 2 есе көп немесе ҚАА негізінде тәулігіне 100 мг дозаны қолдану кезінде ВГС бар пациенттерге адамда клиникалық әсерден 2 есе көп). Элтромбопаг мутацияның бактериялық талдауында немесе егеуқұйрықтардағы *in vivo* екі талдауында мутагенді немесе кластогенді болған жоқ (микроядролар және ДНҚ репаративті синтезі, ересек пациенттер үшін адамда клиникалық әсерден 10 есе немесе 8 есе көп немесе тәулігіне 75 мг дозаны қолданған кезде ИТП бар кәмелетке толмаған пациенттер және  $C_{\text{макс}}$  негізінде тәулігіне 100 мг дозаны қолдану кезінде СВГ бар пациенттер үшін адамда клиникалық әсерден 7 есе артық. *In vitro* тышқандар лимфомасын талдауда элтромбопаг шамалы дәрежеде оң болды (мутация жиілігінің < 3 есе ұлғаюына қарағанда). Бұл *in vitro* және *in vivo* деректер элтромбопаг адамға геноуыттылық қаупін тудырмайды деп болжауға мүмкіндік береді.

#### *Тұқым өрбіту функциясына уытты әсері*

Элтромбопаг ұрғашыларда тұқым өрбіту функциясына, ерте эмбриональді дамуға немесе егеуқұйрықтарда тәулігіне 20 мг/кг дейін дозаларды қолданған кезде құрсақ ішілік дамуға әсер көрсетпеді (ҚАА негізінде 75 мг/тәулігіне дозаны қолданған кезде ИТП бар ересек пациенттер немесе кәмелетке толмағандар (12–17 жас) үшін адамда клиникалық әсер 2 есе артық және 100 мг/тәулігіне дозаны қолдану кезінде СВГ бар пациенттер үшін адамға клиникалық әсері тең дәрежеде). Бұдан басқа, үй қояндарының құрсақішілік дамуына тәулігіне 150 мг/кг дейін дозада, ең жоғары тестіленетін дозада әсер еткен жоқ (75 мг/тәулік дозасын қолданған кезде ИТП бар пациенттер үшін және 100 мг/тәулік дозасын қолданған кезде СВГ бар пациенттерде ҚАА негізінде клиникалық әсерден 0,3-0,5 есе артық). Дегенмен, аналық организмге уытты, егеуқұйрықтарда тәулігіне 60 мг/кг дозада (75 мг/тәулік дозасын қолданған кезде ИТП бар пациенттер үшін адамда клиникалық әсерден 6 есе артық және ҚАА негізінде 100 мг/тәулік дозасын қолданған кезде СВГ бар пациенттер үшін адамда клиникалық әсерден 3 есе артық) элтромбопагты қолдану арқылы емдеу эмбрионмен (ұрықтың имплантациядан кейінгі өлімінің артуы), аналықтардағы репродуктивті уыттылық зерттеулерінде ұрық дене салмағының және жатыр салмағының төмендеуімен, мойын қабырғаларының аздаған саны және құрсақішілік дамуды зерттеуде ұрықтың дене салмағының төмендеуіне байланысты болды. Элтромбопаг жүктілік кезінде болжамды пайдасы ұрыққа төнетін ықтимал қаупінен асып түскен жағдайда ғана қолданылуы тиіс (4.6 бөлімін қараңыз). Элтромбопаг егеуқұйрықтардың еркектерінде ең жоғары сынақ дозасы тәулігіне 40 мг/кг дейін дозада репродуктивті функцияға әсер еткен жоқ (75 мг/тәулік дозасын қолданған кезде ИТП бар пациенттер үшін адамда клиникалық әсерден 3 есе артық және ҚАА негізінде 100 мг/тәулік дозасын қолданған кезде СВГ бар пациенттер үшін адамда клиникалық әсерден 2 есе артық). Егеуқұйрықтардың пренатальді және постнатальді дамуын зерттеуде ана организмне уытты емес дозада (тәулігіне 10 және 20 мг/кг) жүктілік, босану немесе F0 ұрпақтағы егеуқұйрықтар аналықтарының лактациясына жағымсыз әсер еткен жоқ, әрі өсуге, дамуға, нейроминез-құлықтық функцияға немесе ұрпақтар репродуктивті функциясына (F1) әсер етпеді. Элтромбопаг F1 ұрпағы егеуқұйрықтарының барлық төлдері плазмасында іріктеудің барлық кезеңі ішінде F0 ұрпағы ұрғашыларымен дәрілік препаратты қолданғаннан кейін 22 сағат ішінде анықталды, бұл элтромбопагтың әсері сүтке бөлу жолымен пайда болды деп болжауға мүмкіндік береді.

### *Фотоуыттылық*

Элтромбопаг *in vitro* зерттеуі фотоуыттылықтың потенциалды қауіпінің болуын болжауға мүмкіндік береді; дегенмен кеміргіштерде терінің фотоуытты зақымдануы (ҚАА негізінде 75 мг/тәулігіне дозаны қолданған кезде ИТП бар ересек пациенттер немесе кәмелетке толмаған пациенттер үшін адамда клиникалық әсерден 10 немесе 7 есе көп және 100 мг/тәулігіне дозаны қолдану кезінде СВГ бар пациенттер үшін адамға клиникалық әсері 5 есе артық) немесе көз үшін (ҚАА негізінде 75 мг/тәулігіне дозаны қолданған кезде ИТП бар ересек пациенттер немесе кәмелетке толмаған пациенттер үшін адамда клиникалық әсерден 4 есе  $\geq$  және 100 мг/тәулігіне дозаны қолдану кезінде ВГС бар пациенттер үшін адамға клиникалық әсері 3 есе артық) фотоуыттылық белгілерінің болуы байқалмады. Сонымен қатар, 36 пациенттің қатысуымен клиникалық-фармакологиялық зерттеу 75 мг элтромбопагты қолданғаннан кейін жарыққа сезімталдық жоғарылағаны туралы деректерді анықтаған жоқ. Ол соңғы фотоуыттылық индексімен өлшенді. Дегенмен, потенциалды фотоаллергиялық реакцияның қауіпін жоққа шығаруға болмайды, өйткені ешқандай арнайы клиникаға дейінгі зерттеуді орындау мүмкін емес.

### *Жыныстық жетілмеген жануарларға уыттылықты зерттеу*

Егеуқұйрықтарға оларды сүтпен қоректендіру кезеңінде, препаратының көтере алмайтын дозаларын енгізу кезінде көз бұршағының бұлыңғырлануы байқалды. Көтере алатын дозаларды енгізу кезінде көз бұршағының бұлыңғырлануы байқалмады (жоғарыдағы «Фармакологиялық қауіпсіздік және қайталама дозаның уыттылығы» бөлімін қараңыз). Қорытындысында, АUC (фармакокинетикалық қисық асты ауданы) негізделген экспозиция шектерін назарға ала отырып, ИТП бар балаларда элтромбопагты қабылдаумен байланысты катарактаның даму қаупін жоққа шығаруға болмайды. ИТП бар ересектермен салыстырғанда, кәмелетке толмаған пациенттерде элтромбопагты қолдана отырып емдеу кезінде уыттылықтың үлкен қаупін болжау үшін ювенильді егеуқұйрықтарды зерттеу кезінде алынған деректер жоқ.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1. Қосымша заттар тізбесі**

Маннитол

Микрокристалды целлюлоза

Повидон К30

Натрий крахмал гликоляты (А типі)

Магний стеараты

*Қабық құрамы* (25 мг доза таблеткалар): Гипромеллоза, титанның қостотығы (Е171), макрогол 400, полисорбат 80.

*Қабық құрамы* (50 мг доза таблеткалар) : гипромеллоза, титанның қостотығы (Е171), макрогол 400, темірдің сары тотығы бояғышы (Е 172), темірдің қызыл тотығы бояғышы (Е 172).

### **6.2 Үйлесімсіздігі**

Қатысы жоқ.

### **6.3 Жарамдылық мерзімі**

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтану шаралары**

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 25 мг және 50 мг.

Полиамид/алюминий фольга/поливинилхлоридті ламинат үлбірінен және винилакрилды қаптамамен қапталған алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға 7 таблеткадан салады.

Пішінді 2 немесе 4 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

**6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

Кез келген пайдаланылмаған дәрілік зат немесе шығын материалдары жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялануы тиіс.

**6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

Новартис Фарма АГ

Лихтштрассе 35

4056 Базель, Швейцария

тел.: (727) 258-24-47

факс: (727) 244-26-51

e-mail: [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com)

**7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдаңыз:

Қазақстан Республикасындағы Новартис Фарма Сервисэз АГ компаниясының филиалы  
050022 Алматы қ., Құрманғазы к-сі, 95

тел.: (727) 258-24-47

факс: (727) 244-26-51

e-mail: [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com)

**8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

ҚР-ДЗ-5№017558

ҚР-ДЗ-5№017559

**9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН / (ТІРКЕУ/ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН**

Бірінші тіркеу күні: 02.02.2011,

Тіркеудің соңғы расталған күні (қайта тіркеу): 26.02.2016.

**10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады

<http://www.ndda.kz>

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля»  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «10» сентября 2021 г.  
№ N042750, N042751

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

#### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Револейд, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 25 мг и 50 мг

#### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

##### 2.1 Общее описание

Элтромбопаг

##### 2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

*активное вещество* - элтромбопага оламина 31,9 мг и 63,8 мг в пересчёте на элтромбопаг 25 мг и 50 мг соответственно,

*вспомогательные вещества*: маннитол, натрия крахмала гликолят (тип А).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

#### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Таблетки 25 мг*: Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с двояковыпуклой поверхностью, с гравировкой «GS NX3» и «25» на одной стороне.

*Таблетки 50 мг*: Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета, с двояковыпуклой поверхностью, с гравировкой «GS UFU» и «50» на одной стороне.

#### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

##### 4.1 Показания к применению

- лечение пациентов в возрасте 1 года и старше с первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП) при длительности заболевания от 6 месяцев и больше с момента установки диагноза, при рефрактерности к кортикостероидам и иммуноглобулинам.

- лечение тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, где степень тромбоцитопении является основным фактором, препятствующим или ограничивающим проведение оптимальной терапии интерферонами.

- лечение приобретенной тяжелой апластической анемии (ТАА) у взрослых пациентов, которые были невосприимчивы к предварительной иммуносупрессивной терапии или получали интенсивное лечение, и не подходят для трансплантации кроветворных стволовых клеток.

##### 4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение элтромбопагом должно инициироваться и продолжаться под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении гематологических заболеваний или лечении хронического гепатита С и его осложнений.

##### *Дозировка*

Требования по дозировке элтромбопага должны определяться в индивидуальном порядке на основании количества тромбоцитов пациента. Нормализация количества тромбоцитов посредством элтромбопага не является целью лечения.

Порошок для приготовления пероральной суспензии может приводить к более высокому воздействию элтромбопага, чем в составе таблеток (смотрите раздел 5.2). При переходе с состава таблеток на состав порошка для приготовления пероральной суспензии необходимо контролировать количество тромбоцитов каждую неделю в течение 2 недель.

Иммунная (первичная) тромбоцитопения

Должна применяться самая низкая доза элтромбопага для достижения и поддержания количества тромбоцитов на уровне  $\geq 50\ 000$ /мкл. Корректировка дозы основывается на ответе количества тромбоцитов. Элтромбопаг не следует применять для нормализации количества тромбоцитов. В клинических исследованиях количество тромбоцитов обычно увеличивалось в течение 1–2 недель после начала применения элтромбопага и снижалось в течение 1–2 недель после прекращения приема.

*Взрослые, дети и подростки в возрасте от 6 до 17 лет*

Рекомендуемая начальная доза элтромбопага составляет 50 мг один раз в сутки. У пациентов азиатского происхождения (например, китайцы, японцы, тайваньцы, корейцы или тайцы) необходимо начинать принимать элтромбопаг в сниженной дозе 25 мг один раз в сутки (смотрите раздел 5.2).

*Дети в возрасте от 1 года до 5 лет*

Рекомендуемая начальная доза элтромбопага составляет 25 мг один раз в сутки.

*Мониторинг и корректировка доз*

После начала применения элтромбопага необходимо корректировать дозу для того, чтобы достичь и поддерживать количество тромбоцитов на уровне  $\geq 50\ 000$ /мкл, что необходимо для снижения риска кровотечения. Нельзя превышать суточную дозу 75 мг. На протяжении лечения с применением элтромбопага необходимо регулярно контролировать клинические гематологические тесты и печеночные пробы и изменять режим доз элтромбопага на основании количества тромбоцитов так, как изложено в таблице 1. Во время лечения элтромбопагом необходимо каждую неделю оценивать общий клинический анализ крови (ОАК), включая количество тромбоцитов, и мазки периферической крови до тех пор, пока не будет получено стабильное количество тромбоцитов ( $\geq 50\ 000$ /мкл по крайней мере в течение 4 недель). В последующем результаты ОАК, включая подсчет количества тромбоцитов и мазки периферической крови, должны быть получены каждый месяц.

Таблица 1. Корректировка доз элтромбопага у пациентов с ИТП

Количество тромбоцитов	Корректировка дозы или ответ
<50 000/мкл после как минимум 2 недель терапии	Увеличить суточную дозу на 25 мг до максимальной дозы 75 мг/день*.
От $\geq 50\ 000$ /мкл до $\leq 150\ 000$ /мкл	Применять самую низкую дозу элтромбопага и/или сопутствующего лечения ИТП для поддержания количества тромбоцитов, чтобы избежать кровотечения или уменьшить кровотечение.
От >150 000/мкл до $\leq 250\ 000$ /мкл	Уменьшить суточную дозу на 25 мг. Подождать 2 недели для оценки эффекта и любых последующих корректировок доз <sup>♦</sup> .
>250 000/мкл	Прекратить применение элтромбопага; увеличить частоту контроля тромбоцитов до двух раз в неделю.  Как только количество тромбоцитов будет на уровне $\leq 100\ 000$ /мкл, снова начать терапию с применением суточной дозы, уменьшенной до 25 мг.

\* Для пациентов, применяющих 25 мг элтромбопага один раз в два дня, увеличить дозу до 25 мг один раз в сутки.

- ◆ Для пациентов, применяющих 25 мг элтромбопага один раз в сутки, необходимо рассмотреть дозу 12,5 мг один раз в сутки или альтернативную дозу 25 мг один раз в два дня.

Элтромбопаг может применяться дополнительно с другими лекарственными препаратами ИТП. Режим доз сопутствующих лекарственных препаратов ИТП необходимо изменять по медицинским показаниям, чтобы избежать чрезмерного повышения количества тромбоцитов во время лечения с применением элтромбопага.

Прежде чем рассматривать другую корректировку дозы, необходимо подождать по крайней мере 2 недели, чтобы увидеть воздействие корректировки любой дозы на ответ количества тромбоцитов.

Корректировка стандартной дозы элтромбопага с целью снижения либо увеличения составляет 25 мг один раз в сутки.

#### *Прекращение лечения*

Лечение с применением элтромбопага должно быть прекращено, если количество тромбоцитов не увеличивается до уровня, достаточного для того, чтобы избежать клинически значимого кровотечения через четыре недели терапии с применением элтромбопага в дозе 75 мг один раз в сутки.

Лечащему врачу необходимо периодически оценивать пациентов с клинической точки зрения и решать вопрос о продолжении лечения в каждом отдельном случае. У пациентов с неудаленной селезенкой должна включаться оценка относительно спленэктомии. Повторное появление тромбоцитопении возможно после прекращения лечения (смотрите раздел 4.4).

#### *Хронический гепатит С (ВГС), связанный с тромбоцитопенией*

Когда элтромбопаг назначается в комбинации с противовирусными препаратами, необходимо смотреть полную краткую характеристику лекарственного препарата относительно сопутствующего применения лекарственных препаратов для получения полной подробной соответствующей информации по безопасности или противопоказаниям.

В клинических исследованиях, в целом, количество тромбоцитов начинало увеличиваться в течение 1 недели после начала применения элтромбопага. Целью лечения с применением элтромбопага должно быть достижение минимального уровня количества тромбоцитов, необходимого для начала противовирусной терапии, при соблюдении рекомендаций клинической практики. Во время противовирусной терапии целью лечения должно быть сохранение количества тромбоцитов на уровне, который предотвращает риск осложнений кровотечения, обычно около 50 000–75 000/мкл. Необходимо избегать количества тромбоцитов >75 000/мкл. Следует применять самую низкую дозу элтромбопага, необходимую для достижения заданных показателей. Корректировки доз основываются на ответе подсчета количества тромбоцитов.

#### *Режим начальной дозы*

Элтромбопаг должен иницироваться в дозе 25 мг один раз в сутки. Нет необходимости корректировать дозу у пациентов восточноазиатского происхождения с ВГС или у пациентов с легким нарушением функции печени (смотрите раздел 5.2).

#### *Мониторинг и корректировка дозы*

Если необходимо, доза элтромбопага должна корректироваться с шагом повышения дозы на 25 мг каждые 2 недели для достижения намеченного количества тромбоцитов, необходимого для начала противовирусной терапии. Необходимо контролировать количество тромбоцитов каждую неделю до начала противовирусной терапии. После начала противовирусной терапии количество тромбоцитов может упасть, поэтому следует избегать срочной корректировки дозы элтромбопага (смотрите таблицу 2).

Во время противовирусной терапии дозу элтромбопага необходимо корректировать по мере необходимости, чтобы избежать снижения доз пегинтерферона по причине уменьшения количества тромбоцитов, которое может привести к риску кровотечения у пациентов (смотрите таблицу 2). Во время противовирусной терапии необходимо контролировать



количество тромбоцитов каждую неделю до тех пор, пока не будет достигнуто стабильное количество тромбоцитов, в норме, около 50 000–75 000/мкл. В последующем результаты ОАК, включая подсчет количества тромбоцитов и мазков периферической крови, должны быть получены каждый месяц. Снижения доз на 25 мг на основании суточной дозы должны рассматриваться в случае, если количество тромбоцитов превышало требуемый заданный показатель. Рекомендуется подождать в течение 2 недель, чтобы оценить воздействие и любые последующие корректировки доз. Нельзя превышать дозу элтромбопага, составляющую 100 мг один раз в сутки.

Таблица 2. Корректировки доз элтромбопага во время противовирусной терапии у пациентов с ВГС

Количество тромбоцитов	Корректировка дозы и ответ
<50 000/мкл через как минимум 2 недели терапии	Увеличение суточной дозы на 25 мг до максимальной суточной дозы 100 мг/сутки.
От ≥50 000/мкл до ≤100 000/мкл	По мере необходимости применять самую низкую дозу элтромбопага, чтобы избежать снижения доз пегинтерферона.
От >100 000/мкл до ≤150 000/мкл	Снизить суточную дозу на 25 мг. Подождать 2 недели для оценки эффекта и любых последующих корректировок доз ♦.
>150 000/мкл	Прекратить применение элтромбопага; увеличить частоту контроля тромбоцитов до двух раз в неделю.  Как только количество тромбоцитов будет на уровне ≤100 000/мкл, снова начать терапию с применением суточной дозы, уменьшенной до 25 мг*.

\* Для пациентов, применяющих 25 мг элтромбопага один раз в сутки, необходимо рассмотреть повторное применение дозы 25 мг один раз в два дня.

♦ После начала противовирусной терапии количество тромбоцитов может упасть, поэтому следует избегать срочного снижения дозы элтромбопага.

### *Прекращение лечения*

Если через 2 недели терапии с применением элтромбопага в дозе 100 мг необходимый для инициирования противовирусной терапии уровень тромбоцитов не достигнут, применение элтромбопага необходимо прекратить.

При отсутствии должного обоснования лечение элтромбопагом следует закончить, если прекращается противовирусная терапия. Ответы с избыточным количеством тромбоцитов или отклонения от нормы результатов печеночных проб также вызывают необходимость прекращения лечения.

### Тяжелая апластическая анемия

#### *Режим начальной дозы*

Применение элтромбопага следует начинать в дозе 50 мг один раз в сутки. У пациентов восточноазиатского происхождения применение элтромбопага следует начинать в уменьшенной дозе 25 мг один раз в сутки (смотрите раздел 5.2). Лечение должно начинаться в случае, когда у пациентов имеются цитогенетические аномалии 7 хромосомы.

#### *Мониторинг и корректировка дозы*

Гематологический ответ требует титрования дозы, обычно до 150 мг, и может продолжаться до 16 недель после начала применения элтромбопага (смотрите раздел

5.1). По мере необходимости дозу элтромбопага следует корректировать с шагом повышения на 50 мг каждые 2 недели, чтобы достичь заданного количества тромбоцитов на уровне  $\geq 50\ 000$ /мкл. У пациентов, принимающих дозу 25 мг один раз в сутки, дозу следует увеличить до 50 мг в сутки, прежде чем увеличивать величину дозы на 50 мг. Нельзя превышать дозу 150 мг в сутки. Во время терапии с применением элтромбопага необходимо регулярно контролировать результаты клинических гематологических тестов и печеночных проб и на основании количества тромбоцитов изменять режим доз так, как изложено в таблице 3.

Таблица 3. Корректировка доз элтромбопага у пациентов с тяжелой апластической анемией

Количество тромбоцитов	Корректировка дозы или ответ
<50 000/мкл после по крайней мере 2 недель терапии	Увеличить суточную дозу на 50 мг до максимальной дозы 150 мг/сутки. У пациентов, принимающих дозу 25 мг один раз в сутки, увеличить дозу до 50 мг в сутки, прежде чем увеличивать величину дозы на 50 мг.
От $\geq 50\ 000$ /мкл до $\leq 150\ 000$ /мкл	Применять самую низкую дозу элтромбопага для поддержания количества тромбоцитов.
От $>150\ 000$ /мкл до $\leq 250\ 000$ /мкл	Уменьшить суточную дозу на 50 мг. Подождать 2 недели для оценки эффекта и любых последующих корректировок доз.
$> 250\ 000$ /мкл	Прекратить применение элтромбопага; по крайней мере, на одну неделю.  Как только количество тромбоцитов будет на уровне $\leq 100\ 000$ /мкл, снова начать терапию с применением суточной дозы, уменьшенной на 50 мг.

*Постепенное уменьшение у пациентов с трехлинейным (лейкоциты, эритроциты и тромбоциты) ответом на лечение*

Для пациентов, у которых получен трехлинейный ответ, включая отсутствие потребности в трансфузиях, продолжающийся по крайней мере 8 недель: можно уменьшить дозу элтромбопага на 50%.

Если через 8 недель при сниженной дозе количество остается стабильным, тогда необходимо прекратить применение элтромбопага и контролировать количество элементов крови. Если количество тромбоцитов падает до  $<30\ 000$ /мкл, уровень гемоглобина снижается до  $<9$  г/дл или абсолютное количество нейтрофилов (АКН) находится на уровне  $<0,5 \times 10^9$ /л, необходимо снова начать применение элтромбопага на уровне предыдущей эффективной дозы.

*Прекращение лечения*

Если через 16 недель терапии с применением элтромбопага не возникло гематологического ответа на лечение, необходимо прекратить терапию. Если выявляются новые цитогенетические аномалии, необходимо оценить, уместно ли продолжение приема элтромбопага (смотрите разделы 4.4 и 4.8). Ответы с избыточным количеством тромбоцитов (как изложено в таблице 3) или значимые отклонения от нормы результатов печеночных проб также вызывают необходимость прекращения применения элтромбопага (смотрите раздел 4.8).

**Особые группы пациентов**

*Нарушение функции почек*

Корректировка доз у пациентов с нарушением функции почек не требуется. У пациентов с нарушением функции почек необходимо применять элтромбопаг с осторожностью и

выполнять тщательный мониторинг, например, путем контроля креатинина сыворотки крови и/или выполнения анализа мочи (смотрите раздел 5.2).

#### *Нарушение функции печени*

Не следует применять элтромбопаг пациентам с ИТП с нарушением функции печени (балл тяжести согласно классификации по шкале Чайлд-Пью  $\geq 5$ ), за исключением случаев, когда предполагаемая польза превосходит идентифицированный риск тромбоза воротной вены (смотрите раздел 4.4).

Если применение элтромбопага считается необходимым для пациентов с ИТП с нарушением функции печени, начальная доза должна составлять 25 мг один раз в сутки. После начала применения дозы элтромбопага у пациентов с нарушением функции печени, прежде чем увеличивать дозу, необходимо соблюдать интервал в 3 недели.

Корректировка доз не требуется у пациентов с тромбоцитопенией с хроническим ВГС и легким нарушением функции печени (балл тяжести согласно классификации по шкале Чайлд-Пью  $\leq 6$ ). У пациентов с хроническим ВГС и тяжелой апластической анемией с нарушением функции печени применение элтромбопага должно инициироваться в дозе 25 мг один раз в сутки (смотрите раздел 5.2). После начала применения дозы элтромбопага у пациентов с нарушением функции печени, прежде чем увеличивать дозу, необходимо соблюдать интервал в 2 недели.

Существует повышенный риск нежелательных явлений, включая печеночную недостаточность и тромбоемболические явления, у пациентов с тромбоцитопенией с прогрессирующей хронической печеночной недостаточностью, получающих лечение с применением элтромбопага, в случае подготовки к инвазивной процедуре, либо у пациентов с ВГС, проходящих противовирусную терапию (смотрите разделы 4.4 и 4.8).

#### *Пожилые пациенты*

Имеются ограниченные данные по применению элтромбопага у пациентов с ИТП в возрасте 65 лет и старше, и клинический опыт применения препарата у пациентов с ИТП в возрасте старше 85 лет отсутствует. В клинических исследованиях элтромбопага, в целом, не наблюдалось клинически значимых различий по безопасности элтромбопага между пациентами в возрасте минимум 65 лет и пациентами младшего возраста. Другой описанный клинический опыт не выявил различий в ответах пациентов пожилого возраста и пациентов младшего возраста, но нельзя исключать большую чувствительность некоторых лиц более зрелого возраста (смотрите раздел 5.2).

Имеются ограниченные данные по применению элтромбопага у пациентов с ВГС и ТАА в возрасте старше 75 лет. У таких пациентов необходимо проявлять осторожность (смотрите раздел 4.4).

#### *Пациенты азиатского происхождения*

У пациентов азиатского происхождения (например, китайцы, японцы, тайваньцы, корейцы или тайцы), включая пациентов с нарушением функции печени, необходимо начинать применение элтромбопага в дозе 25 мг один раз в сутки (смотрите раздел 5.2). Необходимо продолжать контролировать количество тромбоцитов у пациентов и соблюдать стандартные критерии по дальнейшей модификации дозы.

#### *Дети и подростки*

Применение Револейда у детей в возрасте до одного года с хронической ИТП не рекомендуется по причине недостаточных данных по безопасности и эффективности. Безопасность и эффективность элтромбопага у детей и подростков (<18 лет) с хроническим ВГС, связанным с тромбоцитопенией или ТАА, не устанавливались. Данные отсутствуют.

#### **Способ применения**

Перорально.

Таблетки необходимо принимать по крайней мере за два часа до или через четыре часа после любых препаратов, таких как антацидные средства, молочные продукты (или другие пищевые продукты, содержащие кальций) или минеральные добавки,

содержащие поливалентные катионы (например, железо, кальций, магний, алюминий, селен и цинк) (смотрите разделы 4.5 и 5.2).

### 4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любым компонентам, перечисленным в разделе 6.1.

### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Существует повышенный риск нежелательных реакций, включая возможную фатальную печеночную недостаточность и явления тромбоза у пациентов с тромбоцитопеническим ВГС с прогрессирующей хронической печеночной недостаточностью. Это определяется по низким уровням альбумина  $\leq 35$  г/л или оценке модели терминальной стадии заболевания печени (МТСЗП)  $\geq 10$ , в случае получения лечения с применением элтромбопага в комбинации с терапией на основе интерферона. Вдобавок польза лечения, исходя из соотношения достигнутого устойчивого вирусологического ответа (УВО) по сравнению с плацебо у таких пациентов была незначительной (особенно для тех, у кого альбумин на исходном уровне был  $\leq 35$  г/л) по сравнению с группой в целом. У таких пациентов лечение с применением элтромбопага должно инициироваться только врачами, имеющими опыт в лечении прогрессирующего ВГС, и только в случае, когда риск тромбоцитопении или приостановки антивирусной терапии требует вмешательства. Если лечение считается показанным с клинической точки зрения, у таких пациентов требуется проведение тщательного мониторинга.

#### *Комбинация с антивирусными препаратами прямого действия*

Безопасность и эффективность применения в комбинации с антивирусными препаратами прямого действия, одобренными для лечения хронической инфекции гепатита С, не устанавливалась.

#### *Риск гепатотоксичности*

Применение элтромбопага может вызвать нарушение функции печени и тяжелую гепатотоксичность, которые могут представлять угрозу для жизни (см. раздел 4.8).

Необходимо измерять уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и билирубина в сыворотке до начала применения элтромбопага, каждые 2 недели во время фазы корректировки дозы и каждый месяц после установления стабильной дозы. Элтромбопаг ингибирует уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазу (UGT1A1) и белок-транспортёр органических анионов OATP1B1, что может привести к опосредованной гипербилирубинемии. Если билирубин повышен, необходимо выполнить фракционирование. Отклонения от нормы результатов печеночных проб необходимо оценить путем контроля в динамике в течение 3–5 дней. Если нарушения подтверждаются, необходимо контролировать печеночные пробы сыворотки до тех пор, пока нарушения не будут разрешены, стабилизированы или возвращены к исходным уровням. Следует прекратить прием элтромбопага, если уровень АЛТ увеличивается ( $\geq 3$  раз верхней границы нормы [ $\times$  ULN] у пациентов с нормальной функцией печени или  $\geq 3$   $\times$  исходный уровень или  $> 5$   $\times$  ВГН, в зависимости от того, какое из значений было меньше, у пациентов с повышенными трансаминазами до лечения) и:

- прогрессируют, или
- сохраняются в течение  $\geq 4$  недель, или
- сопровождаются повышенным прямым билирубином, или
- сопровождаются клиническими симптомами повреждения печени или доказательством печеночной недостаточности.

Требуется осторожность при применении элтромбопага у пациентов с заболеванием печени. Следует применять более низкую начальную дозу элтромбопага у пациентов с

ИТП и ТАА. Тщательный мониторинг требуется в случае применения пациентами с нарушением функции печени (см. раздел 4.2).

#### *Печеночная недостаточность (применение с интерфероном)*

Печеночная недостаточность у пациентов с хроническим гепатитом С: требуется мониторинг у пациентов с низкими уровнями альбумина ( $\leq 35$  г/л) или при показателе МТСЗП  $\geq 10$  на исходном уровне.

Пациенты с хроническим ВГС с циррозом могут подвергаться риску печеночной недостаточности в случае получения терапии с применением интерферона альфа. В 2 контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией с ВГС печеночная недостаточность (асцит, печеночная энцефалопатия, варикозное кровотечение, спонтанный бактериальный перитонит) чаще сообщалась в группе элтромбопага (11%), чем в группе плацебо (6%). У пациентов с низкими уровнями альбумина ( $\leq 35$  г/л) или с показателем МТСЗП  $\geq 10$  на исходном уровне имелся в три раза больший риск печеночной недостаточности и повышенный риск нежелательного явления с летальным исходом по сравнению с пациентами с менее прогрессирующим заболеванием печени. Вдобавок польза лечения, исходя из соотношения, достигаемого УВО по сравнению с плацебо у таких пациентов была незначительной (особенно для тех, у кого показатель альбумина на исходном уровне составлял  $\leq 35$  г/л) по сравнению с группой в целом. Элтромбопаг у таких пациентов следует применять только после тщательного рассмотрения предполагаемой пользы в сравнении с рисками. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов с такими характеристиками на предмет признаков и симптомов печеночной недостаточности. Следует обращаться к соответствующей краткой характеристике лекарственного препарата интерферон относительно критериев прекращения лечения. Необходимо прекратить применение элтромбопага, если противовирусная терапия прекращается по причине печеночной недостаточности.

#### *Тромботические/тромбоэмболические осложнения*

В контролируемых исследованиях у пациентов с тромбоцитопенией с ВГС, получающих терапию на основе интерферона (n=1439), 38 из 955 пациентов (4%), получавших лечение с применением элтромбопага, и 6 из 484 пациентов (1%) в группе плацебо испытывали тромбоэмболические явления (ТЭЯ). Сообщаемые тромботические/тромбоэмболические осложнения включали как венозные, так и артериальные явления. Большинство ТЭЯ не были тяжелыми и разрешались к концу исследования. Тромбоз воротной вены был наиболее частым ТЭЯ в обеих терапевтических группах (2% у пациентов, получавших лечение с применением элтромбопага, в сравнении с <1% в группе с плацебо). Не наблюдалось специфической временной взаимосвязи между началом лечения и явлением ТЭЯ. У пациентов с низкими уровнями альбумина ( $\leq 35$  г/л) или с показателем МТСЗП  $\geq 10$  имелся в два раза больший риск ТЭЯ, чем у лиц с более высокими уровнями альбумина; у лиц в возрасте  $\geq 60$  лет имелся в 2 раза больший риск ТЭЯ по сравнению с пациентами младшего возраста. Элтромбопаг следует применять таким пациентам только после тщательного рассмотрения предполагаемой пользы в сравнении с рисками. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов на предмет признаков и симптомов ТЭЯ.

Было выявлено, что риск ТЭЯ повышен у пациентов с хронической печеночной недостаточностью (ХПН), получавших лечение с применением 75 мг элтромбопага один раз в сутки в течение двух недель при подготовке к инвазивным процедурам. ТЭЯ (все системы воротной вены) испытывали шесть из 143 (4%) взрослых пациентов с ХПН, получающих элтромбопаг, и ТЭЯ испытывали два из 145 (1%) пациентов в группе плацебо (одно в системе воротной вены и одно инфаркт миокарда). Пять из 6 пациентов, получавших лечение с применением элтромбопага, испытывали тромботическое осложнение на уровне количества тромбоцитов  $>200\ 000$ /мкл и в течение 30 дней после последней дозы элтромбопага. Элтромбопаг не предназначен для лечения пациентов с

тромбоцитопенией с хронической печеночной недостаточностью при подготовке к инвазивным процедурам.

В клинических исследованиях с элтромбопагом при ИТП тромбоэмболические явления наблюдались при низких и нормальных количествах тромбоцитов. Необходимо проявлять осторожность в случае применения элтромбопага у пациентов с известными факторами риска тромбоэмболии, включая наследственные (например, фактор V Лейдена) или приобретенными факторами риска (например, дефицит антитромбина III (АТIII), антифосфолипидный синдром), у пациентов пожилого возраста; пациентов, обездвиженных в течение продолжительного периода времени, при злокачественных новообразованиях, при применении средств контрацепции и гормонозаместительной терапии, хирургическом вмешательстве/травме, ожирении и курении. Количество тромбоцитов необходимо тщательно контролировать и рассматривать уменьшение дозы или прекращение лечения с применением элтромбопага, если количество тромбоцитов превышает заданные уровни (смотрите раздел 4.2). У пациентов с риском тромбоэмболических явлений (ТЭЯ) любой этиологии необходимо рассматривать соотношение риск-польза.

В клиническом исследовании рефрактерной ТАА не было выявлено ни одного случая развития ТЭЯ, однако, в этой популяции пациентов риск развития ТЭЯ нельзя полностью исключать, поскольку в исследовании приняли участие небольшое количество пациентов. Так как для пациентов с ТАА максимальная допустимая доза достаточно высока (150 мг/день) и из-за характера реакции, в этой группе пациентов можно ожидать развитие ТЭЯ.

Не следует применять элтромбопаг пациентам с ИТП с нарушением функции печени (балл тяжести согласно классификации по шкале Чайлд-Пью  $\geq 5$ ), за исключением случаев, когда предполагаемая польза превосходит идентифицированный риск тромбоза воротной вены. В случае, когда лечение считается уместным, необходимо проявлять осторожность при применении элтромбопага у пациентов с печеночной недостаточностью (смотрите разделы 4.2 и 4.8).

#### *Кровотечение после прекращения применения элтромбопага*

Вероятно, что после прекращения лечения с применением элтромбопага, тромбоцитопения возникнет снова у пациентов с ИТП. После прекращения применения элтромбопага у большинства пациентов количество тромбоцитов возвращается к исходным уровням в течение 2 недель, что увеличивает риск кровотечения и в некоторых случаях может приводить к кровотечению. Этот риск увеличен, если лечение с применением элтромбопага прекращается при наличии антикоагулянтов или антитромбоцитарных средств. Рекомендуется, чтобы в случае прекращения лечения с применением элтромбопага, лечение ИТП возобновлялось в соответствии с действующим руководством по лечению. Дополнительное консервативное лечение может включать отмену терапии с применением антикоагулянта и/или антитромбоцитарного средства, ингибирование антикоагуляции или поддержание тромбоцитов. Необходимо контролировать количество тромбоцитов каждую неделю в течение 4 недель после прекращения применения элтромбопага.

В клинических исследованиях ВГС более высокая частота случаев желудочно-кишечного кровотечения, включая тяжелые случаи и случаи с летальным исходом, сообщалась после прекращения применения пегинтерферона, рибавирина и элтромбопага. После прекращения терапии необходимо контролировать состояние пациентов на предмет любых признаков или симптомов желудочно-кишечного кровотечения.

#### *Формирование ретикулина костного мозга и риск фиброза костного мозга*

Элтромбопаг может увеличивать риск развития или прогрессирования ретикулиновых волокон в костном мозге. Важность таких полученных данных, как и в случае с другими агонистами рецептора тромбопоэтина (ТРО-R), еще не была установлена.

До начала применения элтромбопага необходимо тщательно исследовать мазок периферической крови, чтобы установить морфологические нарушения в клетке на исходном уровне. После установления стабильной дозы элтромбопага необходимо каждый месяц выполнять общий анализ крови (ОАК) с подсчетом лейкоцитов (белых кровяных телец). Если наблюдаются незрелые или диспластические клетки, необходимо исследовать мазки периферической крови на предмет новых морфологических нарушений или ухудшения (например, каплеобразные и содержащие ядра эритроциты, незрелые лейкоциты) или цитопений. Если у пациента развиваются новые морфологические нарушения или ухудшение или цитопении, лечение с применением элтромбопага должно быть прекращено, и должен быть рассмотрен вопрос биопсии костного мозга, включая окрашивание на фиброз.

#### *Прогрессирование имеющегося миелодиспластического синдрома (МДС)*

Теоретически существует опасение, что агонисты рецептора тромбопоэтина (ТРО-R) могут стимулировать развитие существующих злокачественных заболеваний системы крови, таких как МДС. Агонисты рецептора ТРО-R являются факторами роста, которые приводят к распространению тромбопоэтических клеток-предшественников, дифференциации и выработке тромбоцитов. ТРО-R, в основном, экспрессируется на поверхности клеток миелоидного происхождения. Относительно агонистов ТРО-R имеется опасение, что они могут стимулировать прогрессирование имеющихся гемопоэтических злокачественных новообразований, таких как МДС.

В клинических исследованиях с агонистом ТРО-R у пациентов с МДС наблюдались случаи кратковременного повышения количества бластных клеток, и сообщались случаи прогрессирования МДС до острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).

Диагноз ИТП или ТАА у взрослых пациентов и пациентов пожилого возраста должен подтверждаться путем исключения других клинических факторов, проявляющихся при тромбоцитопении, в частности, должен быть исключен диагноз МДС. В течение заболевания и лечения необходимо рассмотреть вопрос выполнения пунктата костного мозга и биопсии, особенно у пациентов в возрасте старше 60 лет, с системными симптомами или признаками нарушения, такими как повышенное число периферических бластных клеток.

Эффективность и безопасность Револейда при лечении тромбоцитопении, вызванной МДС, не устанавливались. Револейд не должен применяться вне клинических исследований для лечения тромбоцитопении, вызванной МДС.

#### *Цитогенетические нарушения и прогрессирование до МДС/ОМЛ у пациентов с ТАА*

Как известно, цитогенетические нарушения возникают у пациентов с ТАА. Неизвестно, увеличивает ли элтромбопаг риск цитогенетических нарушений у пациентов с ТАА. В клинических исследованиях рефрактерной ТАА фазы II с применением элтромбопага в начальной дозе 50 мг/день (увеличивается каждые 2 недели до максимальной дозы 150 мг/день) (ELT112523), частота возникновения новых цитогенетических нарушений наблюдалась у 17,1% пациентов [7/41 (где у 4 из них имелись изменения в 7 хромосоме)]. Медиана времени в течение периода исследования до цитогенетического нарушения составляла 2,9 месяца.

Во II фазе клинического исследования рефрактерной ТАА с элтромбопагом в дозе 150 мг/день (в зависимости от национальности и возраста пациента) (ELT116826) наблюдалось возникновение новых цитогенетических аномалий у 22,6% взрослых пациентов [7/31 (где у 3 из них были изменения в 7 хромосоме)]. Все 7 пациентов имели нормальные цитогенетические анализы на момент включения в исследование. У шести пациентов цитогенетическая аномалия была обнаружена на 3-м месяце терапии элтромбопагом, у одного пациента - на 6-м месяце.

В клинических исследованиях с применением элтромбопага при ТАА у 4% пациентов (5/133) был диагностирован МДС. Медиана времени до диагноза составляла 3 месяца с начала лечения с применением элтромбопага.

У пациентов с ТАА, трудно поддающихся лечению или получающих интенсивное предварительное лечение с применением иммуносупрессивной терапии, до начала лечения с применением элтромбопага рекомендуется исследование костного мозга с аспирациями для цитогенетики через 3 месяца лечения и через 6 месяцев в последующем. Если выявляются новые цитогенетические нарушения, необходимо оценить целесообразность продолжения применения элтромбопага.

#### *Изменения глаз*

В исследованиях токсичности с применением элтромбопага у грызунов наблюдались случаи катаракты (смотрите раздел 5.3). В контролируемых исследованиях у пациентов с тромбоцитопенией с ВГС, получающих терапию с применением интерферона (n=1439), сообщались случаи прогрессирования ранее существующей на исходном уровне катаракты (катаракт) или случаи катаракты у 8% в группе элтромбопага и у 5% в группе плацебо. Кровоизлияния в сетчатку, в основном степени 1 или 2, сообщались у пациентов с ВГС, получающих интерферон, рибавирин и элтромбопаг (2% в группе элтромбопага и 2% в группе плацебо). Кровоизлияния возникали на поверхности сетчатки (преретинальное), под сетчаткой (субретинальное) или в тканях сетчатки. Рекомендуется обычный офтальмологический контроль пациентов.

#### *Удлинение интервала QT/QTc*

Исследование QTc с участием здоровых добровольцев, получавших дозу элтромбопага 150 мг в сутки, не показало клинически значимого воздействия на реполяризацию сердца. Удлинение интервала QTc сообщалось в клинических исследованиях у пациентов с ИТП и пациентов с тромбоцитопенией с ВГС. Клиническая значимость таких явлений удлинения интервала QTc неизвестна.

#### *Потеря ответа на лечение элтромбопагом*

Потеря ответа или неспособность сохранять ответ тромбоцитов при лечении с применением элтромбопага в пределах рекомендуемого диапазона доз должны заставить искать причинные факторы, включая повышение ретикулина костного мозга.

#### *Дети и подростки*

Вышеизложенные предостережения и меры предосторожности для ИТП также применяются к группе детей и подростков.

#### *Вмешательство в лабораторные испытания*

Элтромбопаг ярко окрашенный и поэтому может помешать некоторым лабораторным испытаниям. Сообщалось о обесцвечивании сыворотки и вмешательстве в общее тестирование билирубина и креатинина у пациентов, принимавших Револейд. Если результаты лабораторных исследований и клинические наблюдения несовместимы, повторное тестирование с использованием другого метода может помочь в определении действительности результата.

## **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

### *Воздействие элтромбопага на другие лекарственные препараты*

#### *Ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы)*

Применение элтромбопага 75 мг один раз в сутки в течение 5 дней с однократной дозой ОАТР1В1 10 мг и субстратом БРРМЖ розувастатином у 39 здоровых взрослых добровольцев увеличивало  $C_{\text{макс}}$  розувастатина в плазме 103% (90% доверительный интервал [ДИ]: 82%, 126%) и площадь под кривой концентрация-время ППК<sub>0-∞</sub> 55% (90% ДИ: 42%, 69%). Кроме того, предполагаются взаимодействия с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин и симвастатин. В случае сопутствующего применения с элтромбопагом необходимо рассмотреть уменьшенную дозу статинов, и должен осуществляться тщательный мониторинг на предмет нежелательных реакций (смотрите раздел 5.2).

#### *Субстраты ОАТР1В1 и БРРМЖ*



Сопутствующее применение элтромбопага и ОАТР1В1 (например, метотрексата) и субстратов БРРМЖ (например, топотекана и метотрексата) должно осуществляться с осторожностью (смотрите раздел 5.2).

#### *Субстраты цитохрома P450*

В исследованиях, использующих микросомы печени человека, элтромбопаг (до 100 мкМ) не показал ингибирования CYP450 ферментов 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 и 4A9/11 *in vitro* и являлся ингибитором CYP2C8 и CYP2C9, что измерялось с помощью паклитаксела и диклофенака в качестве маркерных субстратов. Применение элтромбопага 75 мг один раз в сутки в течение 7 дней у 24 здоровых мужчин добровольцев не ингибировало и не индуцировало метаболизм маркерных субстратов для 1A2 (кофеин), 2C19 (омепразол), 2C9 (флурбипрофен) или 3A4 (мидазолам) у человека. Не предполагается клинически значимых взаимодействий в случае сопутствующего применения элтромбопага и субстратов CYP450 (смотрите раздел 5.2).

#### *Ингибиторы протеазы ВГС*

Корректировка дозы не требуется, если элтромбопаг применяется одновременно либо с теллапревиром, либо с боцепревиром. Сопутствующее применение однократной дозы элтромбопага 200 мг с теллапревиром 750 мг каждые 8 часов не изменяет экспозицию теллапревира в плазме.

Сопутствующее применение однократной дозы элтромбопага 200 мг с боцепревиром 800 мг каждые 8 часов не изменяло ППК<sub>(0-T)</sub> боцепревира в плазме, но увеличивало C<sub>макс.</sub> на 20% и снижало C<sub>мин.</sub> на 32%. Клиническая значимость снижения C<sub>мин.</sub> не устанавливалась, рекомендуется повышенный клинический и лабораторный мониторинг в отношении ВГС супрессии.

#### Воздействие других лекарственных препаратов на элтромбопаг

##### *Циклоспорин*

Снижение экспозиции элтромбопага наблюдалось при сопутствующем применении 200 мг и 600 мг циклоспорина (ингибитора БРРМЖ)). При совместном введении 200 мг циклоспорина было отмечено снижение C<sub>макс</sub> и AUC<sub>inf</sub> элтромбопага на 25% и 18% соответственно. При совместном введении 600 мг циклоспорина было отмечено снижение C<sub>макс</sub> и AUC<sub>inf</sub> элтромбопага на 39% и 24% соответственно. Корректировка дозы элтромбопага во время лечения разрешается на основании количества тромбоцитов пациента (смотрите раздел 4.2). Необходимо контролировать количество тромбоцитов по крайней мере каждую неделю в течение 2–3 недель в случае сопутствующего применения элтромбопага с циклоспорином. На основании этих подсчетов количества тромбоцитов может потребоваться увеличить дозу элтромбопага.

##### *Поливалентные катионы (образование хелатов)*

Элтромбопаг образует хелатные соединения с поливалентными катионами, такими как железо, кальций, магний, алюминий, селен и цинк. Применение однократной дозы элтромбопага 75 мг с антацидным средством, содержащим поливалентный катион (1524 мг гидроксида алюминия и 1425 мг карбоната магния), снижало ППК<sub>0-∞</sub> элтромбопага в плазме на 70% (90% ДИ: 64%, 76%) и C<sub>макс.</sub> на 70% (90% ДИ: 62%, 76%). Элтромбопаг необходимо принимать по крайней мере за два часа до или через четыре часа после любых препаратов, таких как антацидные средства, молочные продукты или минеральные добавки, содержащие поливалентные катионы, чтобы избежать значительного снижения абсорбции элтромбопага по причине образования хелатов (смотрите разделы 4.2 и 5.2).

##### *Лопинавир/ритонавир*

Сопутствующее применение элтромбопага с лопинавиром/ритонавиром (ЛПВ/РТВ) может вызывать снижение концентрации элтромбопага. Исследование с участием 40 здоровых добровольцев показало, что сопутствующее применение однократной дозы элтромбопага 100 мг с повторной дозой ЛПВ/РТВ 400/100 мг два раза в сутки приводило к снижению ППК<sub>inf</sub> элтромбопага на 17% (90% ДИ: 6,6%; 26,6%). Таким образом,

необходимо проявлять осторожность в случае сопутствующего применения элтромбопага с ЛПВ/РТВ. Необходимо тщательно контролировать количество тромбоцитов для того, чтобы обеспечить соответствующее лечение дозой элтромбопага, когда инициируется или прекращается терапия с применением лопинавира/ритонавира.

#### *Ингибиторы и индукторы CYP1A2 и CYP2C8*

Элтромбопаг метаболизируется многими путями, включая CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 и UGT1A3 (смотрите раздел 5.2). Маловероятно, что лекарственные препараты, которые ингибируют или индуцируют один фермент, в значительной степени повлияют на концентрации элтромбопага в плазме; в свою очередь лекарственные препараты, которые ингибируют или индуцируют много ферментов, обладают потенциалом увеличивать (например, флувоксамин) или снижать (например, рифампицин) концентрации элтромбопага.

#### *Ингибиторы протеаза ВГС*

Результаты исследования фармакокинетического (ФК) взаимодействия препарат-препарат показывают, что сопутствующее применение повторных доз боцепревира 800 мг каждые 8 часов или телапревира 750 мг каждые 8 часов с однократной дозой элтромбопага 200 мг не изменяли экспозицию элтромбопага в плазме в клинически значимой степени.

#### *Лекарственные препараты для лечения ИТП*

В клинических исследованиях лекарственные препараты, используемые для лечения ИТП, в комбинации с элтромбопагом включали кортикостероиды, даназол и/или азатиоприн, внутривенный иммуноглобулин и антирезусный иммуноглобулин. Необходимо контролировать количество тромбоцитов в случае комбинации элтромбопага с другими лекарственными препаратами для лечения ИТП для того, чтобы избежать количества тромбоцитов на уровне, за пределами рекомендованного диапазона (смотрите раздел 4.2).

#### *Взаимодействие с пищей*

Прием элтромбопага в виде таблетки или порошка для приготовления пероральной суспензии вместе с пищей с высоким содержанием кальция (например, пища, в состав которой входят молочные продукты) значительно снижало ППК<sub>0-∞</sub> элтромбопага в плазме и C<sub>max</sub>. Напротив, прием элтромбопага за 2 часа до или через 4 часа после приема пищи с высоким содержанием кальция или прием элтромбопага вместе с пищей с низким содержанием кальция [ $<50$  мг кальция] не изменяло экспозицию элтромбопага в плазме крови в клинически значимой степени (см. раздел 4.2).

Прием разовой дозы (50 мг) элтромбопага в форме таблетки вместе с обычным высококалорийным завтраком с высоким содержанием жиров, включающим в себя молочные продукты, приводило к снижению среднего значения ППК<sub>0-v</sub> в плазме крови на 59% и средней C<sub>max</sub> на 65%.

Прием разовой дозы (25 мг) элтромбопага в виде порошка для приготовления пероральной суспензии вместе с пищей с высоким содержанием кальция, умеренной жирности и умеренной калорийности приводило к снижению среднего значения ППК<sub>0-v</sub> в плазме крови на 75% и средней C<sub>max</sub> на 79%. Это воздействие ослаблялось, когда прием разовой дозы (25 мг) порошка элтромбопага для приготовления пероральной суспензии осуществлялся за 2 часа до приема пищи с высоким содержанием кальция (среднее значение ППК<sub>0-v</sub> снижалось на 20%, а средняя C<sub>max</sub> - на 14%).

Пища с низким содержанием кальция ( $<50$  мг кальция), включая фрукты, постную ветчину, говядину и небогащенный (без добавления кальция, магния или железа) фруктовый сок, небогащенное соевое молоко и небогащенные злаки, не оказала существенного влияния на экспозицию элтромбопага в плазме крови независимо от калорийности и жирности пищи (см. разделы 4.2 и 4.5).

## **4.6 Фертильность, беременность и лактация**

### *Беременность*

Данные применения элтромбопага у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Исследования у животных показали токсическое действие на репродуктивную систему (смотрите раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен.

Не рекомендуется применять револейд во время беременности.

### *Женщины детородного возраста/контрацепция у мужчин и женщин*

Не рекомендуется применять револейд женщинам детородного возраста, не использующим средства контрацепции.

### *Период кормления грудью*

Неизвестно, выделяется ли элтромбопаг/метаболиты в человеческом молоке. Исследования у животных показали, что возможно, что элтромбопаг выделяется в молоке (смотрите раздел 5.3), таким образом, нельзя исключать риск для грудных детей. Необходимо принимать решение относительно того, прекращать ли грудное вскармливание или продолжать/воздержаться от терапии с применением револейда, с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

### *Репродуктивная функция*

У самцов и самок крыс не оказывалось воздействия на репродуктивную функцию при экспозициях, которые были сопоставимы с экспозициями у человека. Тем не менее нельзя исключать риск для человека (смотрите раздел 5.3).

## **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

Элтромбопаг оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и использовать механизмы. Необходимо учитывать клинический статус пациента и профиль нежелательных реакций элтромбопага, включая головокружение и отсутствие концентрации внимания, при рассмотрении способности пациента выполнять задачи, которые требуют критической оценки, моторных и когнитивных навыков.

## **4.8 Нежелательные реакции**

### *Иммунная тромбоцитопения у взрослых и детей*

Безопасность препарата Револейд была оценена в ходе объединенных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований TRA100773A и B, TRA102537 (RAISE) и TRA113765, в которых 403 пациента принимали Револейд, а 179 - плацебо, в дополнение к данным, полученным в ходе завершенных открытых исследований TRA108057, TRA105325 (EXTEND) и TRA112940. Пациенты получали исследуемый препарат в течение 8 лет (в исследовании EXTEND). Наиболее важными серьезными нежелательными реакциями являлись гепатотоксичность и тромботические/тромбоэмболические явления. Наиболее часто отмечаемые нежелательные реакции, возникающие по крайней мере у 10% пациентов, включали: тошноту, диарею и повышение уровня аланинаминотрансферазы.

Безопасность препарата Револейд у детей (в возрасте от 1 года до 17 лет), ранее получавших лечение от ИТП, была продемонстрирована в двух исследованиях. PETIT2 (TRA115450) было двойным слепым открытым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, состоящим из двух частей. Пациенты были рандомизированы 2:1; они получали препарат Револейд (n=63) или плацебо (n=29) в течение 13 недель. PETIT (TRA108062) было когортным открытым двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, состоящим из 3 частей. Пациенты были рандомизированы 2:1; они получали препарат Револейд (n=44) или плацебо (n=21) в течение 7 недель. Профиль нежелательных реакций был сопоставим с наблюдаемым у взрослых, с некоторыми дополнительными нежелательными реакциями, отмеченными значком ♦ в таблице ниже. Наиболее частыми нежелательными реакциями

у детей с ИТП в возрасте от 1 года и старше ( $\geq 3\%$  и больше, чем плацебо) были инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, кашель, лихорадка, боль в животе, орофарингеальная боль, зубная боль, и ринорея.

#### *Тромбоцитопения с ВГС у взрослых пациентов*

ENABLE 1 (TPL103922 n=716) и ENABLE 2 (TPL108390 n=805) были рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми многоцентровыми исследованиями эффективности и безопасности препарата Револейд у пациентов с тромбоцитопенией и с ВГС-инфекцией, у которых было право начать противовирусную терапию. В исследованиях ВГС-инфекции выборка для оценки безопасности состояла из всех рандомизированных пациентов, которые получали препарат в ходе 2 части двойного слепого исследования ENABLE 1 (препарат Револейд получали n=450 пациентов, а плацебо - n=232 пациента) и ENABLE 2 (препарат Револейд получали n=506 пациентов, а плацебо - n=253 пациента). Пациенты были проанализированы в соответствии с лечением, которое они получали (общая выборка для оценки безопасности в ходе двойного слепого исследования составила: препарат Револейд получали n=955 пациентов, а плацебо - n=484 пациента). Наиболее часто определяемыми серьезными нежелательными реакциями являлись гепатотоксичность и тромботические/тромбоэмболические явления. Наиболее частые нежелательные явления, возникающие по крайней мере у 10% пациентов, включали: головную боль, анемию, снижение аппетита, кашель, тошноту, диарею, гипербилирубинемия, алопецию, зуд, миалгию, лихорадку, утомляемость, гриппоподобное заболевание, астению, озноб и периферические отеки.

#### *Тяжелая апластическая анемия у взрослых пациентов*

Безопасность элтромбопага при тяжелой апластической анемии оценивалась в несравнительном, открытом исследовании (N=43), в котором 11 пациентов (26%) получали лечение в течение периода >6 месяцев и 7 пациентов (21%) получали лечение в течение периода >1 года. Наиболее важными серьезными нежелательными реакциями являлись фебрильная нейтропения и сепсис/инфекция. Наиболее часто отмечаемые нежелательные реакции, возникающие по крайней мере у 10% пациентов, включали: головную боль, головокружение, кашель, орофарингеальную боль, тошноту, диарею, боль в животе, повышение уровня трансаминаз, артралгию, боль в конечностях, утомляемость, и лихорадку.

#### *Список нежелательных реакций*

Нежелательные реакции в исследованиях с участием взрослых пациентов с ИТП (N=763), исследования у детей с ИТП (N=171), исследования ВГС (N=1520), исследования ТАА (N=43) и постмаркетинговые сообщения перечислены ниже в соответствии с классами системы органов медицинского словаря регуляторной деятельности MedDRA и по частоте возникновения. В каждом классе системы органов нежелательные реакции на лекарства ранжируются по частоте, причем наиболее частые реакции выносятся первыми. Соответствующая частотная категория для каждой нежелательной лекарственной реакции определена следующим порядком (CIOMS III): очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

### **Исследуемая группа с ИТП**

<b>Класс системы органов</b>	<b>Частота</b>	<b>Нежелательная реакция</b>
Инфекционные и паразитарные заболевания	Очень часто	Назофарингит <sup>♦</sup> , инфекции верхних дыхательных путей <sup>♦</sup>
	Часто	Фарингит, грипп, герпес ротовой полости, пневмония, синусит, тонзиллит, инфекции дыхательных путей, гингивит

	Нечасто	Инфекции кожи
Доброкачественные, злокачественные и неустановленные новообразования (включая кисты и полипы)	Нечасто	Рак ректосигмоидного отдела кишечника
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Анемия, эозинофилия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, снижение уровня гемоглобина, снижение уровня лейкоцитов
	Нечасто	Анизоцитоз, гемолитическая анемия, миелоцитоз, повышение уровня палочкоядерных нейтрофилов, наличие миелоцитов, повышение уровня тромбоцитов, повышение уровня гемоглобина
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Повышенная чувствительность
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Гипокалиемия, снижение аппетита, повышение уровня мочевой кислоты в крови
	Нечасто	Анорексия, подагра, гипокальциемия
Нарушения психики	Часто	Нарушение сна, депрессия
	Нечасто	Апатия, изменение настроения, плаксивость
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Парестезия, гипестезия, сонливость, мигрень
	Нечасто	Тремор, нарушение равновесия, расстройство чувствительности, гемипарез, мигрень с аурой, периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, нарушение речи, токсическая нейропатия, сосудистая головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Сухость глаз, размытость зрения, боль в глазу, снижение остроты зрения
	Нечасто	Помутнение хрусталика, астигматизм, кортикальная катаракта, повышенное слезотечение, кровоизлияние в сетчатку, ретиальная пигментная эпителиопатия, нарушение зрения, отклонение от нормы результатов проверки остроты зрения, блефарит, сухой кератоконъюнктивит
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Часто	Боль в ухе, вертиго
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Тахикардия, острый инфаркт миокарда, заболевания сердечно-сосудистой системы, цианоз, синусовая тахикардия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Тромбоз глубоких вен, гематома, приливы жара к лицу и верхней половине тела
	Нечасто	Эмболия, тромбоз поверхностных вен, гиперемия

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Кашель♦
	Часто	Орофарингеальная боль, ринорея♦
	Нечасто	Эмболия легочной артерии, инфаркт легкого, дискомфорт в носу, образование пузырей в ротовой части глотки, заболевания носовых пазух, синдром апноэ во время сна
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота, диарея♦
	Часто	Язвенный стоматит, зубная боль♦, рвота, боль в животе♦, кровотечение изо рта, метеоризм * Очень часто у детей с ИТП
	Нечасто	Сухость во рту, глоссодиния, чувствительность в области живота, изменение цвета кала, пищевое отравление, учащенная дефекация, рвота кровью, дискомфорт в полости рта
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Повышение уровня аланинаминотрансферазы†
	Часто	Повышение уровня аспартатаминотрансферазы †, гипербилирубинемия, нарушение функции печени
	Нечасто	Холестаз, очаговое поражение печени, гепатит, лекарственное поражение печени
Нарушение со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто	Сыпь, алопеция, усиленное потоотделение, генерализованный зуд, петехиальные кровоизлияния
	Нечасто	Крапивница, дерматоз, холодный пот, эритема, меланоз, нарушение пигментации, изменение цвета кожи, шелушение кожи
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Миалгия, мышечные спазмы, скелетно-мышечные боли, боль в костях, боль в позвоночнике
	Нечасто	Мышечная слабость
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Протеинурия, повышение уровня креатинина в крови, тромботическая микроангиопатия с почечной недостаточностью†
	Нечасто	Почечная недостаточность, лейкоцитурия, волчаночный нефрит, никтурия, повышение уровня мочевины в крови, увеличение отношения белок-креатинин в моче
Нарушения со стороны половых органов и молочной	Часто	Меноррагия

железы		
Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата	Часто	Лихорадка*, боль в грудной клетке, астения *Очень часто у детей с ИТП
	Нечасто	Чувство жара, кровотечение в месте прокола сосуда, ощущение тревоги, воспаление ран, чувство общего недомогания, ощущение инородного тела
Изменения в лабораторных показателях	Часто	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови
	Нечасто	Повышение уровня альбумина в крови, повышение общего белка в крови, снижение альбумина в крови, снижение рН мочи
Травмы, отравления и осложнения процедур	Нечасто	Солнечный ожог

\* Дополнительные нежелательные реакции наблюдались в исследованиях у детей (в возраст от 1 года до 17 лет).

† Увеличение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы может происходить одновременно, хотя и с меньшей частотой.

‡ Групповой термин с терминами предпочтительного употребления: острая почечная недостаточность и почечная недостаточность.

### Исследуемая группа с ВГС (в комбинации с противовирусной терапией с применением интерферона и рибавирина)

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Инфекционные и паразитарные заболевания	Часто	Инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, назофарингит, грипп, герпес ротовой полости
	Нечасто	Гастроэнтерит, фарингит
Доброкачественные, злокачественные и неустановленные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто	Злокачественное новообразование печени
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Анемия
	Часто	Лимфопения
	Нечасто	Гемолитическая анемия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	Снижение аппетита
	Часто	Гипергликемия, чрезмерная потеря массы тела
Нарушения психики	Часто	Депрессия, чувство тревоги, нарушение сна
	Нечасто	Спутанное состояние, возбуждение
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение, нарушение внимания, извращение вкуса, печеночная энцефалопатия, заторможенность, нарушение памяти, парестезия

Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Катаракта, скопление экссудата под сетчаткой, сухость глаз, желтушность склер, кровоизлияние в сетчатку
	Часто	Вертиго
Нарушения со стороны сердца	Часто	Учащенное сердцебиение
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Кашель
	Часто	Одышка, орофарингеальная боль, одышка при физической нагрузке, влажный кашель
Нарушения со стороны органов желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота, диарея
	Часто	Рвота, асцит, боль в животе, боль в верхних отделах живота, диспепсия, сухость во рту, запор, вздутие живота, зубная боль, стоматит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, чувство дискомфорта в животе, варикозное расширение вен пищевода
	Нечасто	Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, гастрит, афтозный стоматит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Гипербилирубинемия, желтуха, лекарственное поражение печени
	Нечасто	Тромбоз воротной вены, печеночная недостаточность
Нарушение со стороны кожи и подкожной клетчатки	Очень часто	Зуд
	Часто	Сыпь, сухость кожи, экзема, зудящая сыпь, эритема, повышенное потоотделение, генерализованный зуд, алопеция
	Нечасто	Повреждение кожи, изменение цвета кожи, гиперпигментация кожи, ночная потливость
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Очень часто	Миалгия
	Часто	Артралгия, мышечные спазмы, боль в позвоночнике, боль в конечностях, скелетно-мышечная боль, боль в костях
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Тромботическая микроангиопатия с почечной недостаточностью*, дизурия
Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата	Очень часто	Лихорадка, повышенная утомляемость, гриппоподобное заболевание, астения, озноб
	Часто	Раздражительность, боль, чувство общего недомогания, реакция в месте введения препарата, экстракардиальная боль в груди, отечность, периферические отеки
	Нечасто	Зуд в месте инъекции, сыпь в области инъекции, дискомфорт в области грудной клетки
Изменения лабораторных показателей	Часто	Повышение уровня билирубина в крови, снижение массы тела, снижение уровня лейкоцитов в крови, снижение уровня гемоглобина, снижение уровня нейтрофилов в крови, повышение международного нормализованного отношения (МНО), удлинение



		активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), повышение уровня глюкозы в крови, снижение уровня альбумина в крови
	Нечасто	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме

† Групповой термин с терминами предпочтительного употребления: олигурия, почечная недостаточность и нарушение функции почек

### Исследуемая группа с ТАА

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Нейтропения, инфаркт селезенки
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Перенасыщение железом, снижение аппетита, гипогликемия, повышение аппетита
Нарушения со стороны психики	Часто	Чувство тревоги, депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль, головокружение
	Часто	Синкопе
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Сухость глаз, катаракта, желтушность склер, размытое зрение, снижение остроты зрения, плавающие помутнения в стекловидном теле
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Кашель, орофарингеальная боль, ринорея
	Часто	Кровотечение из носа
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея, тошнота, кровоточивость десен, боль в животе
	Часто	Образование пузырей на слизистой оболочке рта, боль в ротовой полости, рвота, чувство дискомфорта в животе, запор, вздутие живота, дисфагия, изменение цвета кала, опухание языка, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, метеоризм
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Повышение уровня трансаминаз
	Часто	Повышение уровня билирубина в крови (гипербилирубинемия), желтуха
	Неизвестно	Лекарственное поражение печени* * Сообщалось о случаях лекарственного поражения печени у пациентов с ИТП и ВГС
Нарушение со стороны кожи и подкожной клетчатки	Очень часто	Петехиальные кровоизлияния, сыпь, зуд, крапивница, повреждение кожи, макулезная сыпь
	Неизвестно	Изменение цвета кожи, гиперпигментация кожи
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы
	Часто	Боль в позвоночнике, миалгия, боль в костях

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Хроматурия
Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата	Очень часто	Усталость, лихорадка, озноб
	Часто	Астения, периферические отеки, чувство общего недомогания
Изменения лабораторных показателей	Часто	Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови

### Описание отдельных нежелательных реакций

#### *Тромботические/Тромбоэмболические явления (ТЭЯ)*

В 3 контролируемых и в 2 неконтролируемых клинических исследованиях у взрослых пациентов с хронической ИТП, получающих элтромбопаг (n=446), 17 пациентов испытывали общее число 19 ТЭЯ, которые включали (в порядке убывания возникновения) тромбоз глубоких вен (n=6), эмболию легких (n=6), острый инфаркт миокарда (n=2), ишемический инсульт (n=2), эмболию (n=1) (смотрите раздел 4.4).

В плацебо-контролируемом исследовании (n=288, выборка для оценки безопасности) после 2 недель лечения при подготовке к инвазивным процедурам 6 из 143 (4%) взрослых пациентов с хронической печеночной недостаточностью, получающих элтромбопаг, испытали 7 ТЭЯ со стороны системы воротной вены, и 2 пациента из 145 (1%) в группе плацебо испытали 3 ТЭЯ. Пять из 6 пациентов, получавших лечение с применением элтромбопага, испытали ТЭЯ при показателе количества тромбоцитов >200 000/мкл.

Не было выявлено особых факторов риска у тех пациентов, которые испытали ТЭЯ, за исключением показателя количества тромбоцитов  $\geq 200\ 000$ /мкл (смотрите раздел 4.4).

В контролируемых исследованиях у пациентов с тромбоцитопенией с ВГС (n=1439), 38 пациентов из 955 (4%), получавших лечение с применением элтромбопага, испытывали ТЭЯ, и 6 из 484 пациентов (1%) в группе плацебо испытывали ТЭЯ. Тромбоз воротной вены был самым распространенным ТЭЯ в обеих терапевтических группах (2% пациентов, получавших лечение с применением элтромбопага, в сравнении с <1% для группы с плацебо) (смотрите раздел 4.4). У пациентов с низкими уровнями альбумина ( $\leq 35$  г/л) или МТСЗП  $\geq 10$  существовал в два раза больший риск ТЭЯ, чем у лиц с более высокими уровнями альбумина; у лиц в возрасте  $\geq 60$  лет имелся в 2 раза больший риск ТЭЯ по сравнению с пациентами младшего возраста.

#### *Печеночная недостаточность (применение с интерфероном)*

Пациенты с хроническим ВГС с циррозом могут находиться в группе риска печеночной недостаточности, если получают терапию с применением интерферона альфа. В 2 контролируемых клинических исследованиях у пациентов с тромбоцитопенией с ВГС, печеночная недостаточность (асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозных вен, спонтанный бактериальный перитонит) чаще сообщалась в группе элтромбопага (11%), чем в группе плацебо (6%). У пациентов с низкими уровнями альбумина ( $\leq 35$  г/л) или показателем МТСЗП  $\geq 10$  на исходном уровне существовал в три раза больший риск печеночной недостаточности и повышенный риск нежелательного явления с летальным исходом по сравнению с лицами с менее прогрессирующим заболеванием печени. Элтромбопаг должен применяться у таких пациентов только после тщательного рассмотрения вопроса о предполагаемой пользе по сравнению с риском. Необходимо тщательно контролировать пациентов с такими характеристиками в отношении признаков и симптомов печеночной недостаточности (смотрите раздел 4.4).

#### *Гепатотоксичность*

В контролируемых клинических исследованиях хронической ИТП с элтромбопагом наблюдалось повышение уровня АЛТ, АСТ и билирубина в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Повышение уровня АЛТ, АСТ и билирубина было в основном умеренным (1-2 степень), обратимым и не сопровождалось клинически значимыми симптомами, которые указывали бы на нарушение функции печени. В 3-х плацебо-контролируемых исследованиях взрослых пациентов с хронической ИТП, у 1 пациента в группе, принимающих плацебо, и у 1 пациента в группе, принимающих элтромбопаг, зарегистрирована 4 степень отклонения от нормы печеночных проб. В двух плацебо-контролируемых исследованиях у детей (в возрасте от 1 до 17 лет) с хронической ИТП, уровень АЛТ  $\geq 3$  x ВПН (верхний предел нормы) был зарегистрирован в 4,7% и 0% случаев в группах пациентов, принимающих элтромбопаг и плацебо, соответственно.

В 2 контролируемых клинических исследованиях у пациентов с HCV, уровень АЛТ или АСТ  $\geq 3$  x ВПН был зарегистрирован в 34% и 38% случаев в группах пациентов, принимающих элтромбопаг и плацебо, соответственно. У большинства пациентов, получающих элтромбопаг в сочетании с терапией пегинтерфероном/рибавирином, наблюдается повышение уровня непрямого билирубина в крови. В целом, уровень общего билирубина  $\geq 1,5$  x ВПН был зарегистрирован в 76% и 50% случаев в группах пациентов, принимающих элтромбопаг и плацебо, соответственно.

В несравнительном исследовании II фазы лечения рефрактерной ТАА одним препаратом у 5% пациентов было зарегистрировано одновременное повышение уровня АЛТ или АСТ  $>3$  x ВПН и общего (непрямого) билирубина  $>1,5$  x ВПН. Уровень общего билирубина  $>1,5$  x ВПН наблюдался у 14% пациентов.

#### *Тромбоцитопения после прекращения лечения*

В 3 контролируемых клинических исследованиях ИТП кратковременные снижения количества тромбоцитов до уровней ниже исходного уровня наблюдались после прекращения лечения соответственно у 8% и у 8% в группах элтромбопага и плацебо (смотрите раздел 4.4).

#### *Повышенное содержание ретикулина в костном мозге*

В целом в программе ни у одного из пациентов не обнаруживалось клинически значимых нарушений костного мозга или клинических данных, которые могли бы указывать на нарушение функции костного мозга. У небольшого количества пациентов с ИТП лечение с применением элтромбопага было прекращено по причине ретикулина в костном мозге (смотрите раздел 4.4).

#### *Цитогенетические нарушения*

В клиническом исследовании рефрактерной ТАА II фазы с элтромбопагом в начальной дозе 50 мг/день (повышается каждые 2 недели до максимальной дозы 150 мг/день) (ELT112523) наблюдалось возникновение новых цитогенетических аномалий у 17,1% взрослых пациентов [7/41 (где у 4 из них были изменения в 7 хромосоме)]. Среднее время исследования цитогенетической аномалии составило 2,9 месяца.

Во II фазе клинического исследования рефрактерной ТАА с элтромбопагом в дозе 150 мг/день (в зависимости от национальности и возраста пациента) (ELT116826) наблюдалось возникновение новых цитогенетических аномалий у 22,6% взрослых пациентов [7/31 (где у 3 из них были изменения в 7 хромосоме)]. Все 7 пациентов имели нормальные цитогенетические анализы на момент включения в исследование. У шести пациентов цитогенетическая аномалия была обнаружена на 3-м месяце терапии элтромбопагом, у одного пациента - на 6-м месяце.

#### *Гематологические злокачественные опухоли*

В несравнительном открытом исследовании ТАА у трех (7%) пациентов после лечения с применением элтромбопага был поставлен диагноз миелодиспластического синдрома (МДС), в двух продолжающихся исследованиях (ELT116826 и ELT116643) у 1/28 (4%) и

1/62 (2%) пациентов был поставлен диагноз МДС или острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) в каждом исследовании.

#### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях в Республике Казахстан.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»

<http://www.ndda.kz>.

#### **4.9 Передозировка**

В случае передозировки количество тромбоцитов может чрезмерно увеличиться и привести к тромботическим/тромбоэмболическим осложнениям. В случае передозировки необходимо рассмотреть возможность перорального применения препарата, содержащего катионы металла, такого как препараты кальция, алюминия или магния, для образования хелатного соединения с элтромбопагом, и, таким образом, ограничить абсорбцию. Необходимо тщательно контролировать количество тромбоцитов. Лечение с применением элтромбопага необходимо начинать снова в соответствии с рекомендациями по дозировке и применению (смотрите раздел 4.2).

В клинических исследованиях имелось одно сообщение о передозировке, когда пациент принял 5000 мг элтромбопага. Сообщаемые нежелательные реакции включали легкую степень сыпи, кратковременную брадикардию, повышение АЛТ и АСТ и утомляемость. Печеночные ферменты, измеряемые в течение периода со дня 2 по день 18 после приема, достигали уровня, превышающего в 1,6 раза ВГН для АСТ, в 3,9 раза ВГН для АЛТ и в 2,4 раза ВГН для общего билирубина. Количество тромбоцитов составляло 672 000/мкл в день 18 после приема, и максимальное количество тромбоцитов составляло 929 000/мкл. Все явления разрешились после лечения без осложнений.

Поскольку элтромбопаг не выводится почками в значительной степени и в значительной степени связывается с белками плазмы, не предполагается, что гемодиализ является эффективным методом для усиления элиминации элтромбопага.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Антигеморрагические препараты. Витамин К и другие гемостатики. Гемостатики системные другие. Элтромбопаг.

Код АТХ В02ВХ05

#### *Механизм действия*

Тромбопоэтин (ТРО) — это основной цитокин, вовлеченный в процесс регуляции мегакариопоэза и выработке тромбоцитов, и эндогенный лиганд для рецептора тромбопоэтина ТРО-R. Элтромбопаг взаимодействует с трансмембранным доменом человеческого рецептора ТРО-R и инициирует каскад передачи сигнала, сходного, но не идентичного таковому для эндогенного тромбопоэтина (ТРО), включая индукцию пролиферации и дифференцировки из клеток-предшественников костного мозга.

#### *Клиническая эффективность и безопасность*

#### Исследования первичной (иммунной) тромбоцитопении (ИТП)

В двух рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых исследованиях фазы III, RAISE (TRA102537) и TRA100773B, и двух открытых исследованиях, REPEAT

(TRA108057) и EXTEND (TRA105325), оценивали безопасность и эффективность элтромбопага у взрослых пациентов, ранее получавших лечение при хронической ИТП. В целом элтромбопаг применялся 277 пациентами с ИТП по крайней мере в течение 6 месяцев и 202 пациентами по крайней мере в течение 1 года.

*Двойные-слепые плацебо-контролируемые исследования*

RAISE: 197 пациентов с ИТП были рандомизированы в соотношении 2:1, элтромбопаг (n=135) к плацебо (n=62), и рандомизация была стратифицирована с учетом статуса спленэктомии, применения лекарственных препаратов для ИТП на исходном уровне и количестве тромбоцитов на исходном уровне. Доза элтромбопага корректировалась в течение периода 6 месяцев лечения на основании количества тромбоцитов отдельного пациента. У всех пациентов лечение начиналось с применением дозы элтромбопага 50 мг. Со дня 29 до конца лечения от 15 до 28% пациентов, получавших лечение с применением элтромбопага, продолжали прием доз  $\leq 25$  мг, и от 29 до 53% пациентов получали 75 мг.

Вдобавок пациенты могли уменьшать сопутствующие лекарственные препараты для ИТП и получать резервную терапию в соответствии с местными стандартами медицинского обслуживания. Больше чем у половины пациентов в каждой терапевтической группе было  $\geq 3$  видов предварительного лечения ИТП, и у 36% была выполнена спленэктомия.

Среднее количество тромбоцитов на исходном уровне составляло 16 000/мкл в обеих терапевтических группах, и в группе элтромбопага сохранялся уровень выше 50 000/мкл во время всех визитов в процессе лечения, начиная со дня 15; напротив, в течение исследования среднее количество тромбоцитов в группе плацебо оставалось на уровне  $< 30$  000/мкл.

Ответ на терапию количества тромбоцитов в диапазоне 50 000–400 000/мкл при отсутствии резервной терапии достигался у значительно большего количества пациентов в группе, получающей лечение с применением элтромбопага в течение периода лечения 6 месяцев,  $p < 0,001$ . У пятидесяти четырех процентов пациентов, получавших лечение элтромбопагом, и у 13% пациентов, получавших плацебо, такой уровень ответа достигался через 6 недель лечения. Подобный ответ тромбоцитов на терапию сохранялся в течение исследования, при наличии 52% и 16% пациентов, имеющих ответ на терапию в конце 6 месяцев периода лечения.

**Таблица 4. Вторичные результаты эффективности в исследовании RAISE**

	Элтромбопаг N=135	Плацебо N=62
Основные вторичные конечные точки		
Число общих недель с количеством тромбоцитов на уровне $\geq 50$ 000–400 000/мкл, среднее значение (СО)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Пациенты с наличием $\geq 75\%$ оценки в заданных пределах (от 50 000 до 400 000/мкл), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -значение <sup>a</sup>	$< 0,001$	
Пациенты с кровотечением (степени 1–4 в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)) в любое время в течение 6 месяцев, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -значение <sup>a</sup>	0,012	
Пациенты с кровотечением (степени 2–4, согласно ВОЗ) в любое время в течение 6 месяцев, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -значение <sup>a</sup>	0,002	
Лица, которым необходима резервная терапия, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -значение <sup>a</sup>	0,001	

Пациенты, получающие лечение при ИТП на исходном уровне (n)	63	31
Пациенты, которые пытались сократить или прекратить исходную терапию, n (%) <sup>b</sup>	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -значение <sup>a</sup>	0,016	

a Регрессионная логистическая модель с учетом стратификационных переменных рандомизации.

b 21 из 63 (33%) пациентов, получавших лечение с применением элтромбопага, которые принимали лекарственный препарат при ИТП на исходном уровне, окончательно прекратили применение всех исходных лекарственных препаратов при ИТП.

На исходном уровне больше 70% пациентов с ИТП в каждой терапевтической группе сообщали соответственно о любом кровотечении (степени 1–4, согласно ВОЗ), и больше 20 % сообщали о клинически значимом кровотечении (степени 2–4, согласно ВОЗ). Процент пациентов, получавших лечение с применением элтромбопага, с любым кровотечением (степени 1–4) и клинически значимым кровотечением (степени 2–4), был снижен с процента на исходном уровне приблизительно на 50% со дня 15 до конца лечения в течение периода 6 месяцев лечения.

Исследование TRA100773B. Первичной конечной точкой эффективности являлся процент лиц, ответивших на лечение, определяемый как пациенты с ИТП, у которых имелось повышение количества тромбоцитов до уровня  $\geq 50\,000$ /мкл в день 43 от исходного уровня  $< 30\,000$ /мкл; пациенты, которые досрочно были выведены из исследования по причине количества тромбоцитов на уровне  $> 200\,000$ /мкл, рассматривались как лица, ответившие на лечение, лица, прекратившие лечение по любым другим причинам, рассматривались как лица с отсутствием клинического ответа, независимо от количества тромбоцитов. Всего было рандомизировано 114 пациентов, ранее получавших лечение при хронической ИТП, в соотношении 2:1 элтромбопаг (n=76) к плацебо (n=38).

**Таблица 5. Результаты эффективности в исследовании TRA100773B**

	Элтромбопаг N=74	Плацебо N=38
<b>Основные первичные конечные точки</b>		
Подлежащие анализу эффективности, n	73	37
Пациенты с количеством тромбоцитов на уровне $\geq 50\,000$ /мкл через 42 дня получения дозы (по сравнению с количеством на исходном уровне $< 30\,000$ /мкл), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -значение <sup>a</sup>	$< 0,001$	
<b>Основные вторичные конечные точки</b>		
Пациенты с оценкой кровотечения в день 43, n	51	30
Кровотечение (степени 1–4, согласно ВОЗ) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -значение <sup>a</sup>	0,029	

a Регрессионная логистическая модель с учетом стратификационных переменных рандомизации.

В обоих исследованиях RAISE и TRA100773B ответ на терапию элтромбопагом относительно плацебо был схожим, независимо от применения лекарственного препарата при ИТП, статуса спленэктомии и количества тромбоцитов на исходном уровне ( $\leq 15\,000$ /мкл,  $> 15\,000$ /мкл) при рандомизации.

В исследованиях RAISE и TRA100773B в подгруппе пациентов с ИТП с количеством тромбоцитов на исходном уровне  $\leq 15\,000$ /мкл среднее количество тромбоцитов не достигло заданного уровня ( $> 50\,000$ /мкл), несмотря на то, что в обоих исследованиях

43 % таких пациентов, получавших лечение с применением элтромбопага, ответили на терапию через 6 недель лечения. Вдобавок в исследовании RAISE 42% пациентов с количеством тромбоцитов на исходном уровне  $\leq 15\ 000$ /мкл, получавших лечение с применением элтромбопага, ответили на терапию в конце периода 6 месяцев лечения. От 42 до 60% пациентов, получавших лечение с применением элтромбопага в исследовании RAISE, получали 75 мг со дня 29 до конца лечения.

Открытое исследование повторных доз (3 цикла по 6 недель лечения, с последующими 4 неделями перерыва в лечении) показало, что эпизодическое применение многократных курсов элтромбопага не подтверждало отсутствие ответа на терапию.

Элтромбопаг применялся у 302 пациентов с ИТП в открытом расширенном исследовании EXTEND (TRA105325), 218 пациентов завершили 1 год, 180 завершили 2 года, 107 завершили 3 года, 75 завершили 4 года, 34 завершили 5 лет, и 18 завершили 6 лет исследования. Среднее количество тромбоцитов на исходном уровне до применения элтромбопага составляло 19 000/мкл. Среднее количество тромбоцитов в 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 год исследования составляло 85 000/мкл, 85 000/мкл, 105 000/мкл, 64 000/мкл, 75 000/мкл, 119 000/мкл и 76 000/мкл соответственно.

Клинические исследования по сравнению элтромбопага с другими видами лечения (например, спленэктомия) не проводились. До начала терапии необходимо рассмотреть безопасность длительного применения элтромбопага.

*Дети и подростки (возраст от 1 года до 17 лет)*

Безопасность и эффективность элтромбопага у детей изучалась в двух исследованиях. TRA115450 (PETIT2). Первичной конечной точкой являлся подтвержденный ответ, определяемый как процент пациентов, получающих элтромбопаг, по сравнению с плацебо, у которых достигается количество тромбоцитов на уровне  $\geq 50\ 000$ /мкл по крайней мере в течение 6 из 8 недель (при отсутствии резервной терапии), между неделями 5–12 во время двойного слепого рандомизированного периода. У пациентов имелся диагноз хронической ИТП по крайней мере в течение 1 года, и они трудно поддавались лечению или имели рецидивы как минимум при одной предыдущей терапии ИТП или не могли продолжать другие виды лечения ИТП по медицинским причинам и имели количество тромбоцитов на уровне  $< 30\ 000$ /мкл. Девяносто два пациента были рандомизированы по трем возрастным группам (2:1) для применения элтромбопага (n=63) или плацебо (n=29). Дозу элтромбопага можно корректировать на основании количества тромбоцитов у каждого отдельного пациента.

В целом значительно больший процент пациентов, получавших элтромбопаг (40%), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (3%), достигли первичной конечной точки (отношение шансов: 18,0 [95% ДИ: 2,3; 140,9]  $p < 0,001$ ), что было схожим в трех возрастных группах (таблица 6).

**Таблица 6. Подтвержденная частота ответа тромбоцитов по возрастным группам у несовершеннолетних пациентов с хронической ИТП**

	Элтромбопаг n/N (%) [95% ДИ]	Плацебо n/N (%) [95% ДИ]
Группа 1 (возраст от 12 до 17 лет)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Группа 2 (возраст от 6 до 11 лет)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [нет данных]
Группа 3 (возраст от 1 года до 5 лет)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [нет данных]

Во время рандомизированного периода статистически меньшему количеству пациентов, получавших элтромбопаг, требовалась резервная терапия по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (19% [12/63] в сравнении с 24% [7/29],  $p=0,032$ ).

На исходном уровне 71% пациентов в группе элтромбопага и 69% в группе плацебо сообщали о любом кровотечении (степени 1–4, согласно ВОЗ). В неделю 12 процент пациентов, получавших элтромбопаг, сообщающих о любом кровотечении, был уменьшен на половину от процента исходного уровня (36%). Для сравнения, в неделю 12, 55% пациентов, получавших плацебо, сообщали о каком-либо кровотечении.

Пациентам разрешалось сокращать или прекращать исходную ИТП терапию только во время открытой фазы исследования, и 53% (8/15) пациентов смогли сократить ( $n=1$ ) или прекратить ( $n=7$ ) исходную ИТП терапию, в основном, кортикостероиды, без необходимости применения резервной терапии.

*TRAI08062 (PETIT)*. Первичной конечной точкой являлся процент пациентов, у которых количество тромбоцитов достигало уровня  $\geq 50\ 000$ /мкл по крайней мере один раз между неделями 1 и 6 рандомизированного периода. Пациенты плохо поддавались лечению или имели рецидивы по крайней мере при одной предыдущей ИТП терапии, с наличием количества тромбоцитов на уровне  $< 30\ 000$ /мкл ( $n=67$ ). Во время рандомизированного периода исследования пациенты были рандомизированы в три возрастных группы (2:1) для получения элтромбопага ( $n=45$ ) или плацебо ( $n=22$ ). Дозу элтромбопага можно было корректировать на основании количества тромбоцитов каждого отдельного пациента.

В целом значительно больший процент пациентов, получавших элтромбопаг, (62%), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (32%), достигали первичной конечной точки (отношение шансов: 4,3 [95% ДИ: 1,4; 13,3],  $p=0,011$ ).

Подтвержденный ответ наблюдался у 50 % лиц, первыми ответивших на лечение, во время 20-й из 24 недель в исследовании PETIT 2 и 15 из 24 недель в исследовании PETIT.

*Исследования хронического гепатита С, ассоциированного с тромбоцитопенией*

Эффективность и безопасность элтромбопага для лечения тромбоцитопении у пациентов с ВГС оценивались в двух рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых исследованиях. В исследовании ENABLE 1 в качестве противовирусного лечения применялся пегинтерферон альфа-2а плюс рибавирин, а в исследовании ENABLE 2 применялся пегинтерферон альфа-2b плюс рибавирин. Пациенты не получали противовирусных препаратов прямого действия. В обоих исследованиях пациенты с количеством тромбоцитов на уровне  $< 75\ 000$ /мкл включались в исследование и стратифицировались по количеству тромбоцитов ( $< 50\ 000$ /мкл и от  $\geq 50\ 000$ /мкл до  $< 75\ 000$ /мкл), по РНК вируса гепатита С при скрининге ( $< 800\ 000$  МЕ/мл и  $\geq 800\ 000$  МЕ/мл) и по генотипу ВГС (генотип 2/3 и генотип 1/4/6).

В обоих исследованиях характеристики заболевания на исходном уровне были схожими и соответствовали таковым у группы пациентов с компенсированным связанным с циррозом ВГС. У большинства пациентов имелся генотип 1 ВГС (64%) и мостовидный фиброз/цирроз. Тридцать один процент пациентов получал предварительное лечение ВГС, в основном пегилированный интерферон плюс рибавирин. Среднее количество тромбоцитов на исходном уровне составляло 59 500/мкл в обеих терапевтических группах: 0,8%, 28% и 72% включенных в исследование пациентов имели количество тромбоцитов на уровне  $< 20\ 000$ /мкл,  $< 50\ 000$ /мкл и  $\geq 50\ 000$ /мкл соответственно.

Исследования включали две фазы — фазу предварительного противовирусного лечения и фазу противовирусного лечения. В фазе предварительного противовирусного лечения пациенты открыто получали элтромбопаг с целью увеличения количества тромбоцитов до уровня  $\geq 90\ 000$  мкл для исследования ENABLE 1 и  $\geq 100\ 000$ /мкл для исследования ENABLE 2. Среднее время для достижения заданного количества тромбоцитов  $\geq 90\ 000$ /мкл (ENABLE 1) или  $\geq 100\ 000$ /мкл (ENABLE 2) составляло 2 недели.

Первичной конечной точкой эффективности для обоих исследований являлся устойчивый вирусологический ответ (УВО), определяемый как процент пациентов с



отсутствием определяемого ВГС-РНК в неделю 24 после завершения запланированного периода лечения.

В обоих исследованиях ВГС у значительно большего процента пациентов, получавших лечение с применением элтромбопага (n=201, 21%), достигался УВО по сравнению с лицами, получавшими лечение плацебо (n=65, 13%) (смотрите таблицу 7). Улучшение процента пациентов, у которых достигался УВО, был сопоставим во всех подгруппах страт рандомизации (количество тромбоцитов на исходном уровне (<50 000 в сравнении с >50 000), вирусная нагрузка (<800 000 МЕ/мл, в сравнении с ≥800 000 МЕ/мл) и генотип (2/3 в сравнении с 1/4/6)).

**Таблица 7. Вирусологический ответ у пациентов с ВГС в исследовании ENABLE 1 и в исследовании ENABLE 2**

	Объединенные данные		ENABLE 1 <sup>a</sup>		ENABLE 2 <sup>b</sup>	
	Элтромб опаг	Плаце бо	Элтромб опаг	Плаце бо	Элтромб опаг	Плаце бо
Пациенты, у которых достигается заданное количество тромбоцитов и иницируется антивирусная терапия <sup>c</sup>	1 439/1 520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94 %)	
<b>Общее число пациентов, включенных в фазу антивирусной терапии</b>	<b>n=956</b>	<b>n=485</b>	<b>n=450</b>	<b>n=232</b>	<b>n=506</b>	<b>n=253</b>
	<b>% пациентов, у которых достигается вирусологический ответ</b>					
<b>Общий УВО<sup>d</sup></b>	21	13	23	14	19	13
<i>Генотип ВГС-РНК</i>						
Генотип 2/3	35	25	35	24	34	25
Генотип 1/4/6 <sup>e</sup>	15	8	18	10	13	7
<i>Уровни альбумина<sup>f</sup></i>						
≤35 г/л	11	8				
>35 г/л	25	16				
<i>Показатель</i>						
≥10	18	10				
<10	23	17				

**a** Элтромбопаг назначается в комбинации с пегинтерфероном альфа-2а (180 мкг один раз в неделю в течение 48 недель при генотипах 1/4/6; 24 недель при генотипе 2/3) плюс рибавирин (от 800 до 1200 мг в сутки в пероральной дозе, поделенной на 2 приема).

**b** Элтромбопаг назначается в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b (1,5 мкг/кг один раз в неделю в течение 48 недель при генотипе 1/4/6; 24 недель при генотипе 2/3) плюс рибавирин (от 800 до 1400 мг в пероральной дозе, поделенной на 2 приема).

**c** Заданное количество тромбоцитов составляло 90 000/мкл в исследовании ENABLE 1 и 100 000/мкл в исследовании ENABLE 2. 682 пациента в исследовании ENABLE 1 на фазе антивирусного лечения были рандомизированы; тем не менее затем 2 пациента отозвали согласие до начала получения антивирусной терапии.

- d *p*-значение <0,05 для элтромбопага в сравнении с плацебо.
- e 64% пациента, участвующие в исследовании ENABLE 1 и ENABLE 2 имели генотип 1.
- f Ретроспективные анализы.

Другие вторичные данные исследований включали следующее; значительно меньше пациентов, получавших лечение с применением элтромбопага, досрочно прекращали антивирусную терапию по сравнению с плацебо (45% в сравнении с 60%,  $p < 0,0001$ ). Большому проценту пациентов, получавших элтромбопаг, не требовалось любое снижение антивирусной дозы по сравнению с плацебо (45% в сравнении с 27%). Лечение с применением элтромбопага отдаляло эпизод снижения дозы пегинтерферона или уменьшало число случаев снижения дозы пегинтерферона.

#### *Тяжелая апластическая анемия*

Элтромбопаг исследовался в несравнительном одноцентровом открытом исследовании с участием 43 пациентов с тяжелой апластической анемией с трудно поддающейся лечению тромбоцитопенией по крайней мере после одной предварительной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), и количество тромбоцитов которых составляло  $\leq 30\ 000$ /мкл.

Большинство пациентов, 33 (77%), рассматривались как имеющие «первичное резистентное заболевание», определяемое как отсутствие предыдущего адекватного ответа на ИСТ любого происхождения. У остальных 10 пациентов имелся недостаточный ответ тромбоцитов на предыдущие виды терапии. Все 10 получали по крайней мере 2 предыдущих режима ИСТ, и 50% получали по крайней мере 3 предыдущих режима ИСТ. Пациенты с диагнозом анемия Фанкони, инфекцией, не отвечающей на соответствующую терапию, размером ПГН-клона в нейтрофилах на уровне  $\geq 50\%$ , не допускались к участию в исследовании.

На исходном уровне среднее количество тромбоцитов составляло 20 000/мкл, уровень гемоглобина составлял 8,4 г/дл, абсолютное количество нейтрофилов (АКН) составляло  $0,58 \times 10^9$ /л, и абсолютное количество ретикулоцитов составляло  $24,3 \times 10^9$ /л. Восемьдесят шесть процентов пациентов получали трансфузии эритроцитов, и 91% получали трансфузии тромбоцитов. Большинство пациентов (84%) получали по крайней мере 2 ранее проводившиеся иммуносупрессивные терапии. У трех пациентов имелись цитогенетические нарушения на исходном уровне.

Первичной конечной точкой являлся гематологический ответ, оцениваемый через 12 недель лечения с применением элтромбопага. Гематологический ответ определялся как соответствие следующим одному или нескольким критериям: 1) увеличение количества тромбоцитов до 20 000/мкл выше исходного уровня или стабилизация количества тромбоцитов при отсутствии потребности в трансфузиях в течение как минимум 8 недель; 2) повышение гемоглобина до  $>1,5$  г/дл или снижение трансфузий эритроцитов на  $\geq 4$  единицы в течение 8 последовательных недель; 3) 100% увеличение абсолютного количества нейтрофилов (АКН) или увеличение АКН  $>0,5 \times 10^9$ /л.

Показатель гематологического ответа составлял 40% (17/43 пациентов; 95% ДИ 25, 56), большинство ответов были однолинейные (13/17, 76%), при этом имелся 1 трехлинейный ответ и 3 двухлинейных ответа в неделю 12. Применение элтромбопага прекращалось через 16 недель, если наблюдалось отсутствие гематологического ответа на терапию или отсутствие потребности в трансфузиях. Пациенты, ответившие на лечение, продолжали терапию в фазе продолжения исследования. Всего 14 пациентов были включены в фазу продолжения исследования. У девяти из этих пациентов был достигнут многолинейный ответ, 4 из 9 продолжали лечение, и у 5 лечение с применением элтромбопага уменьшилось, и сохранялся ответ на терапию (средний период последующего наблюдения: 20,6 месяцев, диапазон: от 5,7 до 22,5 месяцев). Остальные 5 пациентов прекратили лечение, три по причине ухудшения в визит продленной фазы в 3 месяца.

Во время лечения элтромбопагом у 59% (23/39) появилось отсутствие потребности в трансфузиях тромбоцитов (28 дней без трансфузии тромбоцитов), и у 27% (10/37) появилось отсутствие потребности в трансфузиях эритроцитов (56 дней без трансфузии эритроцитов). Самый продолжительный период с отсутствием трансфузии тромбоцитов у лиц без ответа на терапию составил 27 дней (в среднем). Самый продолжительный период с отсутствием трансфузий тромбоцитов у лиц, ответивших на лечение, составил 287 дней (в среднем). Самый продолжительный период с отсутствием трансфузии эритроцитов у лиц без ответа на лечение составил 29 дней (в среднем). Самый продолжительный период с отсутствием трансфузии эритроцитов для лиц, ответивших на лечение, составил 266 дней (в среднем).

Около 50% лиц, ответивших на лечение, у которых на исходном уровне имелась потребность в трансфузиях, демонстрировали >80% уменьшение потребности в трансфузиях как тромбоцитов, так и эритроцитов по сравнению с исходным уровнем.

Предварительные результаты поддерживающего исследования (исследование ELT116826), продолжающегося нерандомизированного, несравнительного открытого исследования фазы II с участием трудно поддающихся лечению пациентов с ТАА, не показали противоречивые результаты. Данные ограничены до 21 из запланированных 60 пациентов с гематологическими ответами на лечение, сообщаемыми 52% пациентов в 6 месяцев. Многолинейные ответы сообщались 45 % пациентов.

## 5.2 Фармакокинетические свойства

Показатели концентрации элтромбопага в плазме крови в зависимости от времени, собранные у 88 пациентов с ИТП в исследованиях TRA100773A и TRA100773B, были объединены с данными 111 здоровых добровольцев в популяционном анализе фармакокинетики. В таблице представлены оценки  $PPK_{(0-\tau)}$  и  $C_{\text{макс}}$  элтромбопага в плазме у пациентов с ИТП (таблица 8).

**Таблица 8. Средние геометрические значения (95% доверительные интервалы) фармакокинетических параметров элтромбопага в плазме в равновесном состоянии у взрослых с ИТП**

Доза элтромбопага один раз в день	N	$PPK_{(0-\tau)}$ мкг • час/мл	$C_{\text{макс}}$ <sup>a</sup> , мкг/мл
30 мг	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 мг	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 мг	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0; 14,5)

<sup>a</sup>  $PPK_{(0-\tau)}$  и  $C_{\text{макс}}$  на основании апостериорных оценок ФК популяции.

Показатели концентрации элтромбопага в плазме крови в зависимости от времени, собранные у 590 пациентов с ВГС, включенных в исследования фазы III TPL103922/ENABLE 1 и TPL108390/ENABLE 2, были объединены с данными пациентов с ВГС, включенных в исследования фазы II TPL102357, и здоровых взрослых добровольцев в популяционном анализе фармакокинетики. Оценки  $C_{\text{макс}}$  и  $PPK_{(0-\tau)}$  элтромбопага в плазме у пациентов с ВГС, включенных в исследования фазы 3, представлены в таблице 9 для каждой исследуемой дозы.

**Таблица 9. Средние геометрические значения (95% ДИ) фармакокинетических параметров элтромбопага в плазме в равновесном состоянии у пациентов с хроническим ВГС**

Доза элтромбопага (один раз в день)	N	ППК <sub>(0-τ)</sub> (мкг • час/мл)	C <sub>макс.</sub> (мкг/мл)
25 мг	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97;6,86)
50 мг	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96; 10,35)
75 мг	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26; 19,58)
100 мг	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81; 21,91)

Данные представлены в виде среднего геометрического значения (95% ДИ).

Значения ППК<sub>(0-τ)</sub> и C<sub>макс.</sub> на основании апостериорных оценок ФК популяции при самой высокой дозе в данных для каждого пациента.

#### *Абсорбция и биодоступность*

Элтромбопаг абсорбируется при максимальной концентрации, возникающей через 2–6 часов после перорального применения. Применение элтромбопага совместно с антацидными средствами и другими препаратами, содержащими поливалентные катионы, такие как молочные продукты и минеральные добавки, в значительной степени снижает экспозицию элтромбопага (смотрите раздел 4.2). В исследовании относительной биодоступности у взрослых порошок элтромбопага для приготовления пероральной суспензии давал на 22% больше ППК<sub>(0-τ)</sub> плазмы, чем в составе таблеток. Абсолютная биодоступность элтромбопага после перорального применения у человека не устанавливалась. На основании выведения с мочой и метаболитов, выводимых с калом, пероральная абсорбция связанного с препаратом вещества после применения однократной дозы раствора элтромбопага 75 мг составляла по оценке как минимум 52%.

#### *Распределение*

Элтромбопаг в высокой степени связывается с белками плазмы крови человека (>99,9%), в основном с альбумином. Элтромбопаг является субстратом для БРРМЖ, но не субстратом для Р-гликопротеина или OATP1B1.

#### *Биотрансформация*

Элтромбопаг в первую очередь метаболизируется путем расщепления, окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой, глутатионом или цистеином. В исследовании у человека с препаратом с радиоактивной меткой элтромбопаг обуславливал приблизительно 64% ППК<sub>0-∞</sub> радиоактивного углерода плазмы. Кроме того, выявлялись второстепенные метаболиты по причине глюкуронирования и окисления. Исследования *in vitro* дают возможность предполагать, что CYP1A2 и CYP2C8 обуславливают окислительный метаболизм элтромбопага. Уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза UGT1A1 и UGT1A3 обуславливают глюкуронирование, и бактерии нижней части желудочно-кишечного тракта могут обуславливать процесс расщепления.

#### *Выведение*

Абсорбированный элтромбопаг подвергается интенсивному метаболизму. Преимущественным путем выведения элтромбопага является выведение с каловыми массами (59%), при этом 31% дозы обнаруживается в моче в виде метаболитов. Неизмененное исходное вещество (элтромбопаг) не выявляется в моче. Неизмененный элтромбопаг, выводимый с каловыми массами, составляет приблизительно 20% дозы. Период полувыведения элтромбопага из плазмы составляет приблизительно 21–32 часа.

#### *Фармакокинетические взаимодействия*

На основании исследования у человека, который получал элтромбопаг, меченный радиоактивным изотопом, глюкуронирование играет незначительную роль в метаболизме элтромбопага. Исследования с микросомами печени человека определяли UGT1A1 и UGT1A3 в качестве ферментов, обуславливающих глюкуронирование элтромбопага. Элтромбопаг являлся ингибитором ряда UGT-ферментов *in vitro*. Клинически значимые лекарственные взаимодействия с вовлечением процесса глюкуронирования не предполагаются по причине ограниченного вклада отдельных UGT-ферментов в глюкуронирование элтромбопага.

Приблизительно 21% дозы элтромбопага мог подвергаться окислительному метаболизму. Исследования с микросомами печени человека определяли CYP1A2 и CYP2C8 в качестве ферментов, обуславливающих окисление элтромбопага. На основании данных *in vitro* и *in vivo* исследований элтромбопаг не ингибирует и не индуцирует CYP-ферменты (смотрите раздел 4.5).

Исследования *in vitro* показывают, что элтромбопаг является ингибитором переносчика OATP1B1 и ингибитором переносчика BPRMЖ, и в клиническом исследовании лекарственного взаимодействия элтромбопаг увеличивал экспозицию субстрата OATP1B1 и BPRMЖ розувастатина (смотрите раздел 4.5). В клинических исследованиях с применением элтромбопага рекомендуется снижение дозы статинов на 50%.

Элтромбопаг образует хелатные соединения поливалентными катионами, такими как железо, кальций, магний, алюминий, селен и цинк (смотрите разделы 4.2 и 4.5).

Исследования *in vitro* показали, что элтромбопаг не является субстратом для полипептидного транспортера органических анионов, OATP1B1, но является ингибитором этого транспортера (значение  $IC_{50}$  2,7 мкМ (1,2 мкг/мл)). Исследования *in vitro* также показали, что элтромбопаг является субстратом для белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и его ингибитором (значение  $IC_{50}$  2,7 мкМ (1,2 мкг/мл)).

### **Особые группы пациентов**

#### *Нарушение функции почек*

Фармакокинетика элтромбопага исследовалась после применения элтромбопага у взрослых пациентов с нарушением функции почек. После применения однократной дозы 50 мг показатель  $PPK_{0-\infty}$  элтромбопага был на 32–36% ниже у пациентов с нарушением функции почек от легкой до умеренной степени и на 60% ниже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами. Имелась значительная вариабельность и значительное совпадение воздействия у пациентов с нарушением функции почек и здоровых добровольцев. Концентрации свободного элтромбопага (активного) для этого лекарственного препарата с высоким связыванием с белками плазмы не измерялись. Пациенты с нарушением функции почек должны применять элтромбопаг с осторожностью и при тщательном контроле, например путем контроля креатинина сыворотки и/или анализа мочи (смотрите раздел 4.2). Эффективность и безопасность элтромбопага у пациентов с нарушением функции почек от умеренной до тяжелой степени и с нарушением функции печени не устанавливались.

#### *Нарушение функции печени*

Фармакокинетика элтромбопага исследовалась после применения элтромбопага у взрослых пациентов с нарушением функции печени. После применения однократной дозы 50 мг показатель  $PPK_{0-\infty}$  элтромбопага был на 41% выше у пациентов с легкой степенью нарушения функции печени и на 80–93% выше у пациентов с нарушением функции печени от умеренной до тяжелой степени по сравнению со здоровыми добровольцами. Имелась значительная вариабельность и значительное совпадение воздействия у пациентов с нарушением функции печени и здоровых добровольцев. Концентрации свободного элтромбопага (активного) для этого лекарственного препарата с высоким связыванием с белками плазмы не измерялись.

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику элтромбопага после повторного применения оценивалось с помощью популяционного

фармакокинетического анализа у 28 здоровых добровольцев и 714 пациентов с нарушением функции печени (673 пациента с ВГС и 41 пациент с хроническим заболеванием печени другой этиологии). Из 714 пациентов 642 имели легкую степень нарушения функции печени, 67 умеренную степень нарушения функции печени и 2 тяжелую степень нарушения. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с легкой степенью нарушения функции печени имелись приблизительно на 111% (95% ДИ: от 45% до 283%) большие показатели ППК<sub>(0-∞)</sub> элтромбопага в плазме, и у пациентов с умеренной степенью нарушения функции печени имелись приблизительно на 183% (95% ДИ: от 90% до 459%) большие показатели ППК<sub>(0-∞)</sub> элтромбопага в плазме.

Таким образом, не следует применять элтромбопаг пациентам с ИТП с нарушением функции печени (балл тяжести согласно классификации по шкале Чайлд-Пью  $\geq 5$ ), за исключением случаев, когда предполагаемая польза превосходит идентифицированный риск тромбоза воротной вены (смотрите разделы 4.2 и 4.4). У пациентов с ВГС применение элтромбопага начинается с дозы 25 мг один раз в день (смотрите раздел 4.2).

#### *Раса*

Влияние азиатского этнического происхождения (например, японцы, китайцы, тайванцы и корейцы) на фармакокинетику элтромбопага оценивалось с помощью популяционного фармакокинетического анализа у 111 здоровых взрослых (31 из Азии) и 88 пациентов с ИТП (18 из Азии). На основании оценок популяционного фармакокинетического анализа у пациентов из Азии (т. е. японцы, китайцы, тайваньцы и корейцы) с ИТП значения ППК<sub>(0-∞)</sub> элтромбопага в плазме были на 49 % выше по сравнению с пациентами неазиатского происхождения, в основном европеоидной расы (смотрите раздел 4.2).

Влияние азиатского этнического происхождения (например, китайцы, японцы, тайваньцы, корейцы и тайцы) на фармакокинетику элтромбопага оценивалось с помощью популяционного фармакокинетического анализа у 635 пациентов с ВГС (145 лиц из Азии и 69 лиц из Южной Азии). На основании оценок популяционного фармакокинетического анализа у пациентов из Азии значения ППК<sub>(0-∞)</sub> элтромбопага в плазме были приблизительно на 55% выше по сравнению с пациентами других рас, в основном европеоидной (смотрите раздел 4.2).

#### *Пол*

Влияние пола на фармакокинетику элтромбопага оценивалось с помощью популяционного фармакокинетического анализа у 111 здоровых взрослых (14 женщин) и 88 пациентов с ИТП (57 женщин). На основании оценок популяционного фармакокинетического анализа у пациенток с ИТП значения ППК<sub>(0-∞)</sub> элтромбопага в плазме были приблизительно на 23% выше по сравнению с пациентами-мужчинами, без корректировок относительно различий по весу тела.

Влияние пола на фармакокинетику элтромбопага оценивалось с помощью популяционного фармакокинетического анализа у 635 пациентов с ВГС (260 женщины). На основании оценки модели у пациенток с ВГС значения ППК<sub>(0-∞)</sub> элтромбопага в плазме были приблизительно на 41% выше по сравнению с пациентами-мужчинами.

#### *Возраст*

Влияние пола на фармакокинетику элтромбопага оценивалось с помощью популяционного фармакокинетического анализа у 28 здоровых добровольцев, 673 пациентов с ВГС и 41 пациента с хроническим заболеванием печени иной этиологии, в пределах возрастного диапазона от 19–74 лет. ФК данные по применению элтромбопага у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет отсутствуют. На основании оценки модели у пожилых пациентов (возраст  $\geq 65$  лет) значения ППК<sub>(0-∞)</sub> элтромбопага в плазме были приблизительно на 41% выше по сравнению с пациентами младшего возраста (смотрите раздел 4.2).

*Дети (возраст от 1 года до 17 лет)*

Фармакокинетика элтромбопага оценивалась у 168 несовершеннолетних пациентов с ИТП, получавших дозу препарата один раз в день в двух клинических исследованиях, TRA108062/PETIT и TRA115450/PETIT-2. Кажущийся клиренс элтромбопага в плазме после перорального приема (CL/F) увеличивался с увеличением веса тела. Воздействие расы и пола на оценки CL/F элтромбопага в плазме были сопоставимы у несовершеннолетних пациентов и у взрослых. У несовершеннолетних пациентов восточноазиатского происхождения с ИТП значения ППК<sub>(0-∞)</sub> элтромбопага в плазме были приблизительно на 43% выше по сравнению с пациентами не восточноазиатского происхождения. У девочек с ИТП значения ППК<sub>(0-∞)</sub> элтромбопага в плазме были приблизительно на 25 % выше по сравнению с пациентами-мальчиками. Фармакокинетические параметры элтромбопага у несовершеннолетних пациентов с ИТП показаны в таблице 10.

**Таблица 10. Средние геометрические значения (95% ДИ) фармакокинетических параметров элтромбопага в плазме в равновесном состоянии у несовершеннолетних пациентов с ИТП (режим дозирования 50 мг один раз в день)**

Возраст	C <sub>макс.</sub> (мкг/мл)	ППК <sub>(0-τ)</sub> (мкг • час/мл)
От 12 до 17 лет (n=62)	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1, 116)
От 6 до 11 лет (n=68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137, 170)
От 1 года до 5 лет (n=38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139, 187)

Данные представлены в виде средних геометрических значений (95% ДИ). Значения ППК<sub>(0-∞)</sub> и C<sub>макс.</sub> на основании апостериорных оценок ФК популяции.

### 5.3 Данные доклинической безопасности

#### *Фармакологическая безопасность и токсичность повторной дозы*

Элтромбопаг не стимулирует выработку тромбоцитов у мышей, крыс и собак по причине специфичности, присущей только ТРО-рецептору. Таким образом, данные у таких животных не моделируют в полном объеме возможные нежелательные воздействия, связанные с фармакологией элтромбопага у человека, включая исследования репродуктивной функции и канцерогенности.

Катаракты, связанные с проводимой терапией, выявлялись у грызунов и зависели от дозы и длительности лечения. Катаракты наблюдались у мышей через 6 недель и у крыс через 28 недель применения доз  $\geq$  в 6 раз клинического воздействия у человека для взрослых пациентов с ИТП при применении дозы 75 мг/сутки и клиническом воздействии в 3 раза больше воздействия у человека для взрослых пациентов с ВГС при применении дозы 100 мг/сутки, на основании ППК. Катаракты наблюдались у мышей через 13 недель и у крыс через 39 недель применения доз при клиническом воздействии  $\geq$  в 4 раза воздействию у человека для пациентов с ИТП при применении дозы 75 мг/сутки, и при клиническом воздействии больше в 2 раза воздействия у человека для пациентов с ВГС при применении дозы 100 мг/день, на основании ППК. При непереносимых дозах у предварительно отлученных от матери ювенильных крыс, получавших дозы препарата со дня 4–32 (приравнивается приблизительно к возрасту человека 2 лет в конце периода приема препарата), наблюдались явления помутнения зрения (гистологическое исследование не выполнялось) при клиническом воздействии в 9 раз больше максимального воздействия у человека для несовершеннолетних пациентов с ИТП при применении дозы 75 мг/сутки на основании ППК. Тем не менее катаракты не наблюдались у ювенильных крыс, получавших переносимые дозы в 5 раз больше

клинического воздействия у человека для несовершеннолетних пациентов с ИТП, на основании ППК. Катаракты не наблюдались у взрослых собак через 52 недели применения доз в 2 раза больше клинического воздействия у человека для взрослых пациентов или несовершеннолетних пациентов с ИТП при применении доз 75 мг/сутки и доз, эквивалентных клиническому воздействию у человека для пациентов с ВГС при применении доз 100 мг/сутки, на основании ППК.

Токсичность для почечных канальцев наблюдалась в исследованиях продолжительностью до 14 дней у мышей и крыс при воздействиях, которые обычно ассоциировались с тяжестью заболевания и смертностью. Токсичность для канальцев также наблюдалась в 2-летнем исследовании канцерогенности при пероральном приеме у мышей доз 25, 75 и 150 мг/кг/сутки. Воздействия были менее тяжелыми при низких дозах и характеризовались спектром регенеративных изменений. Воздействие при самой низкой дозе составляло 1,2 или 0,8 раза клинического воздействия у человека для взрослых пациентов или несовершеннолетних пациентов с ИТП при применении дозы 75 мг/сутки, на основании ППК, и 0,6 раза больше клинического воздействия у человека для пациентов с ВГС при применении дозы 100 мг/сутки, на основании ППК. Воздействие на почки не наблюдалось у крыс через 28 недель или у собак через 52 недели воздействия в 4 и в 2 раза больше, чем клиническое воздействие у человека для взрослых пациентов с ИТП, и в 3 и в 2 раза больше, чем клиническое воздействие для несовершеннолетних пациентов с ИТП при применении дозы 75 мг/сутки, и в 2 раза большего или равнозначного клинического воздействия у человека для пациентов с ВГС при применении дозы 100 мг/сутки, на основании ППК.

Дистрофия гепатоцитов и/или некроз, часто сопровождаемые увеличением содержания печеночных ферментов в сыворотке крови, наблюдались у мышей, крыс и собак при дозах, которые ассоциировались с тяжестью заболевания или смертностью или плохо переносились. Воздействия на печень не наблюдались после длительного приема доз крысами (28 недель) и собаками (52 недели). В данном случае клиническое воздействие было в 4 или 2 раза больше чем воздействие на человека, т. е. взрослых пациентов с ИТП, и в 3 или 2 раза больше чем воздействие на человека, т. е. несовершеннолетних пациентов с ИТП, при применении дозы 75 мг/сутки, и в 2 раза больше или равнозначно воздействию на человека, т. е. пациентов с ВГС, при применении дозы 100 мг/сутки, на основании ППК.

При плохо переносимых дозах у крыс и собак ( $>$  в 10 или 7 раз клинического воздействия у человека, т. е. взрослых пациентов или несовершеннолетних пациентов с ИТП, при применении дозы 75 мг/день и  $>$  в 4 раза клинического воздействия у человека, т. е. пациентов с ВГС, при применении дозы 100 мг/день, на основании ППК) в непродолжительных исследованиях наблюдались снижение количества ретикулоцитов и регенеративная эритроидная гиперплазия костного мозга (только у крыс). Не отмечалось значительного воздействия на массу эритроцитов или количество ретикулоцитов после применения доз в течение периода продолжительностью до 28 недель у крыс, 52 недель у собак и 2 лет у мышей или крыс при применении максимальных переносимых доз, которые были в 2–4 раза больше клинического воздействия у человека для взрослых пациентов и несовершеннолетних пациентов с ИТП при применении дозы 75 мг/сутки и  $\leq$  в 2 раза клинического воздействия у пациентов с ВГС при применении дозы 100 мг/сутки, на основании ППК.

Эндостальный гиперостоз наблюдался в 28 недельном исследовании токсичности у крыс при непереносимой дозе 60 мг/кг/сутки (в 6 раз или в 4 раза больше клинического воздействия у человека для взрослых пациентов и несовершеннолетних пациентов с ИТП при применении дозы 75 мг/сутки или в 3 раза больше клинического воздействия у человека для пациентов с ВГС при применении дозы 100 мг/сутки, на основании ППК). Изменения костей не наблюдались у мышей и крыс после воздействия в течение периода жизни (2 года) в 4 раза или в 2 раза больше клинического воздействия у человека для



взрослых пациентов и несовершеннолетних пациентов с ИТП при применении дозы 75 мг/сутки и в 2 раза больше клинического воздействия у человека для пациентов с ВГС при применении дозы 100 мг/сутки, на основании ППК.

#### *Канцерогенность и мутагенность*

Элтромбопаг не являлся канцерогенным у мышей при дозах до 75 мг/кг/сутки или у крыс при дозах до 40 мг/кг/сутки (воздействия больше в 4 или в 2 раза клинического воздействия у человека для взрослых пациентов или несовершеннолетних пациентов с ИТП при применении дозы 75 мг/сутки или в 2 раза больше клинического воздействия у человека для пациентов с ВГС при применении дозы 100 мг/сутки, на основании ППК). Элтромбопаг не являлся мутагенным или кластогенным в бактериальном анализе мутаций или в двух анализах *in vivo* у крыс (микроядра и репаративный синтез ДНК, в 10 раз или в 8 раз больше клинического воздействия у человека для взрослых пациентов или несовершеннолетних пациентов с ИТП при применении дозы 75 мг/сутки и в 7 раз больше клинического воздействия у человека для пациентов с ВГС при применении дозы 100 мг/сутки, на основании  $C_{\text{макс}}$ ). В *in vitro* анализе лимфомы мыши, элтромбопаг в незначительной степени был положительным (< чем 3-кратное увеличение частоты мутаций). Эти *in vitro* и *in vivo* данные дают возможность предположить, что элтромбопаг не создает риска генотоксичности для человека.

#### *Токсическое действие на репродуктивную функцию*

Элтромбопаг не оказывал воздействия на репродуктивную функцию у самок, раннее эмбриональное развитие или внутриутробное развитие у крыс при применении доз до 20 мг/кг/сутки (в 2 раза больше клинического воздействия у человека для взрослых пациентов или подростков (возраст 12–17 лет) с ИТП при применении дозы 75 мг/сутки и равнозначно клиническому воздействию у человека для пациентов с ВГС при применении дозы 100 мг/сутки, на основании ППК). Кроме того, не отмечалось воздействия на внутриутробное развитие у кроликов при дозах до 150 мг/кг/сутки, самой высокой тестируемой дозе (в 0,3–0,5 раза больше клинического воздействия у человека для пациентов с ИТП при применении дозы 75 мг/сутки и у пациентов с ВГС при применении дозы 100 мг/сутки, на основании ППК). Тем не менее при дозе, токсичной для материнского организма, 60 мг/кг/сутки (в 6 раз больше клинического воздействия у человека для пациентов с ИТП при применении дозы 75 мг/сутки и в 3 раза больше клинического воздействия у человека для пациентов с ВГС при применении дозы 100 мг/сутки, на основании ППК) у крыс, лечение с применением элтромбопага было ассоциировано с летальностью эмбриона (увеличение до- и постимплантационной гибели плода), снижением массы тела плода и веса матки в исследованиях репродуктивной токсичности у самок, небольшим числом возникновения шейных ребер и снижением массы тела плода в исследованиях внутриутробного развития. Элтромбопаг должен применяться во время беременности только в случае, когда предполагаемая польза превосходит потенциальный риск для плода (смотрите раздел 4.6). Элтромбопаг не воздействовал на репродуктивную функцию у самцов крыс при дозах до 40 мг/кг/сутки, самая высокая тестируемая доза (в 3 раза больше клинического воздействия у человека для пациентов с ИТП при применении дозы 75 мг/сутки и в 2 раза больше клинического воздействия у человека для пациентов с ВГС при применении дозы 100 мг/сутки, на основании ППК). В исследовании пренатального и постнатального развития у крыс не отмечалось нежелательного воздействия на беременность, роды или лактацию самок крыс поколения F0 при нетоксичных для материнского организма доз (10 и 20 мг/кг/сутки), и не оказывалось воздействия на рост, развитие, нейроповеденческую функцию или репродуктивную функцию потомства (F1). Элтромбопаг выявлялся в плазме всех детенышей крыс поколения F1 в течение всего периода выборки в течение 22 часов после применения лекарственного препарата самками поколения F0, что дает возможность предполагать, что воздействие элтромбопага, с наибольшей вероятностью, оказывалось путем выделения в молоко.

### *Фототоксичность*

Исследования элтромбопага *in vitro* дают возможность предположить наличие потенциального риска фототоксичности; тем не менее у грызунов не отмечалось наличия признаков фототоксического поражения кожи (в 10 или в 7 раз больше клинического воздействия у человека для взрослых пациентов или несовершеннолетних пациентов с ИТП при применении дозы 75 мг/сутки и в 5 раз больше клинического воздействия у человека для пациентов с ВГС при применении дозы 100 мг/сутки, на основании ППК) или фототоксичности для глаз (в 4 раза  $\geq$  клинического воздействия у человека для взрослых пациентов или несовершеннолетних пациентов с ИТП при применении дозы 75 мг/сутки и в 3 раза больше клинического воздействия у человека для пациентов с ВГС при применении дозы 100 мг/сутки, на основании ППК). Более того, клинико-фармакологическое исследование с участием 36 пациентов не выявило данных о том, что после применения элтромбопага 75 мг была повышена чувствительность к свету. Она измерялась по позднему индексу фототоксичности. Тем не менее нельзя исключить потенциальный риск фотоаллергической реакции, поскольку никакого специального доклинического исследования выполнить невозможно.

### *Исследования токсичности на неполовозрелых животных*

При введении непереносимых доз препарата крысам в период их вскармливания молоком у них наблюдалось помутнение хрусталика глаз. При введении переносимых доз помутнение хрусталика не отмечалось (см. подраздел выше «Фармакологическая безопасность и токсичность повторной дозы»). В заключение, принимая во внимание пределы экспозиции, основанные на AUC (площадь под фармакокинетической кривой), у детей с ИТП нельзя исключить риск развития катаракты, связанной с приемом элтромбопага. Не имеется данных, полученных при исследовании ювенильных крыс, для того, чтобы предполагать больший риск токсичности при лечении с применением элтромбопага у несовершеннолетних пациентов по сравнению со взрослыми с ИТП.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Маннитол,

Целлюлоза микрокристаллическая,

Повидон К30

Натрия крахмала гликолят (тип А)

Магния стеарат

*Состав оболочки* (таблетки дозировкой 25 мг): гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 400, полисорбат 80.

*Состав оболочки* (таблетки дозировкой 50 мг): гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 400, краситель железа оксид желтый (E 172), краситель железа оксид красный (E 172).

### **6.2 Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3 Срок годности**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **6.5 Форма выпуска и упаковка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг и 50 мг.

По 7 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки полиамид/алюминиевая фольга/поливинилхлоридный ламинат и фольги алюминиевой с винилакриловым покрытием.

По 2 или 4 контурные упаковки вместе с инструкцией по применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

**6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.**

Любое неиспользованное лекарственное средство или расходные материалы должны быть утилизированы в соответствии с локальными требованиями.

**6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Новартис Фарма АГ  
Лихтштрассе 35  
4056 Базель, Швейцария  
тел.: (727) 258-24-47  
факс: (727) 244-26-51  
e-mail: [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com)

**7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.**

Претензии потребителей направлять по адресу:  
Филиал компании Новартис Фарма Сервисэз АГ в Республике Казахстан  
050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95  
тел.: (727) 258-24-47  
факс: (727) 244-26-51  
e-mail: [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com)

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РК-ЛС-5№017558,  
РК-ЛС-5№017559

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

Дата первичной регистрации: 02.02.2011г.  
Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 26.02.2016.

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>