

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от 30.11.2023 г.  
№ N069646

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

#### **Торговое наименование**

Элтромбопаг NOBEL®

#### **Международное непатентованное название**

Элтромбопаг

#### **Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 75 мг

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Кровь и органы кроветворения. Антигеморрагические препараты. Витамин К и другие гемостатики. Гемостатики системные другие. Элтромбопаг.  
Код АТХ В02ВХ05

#### **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.

#### **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

##### ***Противопоказания***

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата

### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

Существует повышенный риск побочных эффектов, включая возможную летальную печеночную декомпенсацию и тромбоэмболические осложнения у пациентов ИТП с гепатитом С и прогрессирующей хронической болезнью печени, что определяется низким уровнем альбумина  $\leq 35$  гр/л или модель конечной стадии заболевания печени  $\geq 10$ , когда они проходят лечение элтромбопагом в комбинации с терапией на основании интерферона. Лечение элтромбопагом таким пациентам должны назначать только врачи, у которых есть опыт лечения гепатита С в прогрессирующей стадии, и только, если риск тромбоцитопении или переноса противовирусной терапии делает это совершенно необходимым. При назначении лечения должно быть установлено внимательное медицинское наблюдение за пациентами.

#### *Сочетание с противовирусными средствами прямого действия*

Безопасность и эффективность при лечении гепатита С в сочетании с противовирусными средствами прямого действия установлены не были.

#### *Риск гепатотоксичности*

Применение препарата Элтромбопаг NOBEL® может вызвать отклонения лабораторных показателей функции печени, тяжелое токсическое поражение печени. Сывороточные уровни АЛТ, АСТ и билирубина необходимо оценить до начала лечения препаратом Элтромбопаг NOBEL®, затем контролировать каждые 2 недели во время титрования дозы, а также ежемесячно после назначения стабильной дозы. В случае повышения уровня билирубина, необходимо провести количественное определение фракций билирубина. Повторное исследование после выявления отклонения тестов функции печени проводят в течение 3-5 дней. В случае подтверждения отклонения мониторинг продолжают до момента разрешения данного явления, его стабилизации, либо возвращения показателей к исходному уровню.

Лечение препаратом Элтромбопаг NOBEL® прекращают в случае увеличения уровня АЛТ:  $\geq 3$ -х кратного увеличения у пациентов с нормальной функцией печени или  $\geq 3$ -х кратного увеличения от исходного уровня (либо  $>5$ -кратном превышении верхней границы нормы, в зависимости от того, какая величина меньше) у пациентов с повышенными значениями АЛТ и АСТ перед началом лечения, а также при наличии следующих признаков:

- прогрессирование повышения уровня АЛТ
- повышение уровня АЛТ на протяжении 4 недель и более
- сочетание повышения уровня АЛТ с повышением уровня прямого билирубина
- сочетание повышения уровня АЛТ с клиническими симптомами поражения печени, либо признаками декомпенсации функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени препарат Элтромбопаг NOBEL® следует назначать с осторожностью. У пациентов с ИТП и ТАА с

сопутствующей печеночной недостаточностью лечение препаратом Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> начинают с назначения пониженной дозы.

#### *Декомпенсация печени (при использовании с интерфероном)*

Пациенты с хроническим гепатитом С с сопутствующим циррозом печени в случае применения альфа интерферона находятся в группе риска по развитию печеночной декомпенсации с возможным летальным исходом. Пациенты с низким уровнем альбумина (<3.5 г/дл) или с терминальной стадией заболеваний печени ( $\geq 10$ ) подвержены большему риску развития печеночной декомпенсации. Соответственно, данные пациенты должны находиться под пристальным наблюдением врача на предмет развития признаков и симптомов печеночной декомпенсации. Следует внимательно ознакомиться с инструкцией по применению интерферона для информации о критериях его отмены. Препарат Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> должен быть отменен, если противовирусная терапия отменена по причине развития печеночной декомпенсации.

#### *Тромботические/тромбоэмболические осложнения*

Тромботические/тромбоэмболические осложнения теоретически могут быть следствием повышения уровня тромбоцитов выше нормы. У пациентов с ИТП были выявлены случаи тромбоэмболии при нормальном и низком уровнях тромбоцитов. В целом, случаи данных осложнений были зафиксированы у 3.8% пациентов из 446 – легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, ишемия, длительная обратимая ишемическая неврологическая недостаточность.

Пациентам с известными факторами риска тромботических/тромбоэмболических осложнений (таких, как мутация фактора V (Leiden), дефицит антитромбина III, антифосфолипидный синдром и др.) следует уделять особое внимание при назначении препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup>. Необходим тщательный контроль уровня тромбоцитов во время терапии препаратом Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup>, и в случае повышения уровня тромбоцитов выше необходимого, следует рассмотреть варианты снижения дозы или полной отмены препарата.

Препарат Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> не должен применяться у пациентов с печеночной недостаточностью ( $\geq 5$  по шкале Чайлд-Пью) без предварительной оценки соотношения пользы терапии и риска развития тромбоза воротной вены. При положительном решении о терапии препаратом Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> необходимо осуществлять тщательный контроль на протяжении всего лечения.

Большинство случаев тромбоэмболии разрешались после отмены противовирусной терапии. Не было выявлено специфической взаимосвязи между началом приема препарата и частотой возникновения тромбоемболий; большинство реакций были обратимы и не требовали отмены противовирусной терапии.

Пациенты с тромбоцитопенией и хроническими заболеваниями печени, подвергающиеся инвазивным процедурам, находятся под повышенным

риском развития тромбоза воротной вены в случае приема препарата Элтромбопаг NOBEL® в дозе 75 мг один раз в сутки на протяжении 14 дней. Соответственно, препарат Элтромбопаг NOBEL® не рекомендуется к применению у пациентов с хроническими заболеваниями печени, которые готовятся к инвазивным процедурам.

#### *Кровотечение после прекращения лечения элтромбопагом*

После прекращения лечения препаратом Элтромбопаг NOBEL® у большинства пациентов уровень тромбоцитов в течение 2 недель возвращается к исходному уровню, что повышает риск развития кровотечения, а в некоторых случаях может привести к кровотечению. Количество тромбоцитов следует еженедельно контролировать на протяжении 4 недель после отмены препарата Элтромбопаг NOBEL®.

Было зафиксировано увеличение случаев желудочно-кишечных кровотечений, включая серьезные и летальные случаи, после прекращения приема пегинтерферона, рибавирина, элтромбопага. Поэтому за пациентами необходимо внимательно наблюдать на случай симптомов желудочно-кишечных кровотечений.

#### *Образование ретикулина в костном мозге и риск фиброза костного мозга*

Агонисты рецепторов тромбопоэтина, включая элтромбопаг, могут повышать риск образования или разрастания ретикулиновых волокон в костном мозге.

Перед началом лечения препаратом Элтромбопаг NOBEL® следует оценить мазки периферической крови для определения исходного уровня морфологических изменений клеток. После достижения стабильной дозы препарата Элтромбопаг NOBEL® ежемесячно выполняют общий клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы. При выявлении незрелых или диспластических клеток следует провести исследование мазка периферической крови на предмет появления новых, либо усиления существующих морфологических изменений (например, появления каплевидных и ядерных эритроцитов, незрелых лейкоцитов), либо выявления цитопении. При появлении у пациента новых, либо усилении существующих морфологических отклонений или цитопении следует прекратить лечение препаратом Элтромбопаг NOBEL® и рассмотреть вопрос о биопсии костного мозга, включая окраску мазка с целью выявления фиброза.

#### *Злокачественные опухоли и их прогрессирование*

Существует опасение, что агонисты рецептора тромбопоэтина (ТРО-R) могут стимулировать развитие существующих злокачественных заболеваний системы крови, таких как МДС. Агонисты рецепторов тромбопоэтина – факторы роста, приводящие к росту, дифференциации и продуцированию тромбопоэтических клеток-предшественников и тромбоцитов. Рецепторы тромбопоэтина экспрессируются на поверхности клеток. Существует опасение, что агонисты рецепторов тромбопоэтина могут стимулировать развитие миелодиспластического синдрома.

У пациентов с миелодиспластическим синдромом отмечалось увеличение бластных клеток и прогрессирование миелодиспластического синдрома в острый лейкоз.

Диагностирование ИТП или ТАА у взрослых и пожилых пациентов должно исключать другие клинические проблемы, сопровождающиеся тромбоцитопенией, особенно миелодиспластический синдром. Необходимо рассмотреть возможность биопсии костного мозга, особенно у пациентов старше 60 лет, с системными проявлениями или нарушениями, такими как увеличение периферических бластных клеток.

Клиническая эффективность и безопасность элтромбопага не была установлена для лечения тромбоцитопении, вызванной МДС.

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

Известно, что у пациентов с ТАА возникают цитогенетические нарушения. Неизвестно, повышает ли элтромбопаг риск цитогенетических аномалий у пациентов с ТАА. Средняя продолжительность изучения цитогенетического нарушения составила 2,9 месяца.

Среднее время до постановки диагноза составило 3 месяца от начала лечения элтромбопагом.

Пациентам с ТАА, невосприимчивым либо получившим интенсивную предварительную иммуносупрессивную терапию, рекомендуется выполнить аспирационную биопсию костного мозга с цитогенетическим исследованием до начала лечения препаратом Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup>, на 3 месяце лечения или спустя 6 месяцев после него. При обнаружении новых цитогенетических нарушений необходимо оценить, насколько целесообразным является продолжение лечения элтромбопагом.

*Катаракта*

Геморрагии наблюдались на поверхности сетчатки, субретинально или в пределах тканей сетчатки глаза. В процессе терапии необходим рутинный контроль состояния сетчатки глаза пациентов.

*Удлинение интервала QT/QTc*

При приеме элтромбопага у пациентов с хроническим гепатитом и ИТП наблюдается удлинение интервала QT/QTc.

*Снижение ответа на терапию*

Снижение ответа на проводимую терапию или невозможность поддерживать количество тромбоцитов на требуемом уровне при соблюдении режима дозирования требует поиска причинных факторов, включая оценку возрастания уровня ретикулина костного мозга.

Препарат Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на каждые 100 мг.

*Вмешательство в лабораторные испытания*

Препарат Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> сильно окрашенный и поэтому может помешать некоторым лабораторным испытаниям. Сообщалось об обесцвечивании сыворотки и вмешательстве в общее тестирование билирубина и креатинина у пациентов, принимавших Препарат

Элтромбопаг NOBEL®. Если результаты лабораторных исследований и клинические наблюдения несовместимы, повторное тестирование с использованием другого метода может помочь в определении действительности результата.

### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

#### ***Воздействие препарата Элтромбопаг NOBEL® на другие препараты***

##### ***Ингибиторы HMG-кофермента А***

Применение дневной дозы 75 мг элтромбопага на протяжении 5 дней с однократной дозой 10 мг розувастатина - субстрата для OATP1B1 и BCRP - увеличило содержание розувастатина в плазме  $C_{max}$  до 103% (90% CI: 82%, 126%),  $AUC_{0-\infty}$  55% (90% CI: 42%, 69%). Предполагается взаимодействие с другими ингибиторами редуктазы HMG-кофермента А: правастатином, симвастатином, ловастатином, аторвастатином и флувастатином. При применении с элтромбопагом необходимо назначать более низкую дозу статинов и проводить контроль возможных побочных явлений. Сочетанный прием препарата Элтромбопаг NOBEL® и субстратов полипептидных транспортеров органических анионов (н/п метотрексата) и субстратов белка резистентности рака молочной железы (таких, как топотекан и метотрексат) требует осторожности.

##### ***Субстраты для цитохрома P450***

Элтромбопаг (до 100  $\mu$ M) не показал энзимов CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 3E1, 3A4/5, 4A9/11 и был ингибитором CYP2C8 и CYP2C9. Применение однократной дневной дозы элтромбопага 75 мг в течение 7 дней не вызвало метаболизма 1A2(кофеина), 2C19 (омепразола), 2C9 (флурбипрофена), 3A4 (мидозалама). Не ожидается клинически значимых реакций при взаимодействии с CYP450.

##### ***Ингибиторы протеазы гепатита С***

Не требуется коррекция дозировки при совместном применении элтромбопага с телупревином или боцепревином. Одновременный прием однократной дозы 200 мг элтромбопага с 750 мг Q8h телупревира не влияет на плазменную экспозицию телупревира.

Совместное применение однократной дозы 200 мг элтромбопага с 800 мг Q8h боцепревира не влияет на  $AUC_{(0-\tau)}$ , но повышает  $C_{max}$  на 20% и снижает  $C_{min}$  на 32%. Клиническое значение снижения  $C_{min}$  не известно. Рекомендуется клиническое и лабораторное мониторирование HCV супрессии.

#### ***Воздействие других препаратов на препарат Элтромбопаг NOBEL®***

##### ***Циклоспорин***

Снижение экспозиции элтромбопага наблюдалось при сопутствующем применении 200 мг и 600 мг циклоспорина (ингибитора BPRMЖ). При совместном применении 200 мг циклоспорина отмечается снижение  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$  элтромбопага на 25% и 18% соответственно. При совместном применении 600 мг циклоспорина отмечается снижение  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$  элтромбопага на 39% и 24% соответственно. Корректировка дозы элтромбопага во время лечения разрешается на основании количества

тромбоцитов пациента. 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 хелатных комплексов)*

Элтромбопаг образует хелатные комплексы с поливалентными катионами железа, кальция, магния, алюминия, селена и цинка.

Применение однократной дозы элтромбопага 75 мг с содержащими поливалентные катионы антацидами (1524 мг гидроксида алюминия и 1425 мг карбоната магния) снижает плазменную концентрацию элтромбопага  $AUC_{0-\infty}$  на 70% (90% CI: 64%, 76%) и  $C_{max}$  на 70% (90% CI: 62%, 76%). Антациды, молочные продукты и другие продукты, содержащие поливалентные катионы должны употребляться за 4 часа до или после принятия элтромбопага во избежание значительного снижения абсорбции.

#### *Лопинавир/ритонавир*

Совместное применение препарата Элтромбопаг NOBEL® с лопинавиром/ритонавиром может привести к снижению концентрации элтромбопага. Назначение элтромбопага в дозе 100 мг и лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг дважды в день снижает показатель площади под фармакокинетической кривой ( $AUC_{0-\infty}$ ) элтромбопага на 17% (ДИ 90%: 6.6%, 26.6%), в связи с чем данную комбинацию препаратов следует назначать с осторожностью. Необходим тщательный мониторинг количества тромбоцитов для подбора оптимальной дозы элтромбопага при назначении или отмене лопинавира/ритонавира.

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

Элтромбопаг метаболизируется различными путями, включая CYP1A2 и CYP2C8, UGT1A1, UGT1A3. Медицинские препараты, которые содержат или индуцируют 1 энзим вряд ли значительно повлияют на концентрацию элтромбопага, а медицинские препараты, которые содержат или индуцируют множество энзимов могут его повысить (напр., флувоксамин) или снизить (напр., рифампицин).

#### *Ингибиторы протеазы гепатита С*

Повторяющееся применение 800 мг Q8h боцепривира или 750 мг Q8h телапривира и единичной дозы элтромбопага 200 мг не вызывает значительных изменений плазмы элтромбопага.

#### *Лекарственные препараты для лечения ИТП*

Лекарственные препараты для лечения ИТП совместно с элтромбопагом включали кортикостероиды, даназол, и/или азатиоприн, внутривенный иммуноглобулин и антирезусный иммуноглобулин. Необходимо следить за уровнем тромбоцитов при применении элтромбопага и других препаратов для лечения ИТП.

#### *Взаимодействие с пищей*

Прием элтромбопага 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.

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%.

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

### ***Специальные предупреждения***

#### ***Дети и подростки***

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

#### ***Фертильность***

Не влияет на мужскую и женскую фертильность.

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

Не рекомендуется применять препарат Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> женщинам детородного возраста, не использующим средства контрацепции.

#### ***Беременность***

Практически отсутствует информация о применении элтромбопага у беременных женщин. Потенциальный риск для людей не известен.

Препарат Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> не рекомендуется во время беременности.

#### ***Период лактации***

Неизвестно, выделяется ли элтромбопаг с грудным молоком. Решение о продолжении или прекращении кормления грудью принимается на основании анализа преимуществ кормления грудью для ребенка и лечения препаратом Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> для женщины.

#### ***Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами***

Препарат Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем или работе с механизмами.

При оценке способности пациента выполнять действия, которые требуют быстроты мышления, двигательных и познавательных навыков, следует учитывать клиническое состояние пациента и профиль нежелательных явлений (включая головокружение и отсутствие концентрации внимания) препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup>.

## **Рекомендации по применению**

### ***Режим дозирования***

Лечение препаратом Элтромбопаг NOBEL® должно проводиться и поддерживаться врачом, имеющим опыт ведения пациентов с гематологическими патологиями, а также опыт в лечении хронического гепатита С и его осложнений.

Режим дозирования препарата Элтромбопаг NOBEL® назначается индивидуально на основании количества тромбоцитов, но нормализация количества тромбоцитов не является целью лечения.

У большинства пациентов повышение количества тромбоцитов происходит через 1-2 недели лечения.

Препарат Элтромбопаг NOBEL® должен приниматься как минимум за **4 часа** до или через **4 часа** после приема антацидов, молочных продуктов или минеральных добавок, содержащих поливалентные катионы (алюминий, кальций, железо, магний, селен и цинк).

Препарат Элтромбопаг NOBEL® может приниматься с пищей, содержащей незначительное количество кальция (менее 50 мг), или же без кальция вовсе, что является более предпочтительным.

### ***Иммунная (первичная) тромбоцитопения***

Используйте минимальную эффективную дозу для достижения и поддержания уровня тромбоцитов не менее 50 000/мкл.

Коррекция дозы препарата должна осуществляться на основании ответа на проводимую терапию, что определяется количеством тромбоцитов. Не применяйте препарат при нормальном количестве тромбоцитов.

Уровень тромбоцитов повышается, в среднем, через 1-2 недели от начала приема препарата и снижается в течение 1-2 недель после его отмены.

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

Рекомендованная начальная доза препарата Элтромбопаг NOBEL® составляет 50 мг один раз в сутки. Для пациентов-выходцев из Азии (японцы, китайцы, тайцы, жители Тайваня и корейцы) начальная доза препарата должна составлять 25 мг.

### ***Дети в возрасте от 1 года до 5 лет***

Рекомендуемая начальная доза препарата Элтромбопаг NOBEL® составляет 25 мг один раз в сутки.

### ***Контроль и коррекция дозы***

После начала лечения препаратом Элтромбопаг NOBEL® необходимо достичь оптимальной дозы для поддержания уровня тромбоцитов не менее 50 000/мкл для снижения риска кровотечений. Не превышайте дозу 75 мг в сутки.

Гематологические анализы и контроль функции печени должны проводиться регулярно на протяжении всего курса лечения препаратом Элтромбопаг NOBEL®. Коррекция дозы препарата осуществляется в соответствии с данными таблицы 1. Во время терапии препаратом Элтромбопаг NOBEL®, до момента стабилизации количества тромбоцитов (50000/мкл на протяжении минимум 4 недель) необходимо еженедельно

оценивать полную картину форменных элементов крови, включая тромбоциты, и забор периферической крови. После стабилизации данные анализы должны проводиться 1 раз в месяц.

*Таблица 1.*

<i>Количество тромбоцитов</i>	<i>Коррекция дозы</i>
<50,000/мкл после 2-х недель терапии	Следует увеличить суточную дозу на 25 мг, но не более 75 мг в сутки
От $\geq 50\ 000$ /мкл до $\leq 150\ 000$ /мкл	Применять самую низкую дозу и/или сопутствующего лечения ИТП для поддержания количества тромбоцитов, чтобы избежать кровотечения или уменьшить кровотечение.
От $\geq 150\,000$ /мкл до $\leq 250\,000$ /мкл	Следует снизить суточную дозу на 25 мг. Ожидать ответа со стороны уровня тромбоцитов пациента следует, по меньшей мере, в течение 2-х недель после снижения дозы.
>250,000/мкл	Лечение препаратом следует прекратить и увеличить частоту мониторинга количества тромбоцитов до 2-х раз в неделю. При уменьшении количества тромбоцитов менее 100 000/мкл следует возобновить лечение в редуцированной суточной дозе, уменьшенной до 25 мг.

Стандартная коррекция дозы в сторону снижения или повышения должна составлять 25 мг в день. Однако, у некоторых пациентов может потребоваться комбинация различных дозировок в разные дни.

После любой коррекции дозы препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> количество тромбоцитов следует контролировать, по меньшей мере, еженедельно на протяжении 2-3 недель. Для рассмотрения дальнейшей коррекции дозы следует ожидать ответа со стороны уровня тромбоцитов пациента, по меньшей мере, в течение 2-х недель после коррекции дозы, а у пациентов с печеночной недостаточностью – в течение 3-х недель.

#### *Отмена препарата*

Прием препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> должен быть отменен, если по истечении 4 недель лечения дозой 75 мг не наблюдается удовлетворительного увеличения количества тромбоцитов.

Пациенты должны периодически проходить медицинский осмотр и решение о возобновлении лечения может быть принято индивидуально лечащим врачом. При отмене препарата возможно возобновление тромбоцитопении.

#### ***Тромбоцитопения при хроническом гепатите С***

При назначении препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> в комбинации с различными противовирусными препаратами, необходимо тщательно

ознакомиться с инструкцией данных препаратов для всесторонней оценки деталей, касающихся их назначения и способа применения.

Используйте минимальную эффективную дозу препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup>, необходимую для достижения и поддержания оптимального количества тромбоцитов для начала и оптимизации проведения противовирусной терапии. 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. Коррекция дозы препарата должна осуществляться на основании ответа на проводимую терапию, что определяется количеством тромбоцитов. Не применяйте препарат для нормализации количества тромбоцитов.

Уровень тромбоцитов повышается, в среднем, через 1 неделю от начала приема препарата.

Рекомендованная начальная доза препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> составляет 25 мг один раз в сутки. Не требуется коррекции дозы у пациентов-выходцев из Восточной Азии (японцы, китайцы, тайцы, жители Тайваня и корейцы) или у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности.

#### *Контроль и коррекция дозы*

Коррекция дозы препарата с шагом в 25 мг осуществляется каждые 2 недели до достижения необходимого количества тромбоцитов для начала противовирусной терапии (таблица 2). Необходимо контролировать уровень тромбоцитов каждую неделю до начала терапии противовирусными препаратами.

Во время проведения противовирусной терапии следует по необходимости корректировать дозу препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> во избежание снижения доставляемой дозы пегинтерферона. Во время проведения противовирусной терапии до момента стабилизации количества тромбоцитов необходимо еженедельно оценивать полную картину форменных элементов крови, включая тромбоциты, и забор периферической крови. После стабилизации данные анализы должны проводиться 1 раз в месяц.

Не превышайте максимальную суточную дозу 100 мг.

Для специфических инструкций по дозированию пегинтерферона альфа или рибавирин, внимательно ознакомьтесь с инструкциями по применению данных препаратов.

*Таблица 2.*

<i>Количество тромбоцитов</i>	<i>Коррекция дозы</i>
<50,000/мкл после 2-х недель терапии	Следует увеличить суточную дозу на 25 мг, но не более 100 мг в сутки

≥50 000/мкл до ≤100 000/мкл	используйте самую маленькую дозу элтромбопага, чтобы избежать снижения дозы пегинтерферона
От ≥100,000/мкл до ≤150,000/мкл	Следует снизить суточную дозу на 25 мг. Ожидать ответа со стороны уровня тромбоцитов пациента следует, по меньшей мере, в течение 2-х недель после снижения дозы.
>150,000/мкл	Лечение препаратом следует прекратить и увеличить частоту мониторинга количества тромбоцитов до 2-х раз в неделю. При уменьшении количества тромбоцитов менее 100000/мкл следует возобновить лечение, сократив дневную дозы на 25 мг*.

\* - для пациентов, принимающих дневную дозу 25 мг элтромбопага, нужно рассматривать возможность возобновления дозировки с 25 мг все последующие дни

\* - при начале противовирусной терапии уровень тромбоцитов может снизиться, поэтому нужно избегать немедленных изменений дозы элтромбопага

### *Отмена препарата*

Если после 2 недель лечения элтромбопагом с дозой в 100 мг не достигнут уровень тромбоцитов, необходимый для начала противовирусной терапии, лечение элтромбопагом должно быть приостановлено.

Лечение элтромбопагом должно быть приостановлено, когда заканчивается противовирусная терапия, если нет противоположных показаний. Повышенный уровень тромбоцитов и нарушения функции печени также являются показаниями для отмены препарата.

### ***Тяжелая апластическая анемия***

#### *Первоначальный режим дозирования*

Начальная доза препарата Элтромбопаг NOBEL® составляет 50 мг 1 раз в сутки.

У пациентов азиатской расы (таких как, китайцы, японцы, корейцы, тайцы и жители Тайваня) лечение препаратом Элтромбопаг NOBEL® следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки. Лечение должно начинаться в случае, когда у пациентов имеются цитогенетические аномалии 7 хромосомы.

#### *Мониторинг и коррекция дозы*

Для достижения гематологического ответа, как правило, требуется титрация дозы до 150 мг, что может занять до 16 недель после начала лечения препаратом Элтромбопаг NOBEL®. Дозу препарата Элтромбопаг NOBEL® следует подбирать с шагом увеличения, равным 50 мг каждые 2 недели, до дозы, необходимой для достижения целевого количества тромбоцитов ≥50000/мкл. Доза не должна превышать 150 мг в сутки. Следует регулярно мониторировать клинические гематологические показатели и печеночные тесты во время всего курса терапии препаратом

Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> и корректировать дозу препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> на основании количества тромбоцитов в соответствии с правилами, указанными в таблице 3.

Таблица 3. Коррекция дозы препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> для пациентов с ТАА

Количество тромбоцитов	Коррекция дозы или ответ
<50000/мкл в течение, по крайней мере, 2 недель терапии	Повысить суточную дозу на 50 мг, но не выше 150 мг в сутки. Пациентам азиатской расы или с нарушением функции печени следует принимать препарат в дозе 25 мг 1 раз в сутки, увеличить суточную дозу до 50 мг перед повышением дозы на 50 мг.
от $\geq 50000$ /мкл до $\leq 150000$ /мкл	Применять наименьшую эффективную дозу для поддержания количества тромбоцитов
от $\geq 150000$ /мкл до $\leq 250000$ /мкл	Снизить суточную дозу на 50 мг. Спустя 2 недели оценить эффект новой дозы и принять решение о дальнейшей коррекции дозы.
>250000/мкл	Прекратить прием препарата Элтромбопаг NOBEL <sup>®</sup> не менее чем на 1 неделю. После того, как количество тромбоцитов достигнет <100000/мкл, возобновить лечение в дозе, сниженной на 50 мг.

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

Как только количество тромбоцитов достигнет уровня >50 000/мкл, концентрация гемоглобина достигнет >10 г/дл без трансфузий эритроцитарной массы, и абсолютное число нейтрофилов (АЧН) достигнет  $>1 \times 10^9$ /л, и эти показатели сохранятся на протяжении не менее 8 недель, дозу препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> следует снизить на 50%. Если показатели останутся стабильными через 8 недель после снижения дозы, следует прекратить прием препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> и контролировать показатели крови. Если количество тромбоцитов снизится до <30 000/мкл, концентрация гемоглобина снизится до <9 г/дл или АЧН будет составлять  $<0,5 \times 10^9$ /л, лечение препаратом Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> можно возобновить в прежней дозе.

*Отмена препарата*

В случае отсутствия гематологического ответа после 16 недель терапии препаратом Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> следует отменить. Необходимо рассмотреть возможность отмены терапии препаратом Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> в случае появления новых цитогенетических отклонений. Также отмена терапии препаратом Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> требуется в случае чрезмерного ответа со стороны количества тромбоцитов (как указано в таблице) или важных отклонений результатов функциональных проб печени.

### ***Особые группы пациентов***

#### *Дети и подростки до 18 лет*

Применение препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> у детей в возрасте до одного года с хронической ИТП не рекомендуется по причине недостаточных данных по безопасности и эффективности. Безопасность и эффективность применения препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> у детей и подростков младше 18 лет с хроническим ВГС, связанным с тромбоцитопенией или ТАА, не установлены. Данные отсутствуют.

#### *Пожилые пациенты*

Имеются ограниченные данные по применению препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> у пациентов в возрасте 65 лет и старше, и клинический опыт применения препарата у пациентов с ИТП в возрасте старше 85 лет отсутствует. Не было отмечено клинически значимых различий безопасности препарата у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами.

Имеются ограниченные данные по применению препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> у пациентов с ВГС и ТАА в возрасте старше 75 лет. У таких пациентов необходимо проявлять осторожность.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Корректировка доз у пациентов с нарушением функции почек не требуется. У пациентов с нарушением функции почек необходимо применять препарат Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> с осторожностью и выполнять тщательный мониторинг, например, путем контроля креатинина сыворотки крови и/или выполнения анализа мочи.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Назначение препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> должно проводиться с осторожностью у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) у пациентов с печеночной недостаточностью (более 5 по шкале Чайлд-Пью). При необходимости в приеме препарата у таких пациентов начальная доза препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup> составляет 25 мг один раз в день. Коррекция дозы в сторону увеличения должна проводиться не ранее, чем через 3 недели после начала терапии.

Корректировка доз не требуется у пациентов с тромбоцитопенией с хроническим вирусом гепатита С и легким нарушением функции печени (балл тяжести согласно классификации по шкале Чайлд-Пью  $\leq 6$ ). У пациентов с хроническим вирусом гепатита С и тяжелой апластической анемией с нарушением функции печени применение препарата

Элтромбопаг NOBEL® должно инициироваться в дозе 25 мг один раз в сутки. После начала применения препарата Элтромбопаг NOBEL® 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 тромбоэмболические явления, у пациентов с тромбоцитопенией с прогрессирующей хронической печеночной недостаточностью, получающих лечение с применением препарата Элтромбопаг NOBEL®, в случае подготовки к инвазивной процедуре, либо у пациентов с ВГС, проходящих противовирусную терапию.

#### *Пациенты азиатской расы*

У пациентов – жителей и выходцев из Азии и их потомков (например, китайцев, японцев, тайцев, жителей Тайваня и корейцев) в случае ИТП и тромбоцитопении при хроническом гепатите С рекомендуется назначать препарат в сниженной начальной дозе 25 мг один раз в сутки. Аналогичная доза (25 мг в сутки) назначается в качестве стартовой у пациентов с нарушением функции печени в обоих случаях.

Необходимо осуществлять мониторинг количества тромбоцитов пациента и использовать стандартные критерии и рекомендации для дальнейшей коррекции дозы.

#### ***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

*Симптомы:* нераспространенная сыпь, преходящая брадикардия, утомляемость и повышение уровня трансаминаз. Количество тромбоцитов достигло 672,000/мкл на 18 день после приема указанной дозы с максимумом 929,000/мкл. Данные изменения были обратимыми.

*Лечение:* в случае передозировки возможно значительное увеличение количества тромбоцитов, что может приводить к тромботическим/тромбоэмболическим осложнениям. В случае передозировки следует рассмотреть вопрос о приеме внутрь препаратов, содержащих катионы металлов, например кальция, алюминия или магния, для связывания и уменьшения всасывания элтромбопага. Следует тщательно контролировать количество тромбоцитов. Лечение препаратом Элтромбопаг NOBEL® возобновляют в соответствии с рекомендациями по режиму дозирования.

Поскольку почечная экскреция не является основным путем выведения элтромбопага, который активно связывается с белками плазмы крови, вероятнее всего, гемодиализ не является эффективным методом существенного ускорения выведения элтромбопага из организма.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата.***

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

*Терапия 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, тромбофлебит поверхностных вен, гиперемия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Кашель <sup>♦</sup>
	Часто	Орофарингеальная боль, ринорея <sup>♦</sup>
	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 <sup>♦</sup>
	Часто	Язвенный стоматит, зубная боль <sup>♦</sup> , рвота, боль в животе <sup>♦</sup> , 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	Очень часто	Повышение уровня аланинаминотрансферазы <sup>†</sup>
	Часто	Повышение уровня

путей		аспартатаминотрансферазы <sup>†</sup> , гипербилирубинемия, нарушение функции печени
	Нечасто	Холестаз, очаговое поражение печени, гепатит, лекарственное поражение печени
Нарушение со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто	Сыпь, алоpecia, 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	Очень часто	Боль в спине
	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 <sup>†</sup>
	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 железы	Часто	Меноррагия
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 pH мочи
Травмы, отравления и осложнения	Нечасто	Солнечный ожог

процедур		
----------	--	--

♦ 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.

***В популяции пациентов с вирусом гепатита С (элтробонаг в комбинации с интерфероном и рибавирином)***

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 спине, 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 в лабораторных показателях	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

### ***В популяции пациентов 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 спине, 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

#### *Отчетность о подозреваемых побочных реакциях*

Отчетность о побочных реакциях очень важна для дальнейшей оценки пользы и риска препарата Элтромбопаг NOBEL<sup>®</sup>, в связи с чем, компания

просит медицинских работников сообщать обо всех подозреваемых побочных реакциях.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.**

<http://www.ndda.kz>

### **Дополнительные сведения**

#### ***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

*активные вещества:* элтромбопага оламин 31.900 мг (эквивалентно элтромбопагу 25.000 мг), элтромбопага оламин 63.800 мг (эквивалентно элтромбопагу 50.000 мг), элтромбопага оламин 95.700 мг (эквивалентно элтромбопагу 75.000 мг)

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая РН 102, маннитол, повидон 30 LP, целлюлоза микрокристаллическая силикатированная (PROSOLV HD90), натрия крахмала гликолят (тип А), глицерил дибегенат (Компритол 888 АТО), магния стеарат;

Материал пленочной оболочки №13: титана диоксид (E171), гидроксипропилметилцеллюлоза 2910/гипромеллоза 3 сР, гидроксипропилметилцеллюлоза 2910/гипромеллоза 6 сР, макрогол/полиэтиленгликоль 400, полисорбат 80

Материал пленочной оболочки №137: гидроксипропилметилцеллюлоза 2910/гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол/полиэтиленгликоль, железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172)

Материал пленочной оболочки №128: гидроксипропилметилцеллюлоза 2910/гипромеллоза 3 сР, гидроксипропилметилцеллюлоза 2910/гипромеллоза 6 сР, титана диоксид (E171), макрогол/полиэтиленгликоль, полисорбат 80, железа оксид красный (E172)

#### ***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, двояковыпуклые, с фаской с двух сторон (для дозировки 25 мг).

Таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, двояковыпуклые с фаской с двух сторон (для дозировки 50 мг).

Таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой коричневато-розового цвета, двояковыпуклые с фаской с двух сторон (для дозировки

75 мг).

### **Форма выпуска и упаковка**

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из форматеры алюминиевой и фольги алюминиевой.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона с голограммой фирмы – производителя.

### **Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности!

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C в сухом месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Сведения о производителе**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Адрес электронной почты [nobel@nobel.kz](mailto:nobel@nobel.kz)

### **Держатель регистрационного удостоверения**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Адрес электронной почты [nobel@nobel.kz](mailto:nobel@nobel.kz)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Адрес электронной почты [nobel@nobel.kz](mailto:nobel@nobel.kz)