

І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

РЕВОЛАД™

(REVOLADE™)

Склад:

діюча речовина: ельтромбопаг;

1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтромбопагу (у формі ельтромбопагу оламіну);

допоміжні речовини: магнію стеарат, маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, повідон К30, натрію крохмальгліколят (тип А); оболонка Opadry White YS-1-7706-G: гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (Е 171), полісорбат 80 (для таблеток по 25 мг); оболонка Opadry Brown 03B26716: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 400, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172) (для таблеток по 50 мг).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 25 мг: круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки білого кольору з маркуванням GS NX3 та 25 з одного боку; таблетки по 50 мг: круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки коричневого кольору з маркуванням GS UFU та 50 з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антигеморагічні засоби, системні гемостатики.

Код АТХ В02В Х05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Тромбопоетин є основним цитокіном, що бере участь у регуляції мегакаріопоезу та утворенні тромбоцитів і є ендogenousним лігандом для рецепторів тромбопоетину. Ельтромбопаг взаємодіє з трансмембранним доменом рецепторів тромбопоетину людини і ініціює каскад сигналів, схожих, але не ідентичних з тими, що запускаються ендogenousним тромбопоетином, індуюючи

проліферацію та диференціацію мегакаріоцитів із клітин-попередників у кістковому мозку.

Клінічна ефективність та безпека

Дослідження за участю пацієнтів з хронічною імунною (ідіопатичною) тромбоцитопенією (ІТП)

Два рандомізованих подвійно сліпих плацебо-контрольованих дослідження фази III RAISE (TRA102537) і TRA100773B та два відкриті дослідження REPEAT (TRA108057) і EXTEND (TRA105325) оцінювали безпеку та ефективність застосування ельтромбопагу дорослим пацієнтам з попередньо лікованою хронічною ІТП.

Клінічне дослідження, яке б порівнювало ельтромбопаг з іншими варіантами лікування (наприклад спленектомією), не проводилось. До початку терапії слід розглянути питання довгострокової безпеки ельтромбопагу.

Діти (у віці 1–17 років)

Безпеку та ефективність застосування ельтромбопагу дітям вивчали в двох дослідженнях.

TRA115450 (PETIT2): первинною кінцевою точкою була стійка відповідь, визначена як частка осіб, які отримували ельтромбопаг і досягли кількості тромбоцитів $\geq 50\ 000/\text{мкл}$ протягом щонайменше 6 з 8 тижнів (за відсутності екстреної терапії) в період з 5-го по 12-й тиждень під час подвійно сліпої рандомізованої фази. Учасники мали підтверджену хронічну ІТП протягом принаймні 1 року і не дали відповіді щонайменше на один попередній курс терапії ІТП або в них стався рецидив під час такої терапії, або вони були не в змозі продовжувати інше лікування ІТП з медичної причини та мали кількість тромбоцитів $< 30\ 000/\text{мкл}$. 92% пацієнтів були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для отримання ельтромбопагу ($n=63$) та плацебо ($n=29$) і стратифіковані до трьох вихідних груп. Дозу ельтромбопагу можна було коригувати залежно від кількості тромбоцитів у конкретного пацієнта.

В цілому значно більша частка пацієнтів, які отримували ельтромбопаг (40%), порівняно з групою плацебо (3%) досягли первинної кінцевої точки (відношення шансів: 18,0 [95% ДІ: 2,3; 140,9], $p < 0,001$). Цей результат був узгодженим в усіх трьох вікових групах (таблиця 1).

Таблиця 1

Стійка відповідь тромбоцитів у дітей з хронічною ІТП за віком

Групи	Ельтромбопаг n/N (%) [95% ДІ]	Плацебо n/N (%) [95% ДІ]
Група 1 (12–17 років)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Група 2 (6–11 років)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [ДВ]
Група 3 (1–5 років)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [ДВ]

ДВ — дані відсутні

Статистично менша кількість пацієнтів, які отримували ельтромбопаг, потребували екстреної терапії під час рандомізованого періоду порівняно з групою плацебо (19% [12/63] проти 24%

[7/29], $p=0,032$).

На вихідному рівні 71% осіб в групі ельтромбопагу та 69% в групі плацебо повідомили про будь-яку кровотечу (1–4-го ступеня за ВООЗ). Через 12 тижнів частка пацієнтів, які отримували ельтромбопаг і повідомили про будь-яку кровотечу, зменшилась до половини від вихідного рівня (36 %). Для порівняння через 12 тижнів 55% пацієнтів, які отримували плацебо, повідомили про будь-яку кровотечу.

Учасникам було дозволено зменшити обсяг вихідної терапії ІТП лише протягом відкритої фази дослідження, а 53% (8/15) пацієнтів могли зменшити обсяг вихідної терапії ІТП ($n=1$) чи припинити ($n=7$) таку терапію, переважно кортикостероїди, без необхідності в екстреній терапії.

TRA108062 (PETIT): первинною кінцевою точкою була частка учасників, які досягли кількості тромбоцитів $\geq 50\,000/\text{мкл}$ щонайменше один раз в період між 1-м та 6-м тижнем рандомізованого періоду. Пацієнти не дали відповіді щонайменше на один попередній курс терапії ІТП або в них стався рецидив під час такої терапії та кількість тромбоцитів була $< 30\,000/\text{мкл}$ ($n=67$). Під час рандомізованого періоду дослідження учасники були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для отримання ельтромбопагу ($n=45$) та плацебо ($n=22$) і стратифіковані до трьох вихідних груп. Дозу ельтромбопагу можна було коригувати залежно кількості тромбоцитів у конкретного пацієнта.

В цілому значно більша частка пацієнтів, які отримували ельтромбопаг (62%), порівняно з групою плацебо (32%) досягли первинної кінцевої точки (відношення шансів: 4,3 [95% ДІ: 1,4; 13,3] $p=0,011$).

Стійка відповідь була відзначена у 50% тих, хто дав початкову відповідь протягом 20 з 24 тижнів у дослідженні PETIT 2 та протягом 15 з 24 тижнів в дослідженні PETIT.

-

Дослідження за участю пацієнтів з тромбоцитопенією, асоційованою з хронічним гепатитом С

Ефективність та безпеку ельтромбопагу в лікуванні тромбоцитопенії у пацієнтів з ВГС оцінювали в двох рандомізованих подвійно сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях. В дослідженні ENABLE 1 використовували пегінтерферон альфа-2а плюс рибавірин для противірусного лікування, а в дослідженні ENABLE 2 — пегінтерферон альфа-2b та рибавірин. Пацієнти не отримували противірусних засобів прямої дії.

-

Тяжка апластична анемія

Ельтромбопаг вивчали в одноцентровому відкритому випробуванні в одній групі за участю 43 пацієнтів з тяжкою апластичною анемією та рефрактерною тромбоцитопенією після щонайменше одного курсу імуносупресивної терапії (ІСТ), які мали кількість тромбоцитів $\leq 30\,000/\text{мкл}$.

Вважалось, що більшість учасників, 33 (77%), має первинне рефрактерне захворювання, визначене як відсутність належної відповіді на попередню ІСТ за будь-яким показником. В інших 10 учасників була недостатня відповідь тромбоцитів на попереднє лікування. Всі 10 отримали щонайменше 2 попередні схеми ІСТ, а 50% — щонайменше 3 попередні схеми ІСТ.

Пацієнти з анемією Фанконі, інфекцією, що не відповідає на належну терапію, наявністю ПНГ-клону в нейтрофілах на рівні $\geq 50\%$, були виключені з дослідження.

На вихідному рівні медіана кількості тромбоцитів становила 20 000/мкл, рівні гемоглобіну – 8,4 г/дл, АКН – $0,58 \times 10^9/\text{л}$, а абсолютна кількість ретикулоцитів – $24,3 \times 10^9/\text{л}$. 86% пацієнтів мали залежність від переливання еритроцитів, а 91% — від переливання тромбоцитів. Більшість пацієнтів (84%) отримали щонайменше 2 попередні курси ІСТ. Три пацієнти мали цитогенетичні патології на вихідному рівні.

Первинною кінцевою точкою була гематологічна відповідь за оцінкою через 12 тижнів лікування ельтромбопагом. Гематологічну відповідь визначали як відповідність одному чи кільком з таких критеріїв: зростання кількості тромбоцитів до 20 000/мкл від вихідного рівня або стабілізація кількості тромбоцитів на тлі незалежності від переливань протягом принаймні 8 тижнів; підвищення рівнів гемоглобіну на $>1,5$ г/дл або зменшення на ≥ 4 одиниці переливань еритроцитів протягом 8 тижнів поспіль; збільшення абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) до 100% або збільшення АКН $>0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Частота гематологічної відповіді становила 40% (17/43 пацієнтів; 95% ДІ 25, 56), причому більшість дали відповідь за одним показником (13/17, 76%), тоді як через 12 тижнів було відзначено 3 відповіді за 2 показниками та 1 відповідь за 3 показниками. Застосування ельтромбопагу припиняли через 16 тижнів, якщо гематологічна відповідь або незалежність від переливань не були досягнуті. Пацієнти, які дали відповідь, продовжили лікування в розширеній фазі дослідження. Всього 14 пацієнтів увійшли до цієї фази. 9 з цих пацієнтів досягли відповіді за декількома показниками, 4 з 9 продовжували отримувати терапію, а 5 зменшили обсяг лікування ельтромбопагом та підтримували відповідь (медіана спостереження – 20,6 місяця, діапазон – від 5,7 до 22,5 місяця). Інші 5 пацієнтів припинили терапію: троє – через рецидив через 3 місяці розширеної фази.

Під час лікування ельтромбопагом 59% (23/39) пацієнтів досягли незалежності від переливань тромбоцитів (28 днів без переливання), а 27% (10/37) досягли незалежності від переливань еритроцитів (56 днів без переливання). Найдовший період незалежності від переливань тромбоцитів для тих, хто не дав відповіді, дорівнював 27 днів (медіана). Найдовший період незалежності від переливань тромбоцитів для тих, хто дав відповідь, дорівнював 287 днів (медіана). Найдовший період незалежності від переливань еритроцитів для тих, хто не дав відповіді, дорівнював 29 днів (медіана). Найдовший період незалежності від переливань еритроцитів для тих, хто дав відповідь, дорівнював 266 днів (медіана).

Понад 50% тих, хто дав відповідь і залежав від переливань на вихідному рівні, досягли зниження на $>80\%$ потреби в переливанні як тромбоцитів, так і еритроцитів порівняно з вихідним рівнем.

Попередні дані підтверджуючого дослідження (дослідження ELT116826), триваючого нерандомізованого відкритого дослідження фази II в одній групі, проведеного за участю пацієнтів з рефрактерною ТАА, продемонстрували узгоджені результати. Дані обмежені 21 із запланованих 60 пацієнтів з гематологічною відповіддю, про яку повідомили 52% пацієнтів через 6 місяців. Відповідь за декількома показниками була відзначена у 45% пацієнтів.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні параметри ельтромбопагу при застосуванні цього препарату для лікування

дорослих, хворих на ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру (ІТП), такі: при застосуванні препарату у дозі 50 мг 1 раз на день максимальна концентрація препарату ($C_{\max}$) становить 8,01 мкг/мл (6,73; 9,53), а площа під кривою «концентрація/час» (AUC) – 108 мкг/год/мл (88; 134). При застосуванні препарату у дозі 75 мг 1 раз на день $C_{\max}$ становить 12,7 мкг/мл (11,0; 14,5), а AUC – 168 мкг/год/мл (143; 198).

Фармакокінетичні параметри ельтромбопагу при застосуванні цього препарату для лікування дорослих хворих з хронічним вірусним гепатитом С (ВГС) такі: при застосуванні препарату у дозі 50 мг 1 раз на день максимальна концентрація препарату ($C_{\max}$) становить 9,08 мкг/мл (7,96; 10,35), а площа під кривою «концентрація/час» (AUC) – 166 мкг/год/мл (143; 192). При застосуванні препарату у дозі 75 мг 1 раз на день $C_{\max}$ становить 16,71 мкг/мл (14,26; 19,58), а AUC – 301 мкг/год/мл (250; 363). При застосуванні препарату у дозі 100 мг 1 раз на день $C_{\max}$ становить 19,19 мкг/мл (16,81; 21,91), а AUC – 354 мкг/год/мл (304; 411). Таким чином, при застосуванні однакових доз ельтромбопагу його експозиція при лікуванні хворих на хронічний ВГС вища за його експозицію при лікуванні хворих на ІТП.

Абсорбція та біодоступність.

Пік концентрації ельтромбопагу досягається через 2-6 годин після перорального застосування. Сумісне застосування з антацидами та іншими речовинами, що містять полівалентні катіони, такі як молочні продукти та мінеральні добавки, суттєво зменшує концентрацію ельтромбопагу. В дослідженні відносної біодоступності у дорослих застосування ельтромбопагу у формі порошку для приготування пероральної суспензії дало змогу досягти значення $AUC_{(0-\infty)}$, на 22% вищого, ніж при застосуванні таблеток. Абсолютна біодоступність ельтромбопагу при призначенні людині не встановлена. Базуючись на екскреції із сечею та виведенні метаболітів із фекаліями, пероральна абсорбція речовин, пов'язаних з препаратом, після прийому разової дози 75 мг ельтромбопагу приблизно становить 52 %.

Розподіл

Ельтромбопаг великою мірою зв'язується з білками плазми людини (> 99,9 %), переважно з альбуміном. Ельтромбопаг є субстратом білка резистентності раку молочної залози, але не є субстратом Р-глікопротеїну та транспортних поліпептидів органічних аніонів.

Метаболізм.

Ельтромбопаг первинно метаболізується шляхом розщеплення, окислення та кон'югації з глюкуроноювою кислотою, глютатіоном або цистеїном. Під час радіологічного дослідження ельтромбопаг відповідав приблизно за 64 % AUC плазматичного радіоактивного вуглецю. Незначні метаболіти, отримані у результаті глюкуронізації та окислення, кожен з яких відповідає менш ніж за 10 % плазматичної радіоактивності, також були виявлені. Базуючись на даних дослідження застосування людині міченого радіоактивного ельтромбопагу, очікується, що приблизно 20 % дози метаболізується шляхом окислення. За даними дослідження *in vitro* було ідентифіковано, що ізоензими CYP1A2 та CYP2C8 відповідальні за метаболізм шляхом окислення, ізоензими уридиндифосфоглюкуронілтрансферази UGT1A1 та UGT1A3 відповідальні за глюкуронізацію, а бактерії з нижніх відділів шлунково-кишкового тракту можуть бути відповідальними за процес розщеплення препарату.

Елімінація.

Абсорбований ельтромбопаг інтенсивно метаболізується. Виводиться ельтромбопаг переважно з фекаліями (59 %), 31 % дози виявляється у сечі у вигляді метаболітів. Незміненого

ельтромбопагу у сечі не виявлено. Незмінений ельтромбопаг, що екскретується з фекаліями, становить приблизно 20 % дози. Період напіввиведення ельтромбопагу з плазми становить приблизно 21-32 години.

Фармакокінетичні взаємодії.

Базуючись на дослідженнях з міченим радіоактивним ельтромбопагом, можна стверджувати, що глюкуронізація відіграє незначну роль у його метаболізмі. Дослідження з використанням мікросом печінки людини показали, що саме ферменти UGT1A1 та UGT1A3 відповідають за глюкуронізацію ельтромбопагу. Ельтромбопаг був інгібітором низки ферментів UGT *in vitro*. Клінічно значущої медикаментозної взаємодії із залученням глюкуронізації не очікується у зв'язку з обмеженим впливом індивідуальних UGT ензимів на процес глюкуронізації ельтромбопагу та потенційних супутніх препаратів.

Приблизно 21% дози ельтромбопагу може метаболізуватися шляхом окислення. Дослідження з використанням мікросом печінки людини показали, що саме ферменти CYP1A2 та CYP2C8 відповідають за окислення ельтромбопагу. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що ельтромбопаг не є інгібітором CYP ензимів.

У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що ельтромбопаг є інгібітором транспортерів OATP1B1 та транспортерів білка резистентності раку молочної залози (BCRP – breast cancer resistance protein); ельтромбопаг підвищував експозицію субстрату розувастатину OATP1B1 і BCRP у клінічному дослідженні взаємодії лікарських засобів. У клінічних дослідженнях із застосуванням ельтромбопагу рекомендувалось зниження дози статинів на 50 %. Одночасне введення 200 мг циклоспорину (інгібітору BCRP) зменшувало C_{max} та AUC_{inf} ельтромбопагу на 25 % та 18 % відповідно. Одночасне введення 600 мг циклоспорину зменшувало C_{max} та AUC_{inf} ельтромбопагу на 39 % та 24 %, відповідно.

Ельтромбопаг утворює хелатні комплекси з полівалентними катіонами, такими як залізо, кальцій, магній, алюміній, селен та цинк.

У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що ельтромбопаг не є субстратом для транспортних поліпептидів органічних аніонів, OATP1B1, але є інгібітором цього транспортеру (значення IC_{50} 2,7 мкМ [1,2 мкг/мл]). У дослідженнях *in vitro* також було продемонстровано, що ельтромбопаг є інгібітором та субстратом транспортерів білка резистентності раку молочної залози (BCRP) (значення IC_{50} 2,7 мкМ [1,2 мкг/мл]).

Окремі групи пацієнтів

Ниркова недостатність.

Фармакокінетика ельтромбопагу вивчалась після застосування цього препарату дорослим пацієнтам з нирковою недостатністю. Після прийому разової дози 50 мг AUC ельтромбопагу зменшувалася на 32 % у хворих з легкою нирковою недостатністю, на 36 % – у хворих з помірною нирковою недостатністю та на 60 % – у хворих із тяжкою нирковою недостатністю порівняно зі здоровими добровольцями. Хоча зазвичай у пацієнтів з нирковою недостатністю зменшується плазмова концентрація ельтромбопагу, існує суттєва варіабельність показників експозиції при порівнянні пацієнтів з нирковою недостатністю та здорових добровольців. Пацієнтам з нирковою недостатністю необхідно застосовувати ельтромбопаг з обережністю і за умови постійного спостереження, наприклад шляхом вимірювання сироваткового креатиніну та/або проведення аналізу сечі. Ефективність та безпека ельтромбопагу у пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою недостатністю та порушеннями функції печінки не встановлені.

Печінкова недостатність.

Фармакокінетика ельтромбопагу вивчалася після застосування цього препарату дорослим пацієнтам з печінковою недостатністю. Після прийому разової дози 50 мг AUC ельтромбопагу збільшувалася на 41 % у хворих із легкою печінковою недостатністю, на 80 % – у хворих із помірною печінковою недостатністю та на 93 % – у хворих із тяжкою печінковою недостатністю порівняно з відповідним показником у здорових добровольців. Існує суттєва варіабельність показників експозиції при порівнянні пацієнтів з печінковою недостатністю та здорових добровольців.

Вплив печінкової недостатності на фармакокінетику ельтромбопагу при повторному застосуванні був вивчений шляхом популяційного фармакокінетичного аналізу за участю 28 здорових добровольців та 714 пацієнтів з порушенням функції печінки (673 пацієнти з ВГС та 41 пацієнт з хронічною хворобою печінки іншої етіології). З цих 714 пацієнтів 642 мали легке порушення функції печінки, 67 — помірне порушення функції печінки і 2 — тяжке порушення функції печінки. Пацієнти з легким ступенем печінкової недостатності мали приблизно на 111 % (95% ДІ: від 45% до 283%) вищі показники AUC ельтромбопагу у плазмі крові, а пацієнти з помірним ступенем печінкової недостатності мали на 183 % (95% ДІ: від 90% до 459%) вищі показники AUC ельтромбопагу у плазмі крові порівняно з відповідним показником у здорових добровольців.

Тому ельтромбопаг не слід застосовувати для лікування пацієнтів з ІТП та печінковою недостатністю (шкала Чайлда – П'ю ≥ 5), якщо очікувана користь від застосування препарату не буде переважати ризику тромбозу портальних вен (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Пацієнтам з печінковою недостатністю необхідно застосовувати ельтромбопаг з обережністю. Пацієнтам з хронічною ІТП та легкою, помірною та тяжкою печінковою недостатністю лікування ельтромбопагом слід починати зі зменшеної дози 25 мг 1 раз на день.

Расова приналежність.

Вплив східноазійського походження пацієнта на фармакокінетику ельтромбопагу оцінювали з використанням аналізу популяційної фармакокінетики у 111 здорових дорослих (31 особа східноазійського походження) та 88 пацієнтів з ІТП (18 осіб східноазійського походження). За даними аналізу популяційної фармакокінетики у пацієнтів з ІТП східноазійського походження значення AUC ельтромбопагу виявилися приблизно на 49% вищими, ніж у пацієнтів інших рас, головним чином, представників європеїдної раси (див. розділ «Спосіб застосування»).

Вплив східно/південносхідного азійського походження пацієнта (наприклад китайського, японського, тайванського, корейського або тайського) на фармакокінетику ельтромбопагу оцінювали з використанням аналізу популяційної фармакокінетики у 635 пацієнтів з ВГС (145 – східноазійського походження та 69 – південносхідного азійського походження). На підставі оцінок аналізу популяційної фармакокінетики у пацієнтів східно/південносхідного азійського походження значення AUC ельтромбопагу виявилися приблизно на 55% вищими порівняно з у пацієнтів інших рас, головним чином, представників європеїдної раси (див. розділ «Спосіб застосування»).

Стать.

Вплив статі на фармакокінетику ельтромбопагу оцінювали з використанням аналізу популяційної фармакокінетики у 111 здорових дорослих (14 жінок) та 88 пацієнтів з ІТП (57 жінок). За даними аналізу популяційної фармакокінетики у пацієток з ІТП значення AUC ельтромбопагу виявилися приблизно на 23% вищими, ніж у пацієнтів чоловічої статі, без коригування за масою тіла.

Вплив статі на фармакокінетику ельтромбопагу оцінювали з використанням аналізу популяційної фармакокінетики у 635 пацієнтів з ВГС (260 жінок). За результатами моделювання у жінок з ВГС значення AUC ельтромбопагу виявилися приблизно на 41% вищими порівняно з такими у чоловіків.

Вік.

Вплив віку на фармакокінетику ельтромбопагу оцінювали з використанням аналізу популяційної фармакокінетики у 28 здорових осіб, 673 пацієнтів з ВГС та 41 пацієнта з хронічною хворобою іншої етіології у віці від 19 до 74 років. Дані фармакокінетики ельтромбопагу у пацієнтів віком від 75 років відсутні. За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) значення AUC ельтромбопагу в плазмі крові були на 41 % вище в порівнянні з більш молодими пацієнтами.

Діти (від 1 до 17 років)

За даними клінічних досліджень, виведення ельтромбопагу з плазми крові після перорального прийому збільшується зі збільшенням маси тіла. Вплив раси і статі на показники фармакокінетики ельтромбопагу у дітей та дорослих пацієнтів співпадають. Значення AUC ельтромбопагу у плазмі у пацієнтів східно/південносхідного азіяського походження були приблизно на 43 % вище порівняно з пацієнтами інших рас. Значення AUC ельтромбопагу у плазмі у пацієток з ІТП були приблизно на 25 % вище порівняно пацієнтами чоловічої статі.

Параметри фармакокінетики ельтромбопагу у дітей з ІТП наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Середні значення плазмових параметрів фармакокінетики ельтромбопагу в рівноважному стані дітей з ІТП (50 мг 1 раз на день)

Вік	C _{max} (мкг/мл)	AUC _(0-t) (мкг×год/мл)
12-17 років (n = 62)	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6-11 років (n 68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1-5 років (n 38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування пацієнтів із хронічною імунною (ідіопатичною) тромбоцитопенічною пурпурою віком від одного року, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами).

Лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що заважає розпочати або обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону.

Лікування дорослих пацієнтів з набутою апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Протипоказання.

Гіперчутливість до ельтромбопагу або будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив ельтромбопагу на інші лікарські засоби

Інгібітори ГМГ-КоА (гідроксиметилглютарил-коензим А) редуктази.

Дослідження *in vitro* продемонструвало, що ельтромбопаг не є субстратом для транспортних поліпептидів органічних аніонів (OATP1B1 – organic anion transporter polypeptide), але є інгібітором цих транспортерів. Дослідження *in vitro* також продемонструвало, що ельтромбопаг є субстратом та інгібітором BCRP. Прийом ельтромбопагу 75 мг один раз на добу протягом 5 днів з разовою дозою 10 мг субстрату OATP1B1 і BCRP розувастатину 39 здоровими дорослими добровольцями призвело до збільшення C_{max} розувастатину плазми на 103 % (90% довірчий інтервал [ДІ]: 82%, 126%) і $AUC_{0-\infty}$ на 55 % (90% ДІ: 42%, 69%). Також слід очікувати взаємодії з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, у тому числі аторвастатином, флувастатином, ловастатином, правастатином і симвастатином. При сумісному застосуванні з ельтромбопагом слід зменшувати дози статинів та ретельно контролювати побічні реакції, спричинені статинами.

Субстрати OATP1B1 та BCRP.

Застосовувати ельтромбопаг разом з іншими субстратами OATP1B1 (наприклад з метотрексатом) та BCRP (наприклад з топотеканом та метотрексатом) слід з обережністю.

Субстрати цитохрому P450

Дослідження з використанням печінкових мікросом людини показали, що ельтромбопаг (у дозі до 100 μ M) *in vitro* не гальмує CYP450 ензими 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 4A4/5 та 4A9/11 та гальмує CYP2C8 та CYP2C9, якщо при вимірюванні використовувати паклітаксел та диклофенак як тестові субстрати. Застосування 75 мг ельтромбопагу 24 здоровим чоловікам-добровольцям не гальмувало або індукувало метаболізм тестових субстратів для 1A2 (кофеїну), 2C19 (омепразолу), 2C9 (флурбіпрофену) або 3A4 (мідазоламу). При сумісному застосуванні ельтромбопагу та субстратів CYP450 клінічно значущої взаємодії не очікується.

Інгібітори протеази ВГС.

Коригування дози не потрібне, якщо ельтромбопаг застосовують сумісно з талапревіром або боцепревіром. Сумісне застосування разової дози ельтромбопагу 200 мг з 750 мг талапревіру

кожні 8 годин не змінює концентрації телапревіру в плазмі.

Спільне призначення разової дози ельтромбопагу 200 мг з 800 мг боцепревіру кожні 8 годин не змінює $AUC_{(0-t)}$, але збільшує C_{max} на 20 % і знижує C_{min} на 32 %. Клінічну значущість зниження C_{min} не було встановлено, рекомендується ретельний клінічний і лабораторний контроль супресії ВГС.

Вплив інших лікарських засобів на ельтромбопаг

Циклоспорин.

Дослідження *in vitro* показали, що ельтромбопаг є субстратом та інгібітором білка резистентності раку молочної залози. Зниження впливу ельтромбопагу спостерігалось при сумісному застосуванні 200 мг та 600 мг циклоспорину (інгібітору BCRP). Одночасне застосування 200 мг циклоспорину зменшувало C_{max} та $AUC_{0-\infty}$ ельтромбопагу на 25 % та 18 % відповідно. Одночасне застосування 600 мг циклоспорину зменшувало C_{max} та $AUC_{0-\infty}$ ельтромбопагу на 39% та 24% відповідно. Коригування дози ельтромбопагу під час лікування здійснюється на підставі кількості тромбоцитів пацієнта. Кількість тромбоцитів слід контролювати принаймні раз на тиждень протягом 2 – 3 тижнів після призначення спільного застосування ельтромбопагу з циклоспорином. Може потребуватися збільшення дози ельтромбопагу відповідно до кількості тромбоцитів.

Полівалентні катіони (хелатне сполучення)

Ельтромбопаг вступає у хелатне сполучення з полівалентними катіонами, такими як алюміній, кальцій, залізо, магній, селен та цинк. Призначення ельтромбопагу разовою дозою 75 мг з полівалентним антацидом, що містить катіони (1524 мг гідроксиду алюмінію і 1425 мг карбонату магнію), зменшило $AUC_{0-\infty}$ ельтромбопагу в плазмі крові на 70 % і C_{max} на 70 %. Антациди, молочні продукти та інші речовини, що містять полівалентні катіони, такі як мінеральні добавки, слід приймати щонайменше за 2 години до або через 4 години після застосування ельтромбопагу, щоб запобігти значному зменшенню абсорбції ельтромбопагу за рахунок хелатного сполучення.

Взаємодія з їжею.

Застосування ельтромбопагу у формі таблеток разом з їжею з високим вмістом кальцію (наприклад, їжею, що включає молочні продукти) значно зменшило $AUC_{0-\infty}$ та C_{max} . І навпаки, застосування ельтромбопагу за 2 години до або 4 години після їжі з високим чи низьким вмістом кальцію (<50 мг кальцію) не змінило експозицію ельтромбопагу в плазмі до клінічно значущого ступеня.

Прийом одноразової дози ельтромбопагу 50 мг у формі таблетки разом зі стандартним висококалорійним сніданком з високим вмістом жирів, включаючи молочні продукти, зменшує плазматичний AUC ельтромбопагу на 59 %, а C_{max} – на 65 %.

Прийом одноразової дози ельтромбопагу 25 мг у формі порошку для приготування суспензії для перорального застосування разом з середньокалорійною їжею з високим вмістом кальцію, середнім вмістом жирів зменшував плазматичний середній $AUC_{0-\infty}$ ельтромбопагу на 75% та середній C_{max} на 79%. Таке зменшення експозиції послаблювалось при застосуванні разової дози 25 мг ельтромбопагу у формі порошку для приготування суспензії для перорального застосування за 2 години до прийому їжі з високим вмістом кальцію (середнє значення $AUC_{0-\infty}$ зменшилось на 20%, а середнє значення C_{max} — на 14%).

Продукти харчування з низьким вмістом кальцію (<50 мг кальцію), у тому числі фрукти, нежирна шинка, яловичина і незбагачений (без додавання кальцію, магнію або заліза) фруктовий сік, незбагачене соєве молоко і незбагачені крупи суттєво не впливали на експозицію ельтромбопагу в плазмі, незалежно від калорійності і вмісту жирів.

Лопінавір/ритонавір.

Сумісне застосування ельтромбопагу із лопінавіром/ритонавіром (ЛПВ/РТВ) може зменшувати концентрацію ельтромбопагу. Дослідження, проведене за участю 40 здорових добровольців, показало, що сумісне призначення єдиної дози ельтромбопагу 100 мг з ЛПВ/РТВ 400/100 мг двічі на добу призвело до зниження $AUC_{0-\infty}$ ельтромбопагу плазми крові на 17 %. Тому застосовувати ельтромбопаг разом з лопінавіром/ритонавіром слід з обережністю. Для правильного визначення дози ельтромбопагу необхідно ретельно перевіряти кількість тромбоцитів у разі супутнього початку або припинення лікування лопінавіром/ритонавіром.

Інгібітори та індуктори CYP1A2 і CYP2C8.

Ельтромбопаг метаболізується кількома шляхами, включаючи CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 і UGT1A3. Лікарські засоби, які впливають на інгібування або індукцію одного ферменту, навряд чи можуть виявляти істотний вплив на концентрації ельтромбопагу в плазмі; тоді як лікарські засоби, які впливають на інгібування або індукцію кількох ферментів, мають потенціал для збільшення (наприклад флувоксамін) або зменшення (наприклад рифампіцин) концентрацій ельтромбопагу.

Інгібітори протеази ВГС.

Результати дослідження взаємодії фармакокінетики двох лікарських засобів показують, що сумісне введення з однією дозою ельтромбопагу 200 мг повторних доз боцепревіру 800 мг кожні 8 годин або телапревіру 750 мг кожні 8 годин не змінює концентрацій ельтромбопагу в плазмі клінічно значущою мірою.

Лікарські засоби для лікування ІТП.

Лікарські засоби, що застосовуються у поєднанні з ельтромбопагом в клінічних дослідженнях для лікування ІТП, включають кортикостероїди, даназол та/або азатиоприн, внутрішньовенне введення імуноглобуліну та анти-D-імуноглобуліну. При сумісному застосуванні ельтромбопагу з іншими лікарськими засобами для лікування ІТП слід контролювати кількість тромбоцитів, щоб утримувати її у межах рекомендованого діапазону (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Особливості застосування.

У хворих на хронічний ВГС з тромбоцитопенією та хронічним захворюванням печінки пізньої стадії існує підвищений ризик розвитку побічних реакцій, у тому числі потенційно летальної печінкової недостатності та тромбоемболічних ускладнень. Підвищений ризик визначається за низьким рівнем альбуміну ≤ 35 г/л або при значенні показника моделі термінальної стадії захворювання печінки (MELD) ≥ 10 під час лікування ельтромбопагом у поєднанні з терапією інтерфероном. Крім того, переваги лікування з точки зору досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) в порівнянні з плацебо у цих пацієнтів були незначними (особливо у пацієнтів з базовим рівнем альбуміну ≤ 35 г/л). Лікування ельтромбопагом цих хворих повинні розпочинати лише лікарі, що мають досвід ведення пацієнтів з хронічним

ВГС на пізній стадії, і тільки тоді, коли є ризик розвитку тромбоцитопенії або підтримка протівірусної терапії вимагає втручання. Якщо лікування є клінічно обумовленим, потрібен ретельний моніторинг стану цих хворих.

Взаємодія з протівірусними лікарськими засобами прямої дії

Безпека та ефективність комбінації ельтромбопагу з протівірусними лікарськими засобами прямої дії, затвердженими для лікування хронічного гепатиту С, на даний час не встановлена.

Ризик гепатотоксичності.

Застосування ельтромбопагу може спричиняти порушення функції печінки і виявляти серйозний токсичний вплив на печінку, що може бути небезпечним для життя (див. розділ «Побічні реакції»).

Слід вимірювати рівні сироваткових АЛТ, АСТ та білірубіну перед початком лікування ельтромбопагом, кожні 2 тижні під час корекції дози та щомісячно після стабілізації дозового режиму. Ельтромбопаг є інгібітором UGT1A1 і OATP1B1, що може призвести до розвитку непрямої гіпербілірубінемії. Якщо білірубін підвищений, слід проводити контроль прямого та непрямого білірубіну. При появі змін у печінкових тестах необхідно провести повторне визначення протягом 3-5 днів. Якщо порушення підтвердяться, потрібно контролювати рівень печінкових ферментів до їх нормалізації або стабілізації. Припиняти лікування ельтромбопагом слід при підвищенні рівня АЛТ ($\geq 3 \times \text{ВМН}$ у пацієнтів з нормальною функцією печінки або $\geq 3 \times$ вихідного рівня чи $> 5 \times \text{ВМН}$, залежно від того, яке значення є нижчим, у пацієнтів з підвищеними рівнями трансаміназ перед лікуванням), а також при:

- прогресуванні процесу;
- персистенції процесу ≥ 4 тижнів;
- супутньому підвищенні рівня прямого білірубіну;
- появі супутніх клінічних симптомів порушення функції печінки або ознак печінкової декомпенсації.

Ельтромбопаг пацієнтам із захворюваннями печінки слід призначати з обережністю. Пацієнтам з ІТП та ураженням печінки лікування ельтромбопагом слід починати зі зниженої дози. При призначенні пацієнтам з порушенням функції печінки необхідний ретельний моніторинг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність (при застосуванні разом з інтерфероном).

Печінкова недостатність у пацієнтів з хронічним ВГС: слід ретельно контролювати стан пацієнтів з низьким рівнем альбуміну (≤ 35 г/л) або при початковому значенні показника моделі термінальної стадії захворювання печінки (MELD) ≥ 10 .

У пацієнтів з ВГС з цирозом печінки при застосуванні альфа-інтерферону можливий ризик печінкової декомпенсації. В 2 контрольованих клінічних дослідженнях у пацієнтів з ВГС та тромбоцитопенією про ознаки печінкової недостатності (асцит, печінкову енцефалопатію, кровотечу з варикозно розширених вен, спонтанний бактеріальний перитоніт) повідомлялося частіше в групі ельтромбопагу (11 %), ніж у групі плацебо (6 %). Пацієнти з низьким рівнем альбуміну (< 35 г/л) або ≥ 10 за шкалою MELD на початку дослідження мали у 3 рази більший ризик печінкової недостатності та збільшення ризику летальних несприятливих подій

порівняно з тими, хто мав менш пізню стадію захворювання печінки. Крім того, переваги лікування з точки зору досягнення СВВ в порівнянні з плацебо у цих пацієнтів були незначними (особливо у пацієнтів з базовим рівнем альбуміну ≤ 35 г/л). Ельтромбопаг таким пацієнтам слід призначати тільки після ретельного розгляду очікуваних переваг у порівнянні з ризиками. При лікуванні пацієнтів з такими характеристиками необхідно уважно стежити за ознаками та симптомами печінкової недостатності. Задля інформації щодо критеріїв припинення лікування інтерфероном слід скористатися відповідною інструкцією для медичного застосування. Застосування ельтромбопагу слід припинити, якщо протівірусну терапію припинили в зв'язку з печінковою недостатністю.

Тромботичні/тромбоемболічні ускладнення.

Під час контрольованих досліджень за участю пацієнтів з тромбоцитопенією, хворих на ВГС, які отримували терапію інтерфероном ($n = 1439$), у 38 з 955 пацієнтів (4 %), які отримували ельтромбопаг, і у 6 з 484 (1 %) пацієнтів групі плацебо розвинулись тромбоемболічні ускладнення (ТЕУ). Зазначені тромботичні/тромбоемболічні ускладнення включали як венозні, так і артеріальні події. Більшість ТЕУ були несерйозними і були усунуті до кінця дослідження. Тромбоз портальної вени є найбільш поширеним ТЕУ в обох групах лікування (2 % пацієнтів, які отримували ельтромбопаг, проти $<1\%$ тих, які отримували плацебо). Не спостерігалось жодних специфічних зв'язків між часом початку лікування та розвитком ТЕУ. У пацієнтів з низьким рівнем альбуміну (≤ 35 г/л) або MELD ≥ 10 було зафіксовано вдвічі більший ризик розвитку ТЕУ, ніж у пацієнтів з вищим рівнем альбуміну; у пацієнтів віком ≥ 60 років ризик ТЕУ був у 2 рази вищим у порівнянні з молодшими пацієнтами. Ельтромбопаг таким пацієнтам потрібно призначати тільки після ретельного розгляду очікуваних переваг та можливих ризиків. Необхідно уважно стежити за ознаками та симптомами розвитку ТЕУ у таких пацієнтів.

Було встановлено, що ризик ТЕУ збільшується у пацієнтів з хронічною печінковою недостатністю (ХПН) при призначенні ельтромбопагу дозою 75 мг 1 раз на добу протягом двох тижнів при підготовці до інвазивних процедур. У 6 з 143 (4 %) дорослих пацієнтів з ХПН, які отримували ельтромбопаг, розвинулись ТЕУ (всі у системі портальної вени), у групі плацебо ТЕУ розвинулись у 2 з 145 (1 %) пацієнтів (одна подія в системі портальної вени і один інфаркт міокарда). У 5 з 6 пацієнтів, що одержували ельтромбопаг, розвинулись тромботичні ускладнення при кількості тромбоцитів > 200000 /мкл протягом 30 днів з моменту прийому останньої дози. Ельтромбопаг не показаний для лікування тромбоцитопенії у пацієнтів з хронічною печінковою недостатністю в рамках підготовки до інвазивних процедур.

За даними клінічних досліджень з ельтромбопагом у хворих з ГТП, випадки тромбоемболії спостерігалися при низькому та нормальному рівні тромбоцитів. З обережністю слід призначати ельтромбопаг пацієнтам з факторами ризику виникнення тромбоемболії, включаючи спадкові (наприклад фактор V Лейдена) або набуті фактори ризику (наприклад дефіцит антитромбіну III, антифосфоліпідний синдром), літний вік, тривалий період іммобілізації, злоякісні новоутворення, контрацептиви та гормональну замісну терапію, хірургічні втручання/травми, ожиріння, паління. Рівень тромбоцитів слід постійно контролювати та у разі його зростання більше необхідного рівня потрібно вирішувати питання про зменшення дози або припинення лікування ельтромбопагом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Завжди потрібно зважати на баланс ризик/користь при лікуванні пацієнтів із ризиком виникнення ТЕУ будь-якої етіології.

У клінічних випробуваннях при рефрактерній ТАА не було виявлено жодного випадку ТЕУ, однак ризик розвитку цих явищ не слід виключати у цій популяції пацієнтів через обмежену кількість хворих, які отримували лікування. Оскільки пацієнтам з показанням ТАА

призначається максимальна схвалена доза (150 мг/добу) і через характер реакції, розвиток ТЕУ можна очікувати в цій популяції пацієнтів.

Ельтромбопаг не слід застосовувати для лікування пацієнтів із помірною та тяжкою печінковою недостатністю (за шкалою Чайлда – П'ю ≥ 5), якщо потенційна користь від застосування не буде переважати ризик тромбозу портальних вен. Якщо прийнято рішення про необхідність застосування препарату, ельтромбопаг для лікування хворих з ІТП та печінковою недостатністю слід призначати з обережністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

Кровотечі після припинення лікування ельтромбопагом.

Після припинення лікування ельтромбопагом у пацієнтів з ІТП може повторно виникнути тромбоцитопенія. У більшості пацієнтів після припинення лікування Револадом кількість тромбоцитів повертається до початкового рівня протягом 2 тижнів, що збільшує ризик виникнення кровотеч і у деяких випадках спричиняє кровотечі. Цей ризик підвищується, якщо лікування ельтромбопагом припиняється на тлі застосування антикоагулянтів або антитромбоцитарних засобів. У разі припинення терапії ельтромбопагом лікування ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури рекомендується відновити згідно з існуючими клінічними рекомендаціями. Як додаткові заходи можна припинити антикоагулянтну та/або антитромбоцитарну терапію, переглянути антикоагуляційну або тромбоцитарну підтримку. Кількість тромбоцитів слід перевіряти щотижня протягом 4 тижнів після припинення лікування ельтромбопагом.

У клінічних дослідженнях пацієнтів, хворих на ВГС, після припинення прийому пегінтерферону, рибавіріну та ельтромбопагу повідомлялось про вищий рівень виникнення шлунково-кишкових кровотеч, в тому числі тяжких і летальних. Після припинення терапії пацієнтів потрібно контролювати на наявність будь-яких симптомів шлунково-кишкової кровотечі.

Кістково-мозкове формування ретикуліну та ризик кістково-мозкового фіброзу.

Ельтромбопаг може збільшувати ризик появи або підвищеного утворення ретикулінових волокон у кістковому мозку. Значення цього, як і при застосуванні інших агоністів тромбопоєтинових рецепторів, ще не встановлено.

Перед початком лікування ельтромбопагом слід ретельно вивчити мазок периферичної крові для визначення початкового рівня морфологічних порушень клітин крові. Після встановлення стабільного режиму дозування ельтромбопагу щомісяця потрібно робити повний аналіз крові із підрахунком лейкоцитарної формули. У разі появи незрілих або диспластичних клітин необхідно проаналізувати мазок периферичної крові щодо виявлення нових або поглиблення вже існуючих морфологічних порушень (наприклад розривів та появи ядер в еритроцитах, незрілих лейкоцитів) або цитопеній. Якщо у хворого з'являються нові або поглиблюються уже існуючі морфологічні порушення або виникає цитопенія, лікування ельтромбопагом слід припинити і вирішити питання про проведення біопсії кісткового мозку, включаючи фарбування мазка для визначення фіброзу.

Злоякісні новоутворення та їх прогресування.

Щодо агоністів ТРО-R існує теоретичне припущення, що вони можуть стимулювати прогресування існуючих гематопоєтичних новоутворень, таких як мієлодиспластичний синдром. Агоністи тромбопоєтинових рецепторів є факторами росту, що спричиняють розвиток

клітин-попередників тромбопоезу, їх диференціювання та продукцію тромбоцитів. Тромбопоетинові рецептори представлені, головним чином, на поверхні клітин мієлоїдного походження.

У клінічних дослідженнях застосування агоністів тромбопоетинових рецепторів у пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом (МДС) фіксувались випадки транзиторного збільшення кількості бластних клітин і прогресування МДС до гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ).

Діагноз ІТП або ТАА у дорослих і літніх пацієнтів повинен бути підтверджений шляхом виключення інших нозологій, що розвиваються з тромбоцитопенією, зокрема слід виключити діагноз МДС. Слід розглянути можливість виконання аспірації кісткового мозку та біопсії протягом перебігу захворювання та лікування, особливо у пацієнтів віком від 60 років, які мають системні симптоми аномалій, такі як зростання кількості периферичних бластних клітин.

Ефективність та безпеку застосування ельтромбопагу для лікування інших тромбоцитопенічних станів, включаючи МДС або тромбоцитопенію, індуковані хіміотерапією, не встановлено. Ельтромбопаг слід застосовувати лише за затвердженими показаннями і не слід застосовувати для лікування тромбоцитопенії, викликаной МДС, або будь-якої іншої причини тромбоцитопенії.

Цитогенетичні дефекти та прогресування до МДС/ГМЛ у пацієнтів з ТАА.

Відомо, що у пацієнтів з ТАА виникають цитогенетичні дефекти. Невідомо, чи ельтромбопаг підвищує ризик цитогенетичних дефектів у пацієнтів з ТАА. У клінічному випробуванні фази II ельтромбопагу у початковій дозі 50 мг/добу (з підвищенням дози кожні 2 тижні до максимальної дози 150 мг/добу) (ELT112523) у пацієнтів з рефрактерною ТАА виникнення нових цитогенетичних патологій спостерігалось у 17,1% дорослих пацієнтів [7/41 (у 4 з яких були зміни в хромосомі 7)]. Медіана часу до появи цитогенетичної патології дорівнювала 2,9 місяця.

У клінічному дослідженні фази II ельтромбопагу у дозі 150 мг/добу (зі змінами залежно від етнічної приналежності або віку відповідно до показань) (ELT116826) за участю пацієнтів з рефрактерною ТАА, виникнення нових цитогенетичних патологій спостерігалось у 22,6% дорослих пацієнтів [7/31 (у 3 з яких були зміни в хромосомі 7)]. Всі 7 пацієнтів мали нормальні цитогенетичні параметри на вихідному рівні. У шести пацієнтів відмічались цитогенетичні дефекти на 3-му місяці лікування ельтромбопагом. У одного пацієнта відмічались цитогенетичні дефекти на 6-му місяці лікування.

У клінічних випробуваннях ельтромбопагу за участю пацієнтів з ТАА 4% пацієнтів (5/133) був поставлений діагноз МДС. Медіана часу до постановки діагнозу становила 3 місяці з початку лікування ельтромбопагом.

Для пацієнтів з ТАА, які не піддавалися або важко піддавалися попередній імуносупресивній терапії, рекомендоване проведення обстеження кісткового мозку з цитогенетичними дослідженнями перед тим, як починати прийом ельтромбопагу, а потім на 3 та на 6 місяці лікування. Якщо будуть виявлені нові цитогенетичні дефекти, слід оцінити доцільність продовження лікування ельтромбопагом.

Катаракта та інші зміни з боку органів зору

За даними токсикологічних досліджень на тваринах, при застосуванні ельтромбопагу спостерігалися випадки виникнення катаракти. У контрольованих дослідженнях у пацієнтів з ВГС і тромбоцитопенією (n = 1439), які отримували терапію інтерфероном, прогресування вже

існуючої катаракти або вперше виявлені випадки катаракти склали 8 % у групі ельтромбопагу і 5 % у групі плацебо. Крововиливи в сітківку, переважно класу 1 або 2, були зареєстровані у пацієнтів з ВГС, які отримували інтерферон, рибавірин і ельтромбопаг (2 % у групі ельтромбопагу і 2 % у групі плацебо). Крововиливи спостерігались на поверхні сітківки (преретинальні), під сітківкою (субретинальні) або в тканини сітківки. Рекомендується регулярне офтальмологічне спостереження за пацієнтами, в тому числі з метою виявлення катаракти.

Подовження інтервалу QT / QTc.

Дослідження інтервалу QTc у здорових добровольців, які отримували по 150 мг ельтромбопагу на добу, не показали клінічно значущого впливу на реполяризацію серця. Про подовження інтервалу QTc повідомляється в клінічних випробуваннях за участю пацієнтів з ІТП і у пацієнтів з ВГС та тромбоцитопенією. Клінічне значення цих випадків подовження QTc невідоме.

Зниження терапевтичного ефекту лікування ельтромбопагом.

У разі зниження терапевтичного ефекту лікування або неможливості підтримувати відповідь тромбоцитів на лікування ельтромбопагом у межах рекомендованих доз слід шукати причинні фактори, включаючи підвищення вмісту ретикулінових волокон у кістковому мозку.

Діти

Зазначені особливості застосування ельтромбопагу для лікування ІТП необхідно враховувати у разі призначення препарату дітям.

Вплив на показники лабораторних аналізів

Ельтромбопаг має сильно забарвлений, отже може впливати на деякі показники лабораторних аналізів. У пацієнтів, які отримували Револад™, спостерігались зміна кольору сироватки та вплив на рівні загального білірубіну та креатиніну. Якщо результати лабораторних аналізів та клінічні спостереження не узгоджуються між собою, для визначення валідності результатів можна виконати повторні аналізи з використанням іншого методу.

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг)/таблетку, вкриту плівковою оболонкою, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає достатніх даних щодо застосування ельтромбопагу вагітним. За даними досліджень на тваринах була виявлена репродуктивна токсичність лікарського засобу. Потенційний ризик для людини невідомий.

Револад не рекомендується застосовувати у період вагітності.

Жінки репродуктивного віку/ контрацепція у чоловіків та жінок

Револад не рекомендується для лікування жінок репродуктивного віку, які не користуються засобами контрацепції.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає ельтромбопаг або його метаболіти у грудне молоко людини. За даними досліджень на тваринах, ельтромбопаг проникає у грудне молоко, тому не можна виключити ризик для немовляти. Слід вирішити питання про припинення годування груддю або утримання від лікування Револадом, зважаючи на очікувану користь від лікування для матері та потенційний ризик для дитини.

Фертильність

Репродуктивна функція самок і самців щурів при застосуванні їм доз препарату, порівнянних з дозами ельтромбопагу для людини, не зазнала впливу. Однак ризик для людини не може бути повністю виключений.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Ельтромбопаг чинить незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або під час роботи з іншими механізмами. Клінічний стан пацієнта і профіль побічних реакцій ельтромбопагу, у тому числі запаморочення і відсутність пильності, слід мати на увазі при розгляді здатності пацієнта виконувати завдання, які вимагають концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Лікування ельтромбопагом потрібно починати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування гематологічних захворювань або хронічного гепатиту С та його ускладнень.

Режим дозування є індивідуальним і базується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта. Метою лікування ельтромбопагом є не нормалізація кількості тромбоцитів.

Лікування пацієнтів із хронічною ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП).

Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів ≥ 50000 /мкл необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтромбопагу. Коригування дози базується на зміні кількості тромбоцитів. Не слід використовувати ельтромбопаг для нормалізації кількості тромбоцитів. У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів спостерігалось впродовж 1-2 тижнів після початку терапії ельтромбопагом і зменшення їх кількості спостерігалось впродовж 1-2 тижнів після припинення застосування препарату.

Дорослі пацієнти та діти віком від 6 до 17 років

Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 50 мг 1 раз на добу. Лікування пацієнтів східно/південносхідного азійського походження слід розпочинати зі зменшеної дози – 25 мг 1 раз на добу.

Діти віком від 1 до 5 років

Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 25 мг 1 раз на добу.

Моніторинг та коригування дозування.

Після початку лікування ельтромбопагом дозу потрібно коригувати так, щоб досягнути рівня тромбоцитів ≥ 50000 /мкл та підтримувати його для зменшення ризику виникнення кровотеч. Не слід перевищувати дозу 75 мг на добу.

В ході лікування ельтромбопагом необхідно регулярно контролювати печінкові функціональні тести і гематологічні показники та коригувати дозу ельтромбопагу, базуючись на рівні тромбоцитів, як наведено у таблиці 3. Розгорнутий аналіз крові, включаючи підрахунок кількості тромбоцитів та мазок периферичної крові, потрібно проводити щотижня до встановлення сталого рівня тромбоцитів (≥ 50000 /мкл щонайменше впродовж 4 тижнів). Після цього розгорнутий аналіз крові проводиться щомісяця.

Застосовується найменша ефективна доза препарату для підтримки необхідного рівня тромбоцитів.

Таблиця 3

Корекція дози ельтромбопагу для пацієнтів з ІТП

Кількість тромбоцитів	Доза
< 50000/мкл після щонайменше 2 тижнів терапії	Збільшити добову дозу на 25 мг до досягнення максимальної дози 75 мг на добу.*
≥ 50000 /мкл та ≤ 150000 /мкл	Застосовувати найменшу ефективну дозу ельтромбопагу та/або супутнього препарату для лікування ІТП для підтримки рівня тромбоцитів, що запобігає кровотечі або зменшує її.
> 150000/мкл та ≤ 250000 /мкл	Зменшити добову дозу на 25 мг. Зачекати 2 тижні для оцінки ефекту від цього та подальшого відповідного коригування дози**.
> 250000/мкл	Припинити застосування ельтромбопагу, збільшити частоту підрахунку тромбоцитів до 2 разів на тиждень. При рівні тромбоцитів ≤ 100000 /мкл повторно призначити ельтромбопаг у зменшеній на 25 мг добовій дозі.

* Для пацієнтів, які отримують терапію ельтромбопагом у дозі 25 мг 1 раз через добу, підвищувати дозу до 25 мг 1 раз на добу.

** Для пацієнтів, які отримують терапію ельтромбопагом у дозі 25 мг 1 раз на добу, слід спробувати відновити лікування у дозі 25 мг через добу.

Ельтромбопаг можна застосовувати додатково до інших лікарських засобів для лікування ІТП. Відповідно до клінічного стану слід коригувати дозу супутніх лікарських засобів для лікування ІТП з метою уникнення надмірного збільшення кількості тромбоцитів в ході лікування ельтромбопагом.

Перед кожним новим коригуванням дози слід зачекати щонайменше 2 тижні після

попереднього коригування дози для того, щоб побачити відповідь тромбоцитів пацієнта на лікування.

Стандартною кількістю ельтромбопагу для збільшення або зменшення добової дози є 25 мг на добу.

Припинення лікування.

Застосування ельтромбопагу слід припинити, якщо рівень тромбоцитів не підвищився до рівня, достатнього для уникнення клінічно значущої кровотечі, після 4 тижнів лікування ельтромбопагом у дозі 75 мг 1 раз на добу.

Періодично потрібно проводити клінічне обстеження пацієнта та приймати рішення про продовження лікування на індивідуальній основі. У пацієнтів з інтактною селезінкою слід оцінити можливість проведення спленектомії. Після припинення лікування можлива повторна поява тромбоцитопенії.

Лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним ВГС.

При застосуванні ельтромбопагу у комбінації з противірусними препаратами слід звернутися до інструкції з медичного застосування цих препаратів.

У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів загалом спостерігалось впродовж 1 тижня після початку лікування ельтромбопагом. Метою лікування повинно бути досягнення мінімально необхідної кількості тромбоцитів для початку противірусної терапії. В ході противірусної терапії метою лікування повинна бути підтримка кількості тромбоцитів на рівні, що попереджує ризик кровотеч, звичайно це 50000-75000/мкл. Рівня тромбоцитів > 75000/мкл слід уникати. Застосовується найменша ефективна доза ельтромбопагу для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів, що необхідна для початку та оптимізації противірусної терапії. Підбір доз базується на відновленні кількості тромбоцитів.

Початкова доза.

Початкова доза препарату складає 25 мг 1 раз на добу. Не потрібно змінювати дозу пацієнтам східно/південносхідного азійського походження або пацієнтам із легким порушенням функції печінки.

Моніторинг та коригування дози.

Дозу ельтромбопагу збільшують на 25 мг кожні 2 тижні до досягнення кількості тромбоцитів, оптимальної для початку противірусної терапії. Кількість тромбоцитів слід перевіряти щотижня перед початком противірусної терапії. На початку противірусної терапії кількість тромбоцитів може зменшитись, тому відразу коригувати дозу не слід (див. таблицю 3).

В ході противірусної терапії слід коригувати дозу ельтромбопагу таким чином, щоб уникнути зменшення дози пегінтерферону, оскільки зменшення кількості тромбоцитів збільшує ризик кровотеч у пацієнтів (див. таблицю 4). Кількість тромбоцитів слід контролювати щотижня до досягнення їх стабільного рівня, зазвичай це 50000-75000/мкл. У подальшому щомісяця необхідно проводити моніторинг загального аналізу крові, включаючи кількість тромбоцитів та мазок периферичної крові.

Слід розглянути можливість щодобового зменшення дози на 25 мг, якщо кількість тромбоцитів перевищує необхідний рівень. Через 2 тижні слід оцінити ефект нової дози та прийняти

рішення про подальшу корекцію дози.

Не слід перевищувати дозу 100 мг на добу.

Таблиця 4

Корекція дози ельтромбопагу для пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С в ході протівірусної терапії

Кількість тромбоцитів	Дозування
< 50000/мкл після щонайменше 2 тижнів терапії	Збільшити добову дозу на 25 мг, але не більше 100 мг на добу.
≥ 50000/мкл та ≤ 100000/мкл	Найменша доза ельтромбопагу, що дає змогу уникнути зменшення дози пегінтерферону.
≥ 100000/мкл та ≤ 150000/мкл	Зменшити добову дозу до 25 мг. Через 2 тижні оцінити ефект нової дози та прийняти рішення про подальше коригування дози*.
> 150000/мкл	Припинити лікування ельтромбопагом; підвищити частоту контролю кількості тромбоцитів до 2 разів на тиждень. Як тільки кількість тромбоцитів становитиме ≤ 100000/мкл, відновити терапію у добовій дозі, зменшеній на 25 мг**.

* На початку протівірусної терапії кількість тромбоцитів може зменшитись, тому негайно коригувати дозу не слід.

** Для пацієнтів, які отримують терапію ельтромбопагом у дозі 25 мг 1 раз на добу, слід спробувати відновлювати лікування у дозі 25 мг через добу.

Припинення лікування.

Якщо після 2-тижневої терапії ельтромбопагом у дозі 100 мг не було досягнуто необхідного рівня тромбоцитів для початку протівірусної терапії, застосування ельтромбопагу слід припинити.

Терапію ельтромбопагом слід припинити, якщо припиняється протівірусна терапія. Надмірний рівень тромбоцитів або серйозні порушення печінкових функціональних тестів також потребують припинення лікування.

Апластична анемія тяжкого ступеня.

Початкова доза.

Початкова доза ельтромбопагу становить 50 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів східно/південносхідного азійського походження прийом ельтромбопагу слід розпочинати з дози 25 мг 1 раз на добу. Лікування не слід розпочинати, якщо пацієнти мають встановлені цитогенетичні дефекти хромосоми 7.

Моніторинг та коригування дози.

Гематологічна відповідь потребує титрування дози, зазвичай до 150 мг, і може зайняти до 16 тижнів з початку прийому ельтромбопагу. Дозу ельтромбопагу слід коригувати з кроком 50 мг кожні 2 тижні для досягнення необхідної кількості тромбоцитів ≥ 50 000/мкл. Для

пацієнтів, що приймають 25 мг 1 раз на добу, дозу слід спочатку збільшити до 50 мг на добу, а вже потім збільшувати дозу на 50 мг. Дозу 150 мг на добу не слід перевищувати. Під час терапії із застосуванням ельтромбопагу слід проводити моніторинг клінічних гематологічних показників та печінкових проб і змінювати дозу ельтромбопагу відповідно до кількості тромбоцитів, як зазначено у таблиці 5.

Таблиця 5

Коригування дози ельтромбопагу у пацієнтів з апластичною анемією тяжкого ступеня

Кількість тромбоцитів	Коригування дози або відповідь
< 50 000/мкл після щонайменше 2 тижнів терапії	Збільшувати добову дозу на 50 мг до досягнення максимальної дози 150 мг на добу. Для пацієнтів, що приймають 25 мг 1 раз на добу, спочатку підвищити до 50 мг на добу, а вже потім збільшувати дозу на 50 мг.
Від ³ 50 000/мкл до £ 150 000/мкл	Застосовувати найменшу дозу ельтромбопагу, достатню для підтримки кількості тромбоцитів.
Від > 150 000/мкл до £ 250 000/мкл	Зменшити добову дозу на 50 мг. Зачекати два тижні для оцінки ефектів та подальшого коригування дози (у разі необхідності).
> 250 000/мкл	Припинити застосування ельтромбопагу; протягом принаймні одного тижня. При досягненні кількості тромбоцитів $\leq 100\,000$ /мкл відновити терапію, зменшивши добову дозу на 50 мг.

Поступове зниження дози для пацієнтів з відповіддю за трьома показниками (рівні лейкоцитів, еритроцитів та тромбоцитів).

Для пацієнтів, що досягли відповіді за трьома показниками, включаючи відсутність необхідності в трансфузіях, що триває принаймні 8 тижнів: доза ельтромбопагу може бути знижена на 50 %.

Якщо аналіз крові залишається стабільним через 8 тижнів при зниженій дозі, слід припинити прийом ельтромбопагу і проводити моніторинг за результатами аналізу крові. Якщо кількість тромбоцитів падає до < 30 000/мкл, гемоглобін до < 9 г/дл або абсолютне число нейтрофілів < $0,5 \times 10^9$ /л, прийом ельтромбопагу може бути відновлено в попередній ефективній дозі.

Припинення лікування.

Якщо жодної гематологічної відповіді не спостерігається через 16 тижнів терапії, застосування ельтромбопагу слід припинити. Якщо не виявлено жодних нових цитогенетичних дефектів, слід оцінити, чи доцільно продовжувати приймати ельтромбопаг. Застосування ельтромбопагу слід припинити при надмірних змінах кількості тромбоцитів (як зазначено у таблиці 4) або значних відхиленнях значень печінкових проб від нормальних.

Спеціальні популяції.

Ниркова недостатність.

Змінювати дозу не потрібно. Лікування пацієнтів із нирковою недостатністю слід здійснювати з обережністю та контролювати рівень сироваткового креатиніну та/або проводити аналізи сечі.

Печінкова недостатність.

Ельтромбопаг не слід застосовувати для лікування пацієнтів з ІТП і печінковою недостатністю (за шкалою Чайлда – П'ю ≥ 5), якщо тільки очікувана користь від застосування не буде переважати визначеного ризику портального венозного тромбозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо застосування ельтромбопагу вважається необхідним для лікування ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, початкова доза має становити 25 мг на добу. Збільшувати дозу ельтромбопагу пацієнтам із печінковою недостатністю слід не раніше ніж через 3 тижні після початку терапії.

Для пацієнтів з хронічним ВГС і печінковою недостатністю (за шкалою Чайлда – П'ю ≤ 6) дозу змінювати не потрібно. Пацієнтам із хронічним ВГС і пацієнтам з апластичною анемією тяжкого ступеня та печінковою недостатністю слід починати лікування ельтромбопагом у дозі 25 мг 1 раз на добу. Збільшувати дозу ельтромбопагу пацієнтам із печінковою недостатністю слід не раніше ніж через 2 тижні після початку терапії.

Було встановлено підвищення ризику побічних ефектів, включаючи печінкову декомпенсацію та тромбоемболічні ускладнення, у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки при лікуванні ельтромбопагом у період підготовки до інвазивного втручання або протягом лікування хворих на ВГС в ході противірусної терапії (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку.

Дані щодо застосування ельтромбопагу для лікування пацієнтів з ІТП віком від 65 років обмежені та немає клінічного досвіду застосування препарату пацієнтами з ІТП віком від 85 років. Загалом, за даними клінічних досліджень ельтромбопагу, суттєвої різниці у безпеці застосування препарату пацієнтам віком до 65 років і старше 65 років не встановлено. За даними інших клінічних спостережень не було виявлено відмінностей у терапевтичному ефекті між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами, але не слід виключати можливості більшої чутливості у деяких пацієнтів літнього віку.

Дані щодо застосування ельтромбопагу для лікування пацієнтів із ВГС віком від 75 років обмежені. Цим пацієнтам препарат слід призначати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти східно/південносхідного азійського походження.

Для дітей та дорослих пацієнтів із країн східної та південносхідної Азії, включаючи пацієнтів з печінковою недостатністю, початкова доза ельтромбопагу має становити 25 мг 1 раз на добу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Необхідно контролювати кількість тромбоцитів та керуватися стандартними критеріями для подальшої модифікації доз.

Діти.

Револад, таблетки вкриті плівковою оболонкою, не рекомендується для лікування дітей віком до 1 року з хронічною ІТП у зв'язку з недостатністю даних щодо ефективності та безпеки

препарату.

Даних щодо ефективності та безпеки ельтромбопагу для дітей та підлітків (< 18 років) з тромбоцитопенією, пов'язаною з хронічним ВГС або ТАА немає. Дані відсутні.

Передозування.

Симптоми.

Під час клінічних досліджень за участю хворих на ІТП спостерігався один випадок передозування, коли хворий прийняв 5000 мг ельтромбопагу. Повідомлення про побічну реакцію включали помірне висипання, транзиторну брадикардію, стомленість та підвищення рівня трансаміназ. Рівень печінкових ферментів, що вимірювався між 2-м та 18-м днем після передозування, підвищився у 1,6 рази вище верхньої межі норми для АСТ, у 3,9 рази – для АЛТ та у 2,4 рази – для загального білірубіну. Кількість тромбоцитів становила 672 000/мкл на 18-й день після передозування, максимальний рівень тромбоцитів становив 929 000/мкл. Усі побічні реакції минули після лікування без ускладнень.

Лікування.

У результаті передозування кількість тромбоцитів може надмірно зрости і спричинити тромботичні/тромбоемболічні ускладнення. При передозуванні слід прийняти перорально препарати металів, що містять катіони, такі як кальцій, алюміній або магній, для утворення хелатних комбінацій з ельтромбопагом та обмеження його абсорбції. Слід ретельно контролювати рівень тромбоцитів. Повторно ініціювати лікування ельтромбопагом можна згідно з наведеними рекомендаціями (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Оскільки ельтромбопаг не виводиться нирками у значній кількості і великою мірою зв'язується з білками плазми, гемодіаліз не буде ефективним методом елімінації ельтромбопагу.

Побічні реакції.

Імунна тромбоцитопенія у дорослих пацієнтів з ІТП та дітей

Безпеку застосування препарату Револад оцінювали у дорослих пацієнтів (n=763) в рамках об'єднаних, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих досліджень TRA100773A та B, TRA102537 (RAISE) і TRA113765, в яких 403 пацієнта отримували препарат Револад, а 179 пацієнтів отримували плацебо, окрім даних, отриманих за результатами завершених відкритих досліджень (n=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) та TRA112940. Пацієнти отримували досліджуваний препарат протягом до 8 років (в рамках EXTEND). Найбільш серйозними побічними реакціями були гепатотоксичність та тромботичні/тромбоемболічні ускладнення. Найбільш часті побічні реакції, що виникали принаймні у 10 % пацієнтів, включали: нудоту, діарею та підвищення рівня аланінамінотрансферази та біль у спині.

Безпека застосування препарату Револад дітям (віком від 1 до 17 років) з попередньо лікованою ІТП була продемонстрована у двох дослідженнях (n=171). PETIT2 (TRA115450) являло собою подвійне сліпе, відкрите, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження, що складалось з двох частин. Пацієнтів було рандомізовано у співвідношенні 2:1 до групи застосування препарату Револад (n=63) або плацебо (n=29) протягом 13 тижнів у

рандомізований період дослідження. PETIT (TRA108062) являло собою відкрите і подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження в когортах з відстроченим за часом набором пацієнтів, що складалося з 3 частин. Пацієнтів було рандомізовано у співвідношенні 2:1 до групи застосування препарату Револад (n=44) або плацебо (n=21) протягом 7 тижнів. Профіль небажаних реакцій був порівняним з тим, який спостерігався у дорослих, з додаванням деяких небажаних реакцій, відміченими знаком «♦» в таблиці нижче. Найбільш поширеними небажаними реакціями у дітей з ІТП віком від 1 року (≥ 3 % та більше, ніж в групі плацебо) були інфекція верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, кашель, пірексія, біль в шлунку, біль в ротоглотці, зубний біль, і ринорея.

Тромбоцитопенія, пов'язана з вірусом гепатиту С, у дорослих пацієнтів

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, n=715 лікувалися ельтромбопагом) та ENABLE 2 (TPL108390 n=805) являли собою рандомізовані, подвійні сліпі, плацебо-контрольовані, багатоцентрові дослідження для оцінки безпеки та ефективності препарату Револад у пацієнтів з тромбоцитопенією, пов'язаною з вірусом гепатиту С, які, в іншому випадку, мали право розпочати противірусну терапію. У дослідженнях гепатиту С популяцію для оцінки безпеки складали всі рандомізовані пацієнти, які отримували досліджуваний препарат у подвійному сліпому періоді під час Частини 2 дослідження ENABLE 1 (лікування препаратом Револад n=450, лікування плацебо n=232) та дослідження ENABLE 2 (лікування препаратом Револад n=506, лікування плацебо n=252). Пацієнтів аналізували відповідно до застосованої схеми лікування (загальна популяція для оцінки безпеки у подвійному сліпому періоді, препарат Револад n=955 та плацебо n=484).

Найбільш серйозними побічними реакціями, виявленими під час досліджень терапії ІТП або ВГС, були гепатотоксичність і тромботичні/тромбоемболічні ускладнення.

Найбільш частими побічними реакціями (перенесеними принаймні 10 % пацієнтів) будь-якого ступеня в дослідженнях лікування ІТП або ВГС були головний біль, анемія, зниження апетиту, безсоння, кашель, нудота, діарея, гіпербілірубінемія, алопеція, свербіж, біль у м'язах, гіпертермія, втома, гриппоподібні захворювання, астения, озноб і периферичні набряки.

Тяжка апластична анемія у дорослих пацієнтів

Безпеку Револаду при апластичній анемії тяжкого ступеня оцінювали під час проведення неконтрольованого відкритого дослідження за участю 43 пацієнтів, в якому 11 пацієнтів (26 %) отримували лікування протягом > 6 місяців, а 7 пацієнтів (16 %) отримували лікування протягом > 1 року. Найбільш серйозними побічними реакціями були фебрильна нейтропенія та сепсис/інфекція. Найбільш часті побічні реакції, що виникали принаймні у 10 % пацієнтів, включали: головний біль, запаморочення, безсоння, кашель, задишку, біль у ротоглотці, ринорею, нудоту, діарею, біль у животі, збільшений рівень трансамінази, екхімоз, артралгію, м'язові спазми, біль у кінцівках, втому, фебрильну нейтропенію та пірексію.

Побічні реакції, про які повідомлялося в дослідженнях за участю 763 дорослих пацієнтів та 171 пацієнтів дитячого віку з ІТП, 1520 пацієнтів з ВГС, 43 пацієнтів з ТАА та післяреєстраційних звітах, перелічені нижче за класифікацією MedDRA за частотою виникнення. В межах кожного класу системи органів побічні реакції на лікарський засіб класифіковано за частотою, де на першому місці йдуть побічні реакції, що зустрічаються найчастіше. Частоту виникнення кожної побічної реакції вказано із застосуванням такого умовного поділу (CIOMS III): дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та < 1/10), нечасто ($\geq 1/1000$ та < 1/100), рідко ($\geq 1/10000$ та < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (за наявними даними частоту визначити неможливо).

При лікуванні ІТП.

Клас системи органів	Частота	Побічна реакція
Інфекції та інвазії	дуже часто	Назофарингіт*, інфекція верхніх дихальних шляхів*
	часто	Фарингіт, грип, герпес ротової порожнини, пневмонія, синусит, тонзиліт, інфекції дихальних шляхів, гінгівіт
	нечасто	Інфекція шкіри
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неідентифіковані (включаючи кісти та поліпи)	нечасто	Рак ректосигмоїдного відділу товстої кишки
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	часто	Анемія, еозинофілія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, зниження рівнів гемоглобіну, зниження рівнів лейкоцитів
	нечасто	Анізоцитоз, гемолітична анемія, міелоцитоз, підвищення рівнів паличкоядерних нейтрофілів, наявність міелоцитів, підвищення кількості тромбоцитів, підвищення рівнів гемоглобіну
Порушення з боку імунної системи	нечасто	Гіперчутливість
Порушення з боку обміну речовин та харчування	часто	Гіпокаліємія, зниження апетиту, підвищення рівнів сечової кислоти в крові
	нечасто	Анорексія, подагра, гіпокальціємія
Психічні розлади	часто	Порушення сну, депресія
	нечасто	Апатія, зміни настрою, плаксивість
Порушення з боку нервової системи	часто	Парестезія, гіпестезія, сонливість, мігрень
	нечасто	Тремор, порушення рівноваги, дизестезія, геміпарез, мігрень з аурую, периферична нейропатія, периферична сенсорна нейропатія, порушення мовлення, токсична нейропатія, судинний головний біль
Порушення з боку органу зору	часто	Сухість в очах, нечіткість зору, біль в очах, зниження гостроти зору
	нечасто	Лентикулярне помутніння, астигматизм, кортикальна катаракта, підвищена слюзотеча, ретинальні геморагії, ретинальна пігментна епітеліопатія, погіршення зору, порушення тестів з гостроти зору, блефарит та сухий кератокон'юнктивіт
Порушення з боку органу слуху та лабіринту	часто	Біль у вухах, вертиго
Порушення з боку серця	нечасто	Тахікардія, гострий інфаркт міокарда, кардіоваскулярні порушення, ціаноз, синусова тахікардія, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі
Порушення з боку судин	часто	Тромбоз глибоких вен, гематома, припливи жару
	нечасто	Емболія, тромбофлебіт поверхневих вен, почервоніння обличчя
Порушення з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	дуже часто	Кашель*
	часто	Біль у ротоглотці*, ринорея*
	нечасто	Легенева емболія, інфаркт легенів, неприємні відчуття у носовій порожнині, поява пухирців та біль у ротоглотці, ускладнення з боку назальних синусів, синдром нічного апное

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	дуже часто	Нудота, діарея
	часто	Сухість у роті, зубний біль [*] , блювання, біль у животі*, кровотеча у ротовій порожнині, здуття * Дуже поширені у дітей з ІТП
	нечасто	Сухість у роті, глосодинія, болісність живота, знебарвлення випорожнень, харчове отруєння, часта дефекація, гематемезис, дискомфорт у роті
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	дуже часто	Збільшення рівня аланінамінотрансферази [†]
	часто	Збільшення рівня аспартатамінотрансферази [†] , гіпербілірубінемія, порушення функції печінки
	нечасто	Холестаза, ураження печінки, гепатит, медикаментозне ураження печінки
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	часто	Висипання, алопеція, гіпергідроз, генералізований свербіж, петехії
	нечасто	Кропив'янка, дерматоз, холодний піт, еритема, меланоз, порушення пігментації, знебарвлення шкіри, лущення шкіри
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	дуже часто	Біль у спині
	часто	Міалгія, судоми м'язів, скелетно-м'язовий біль, біль у кістках
	нечасто	М'язова слабкість
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	часто	Протеїнурія, збільшення рівня креатиніну в крові, тромбоцитарна мікроангіопатія з нирковою недостатністю [‡]
	нечасто	Ниркова недостатність, лейкоцитурія, вовчаковий нефрит, ніктурія, збільшення рівня сечовини в крові, збільшення співвідношення протеїн/креатинін у сечі
Порушення з боку репродуктивної системи та молочної залози	часто	Менорагії
Загальні порушення та стани в місці застосування	часто	Лихоманка*, біль у грудях, астенія *Дуже поширені у дітей з ІТП
	нечасто	Відчуття жару, геморагії у місці пункції судин, відчуття тривожності, запалення ран, нездужання, відчуття стороннього тіла
Лабораторні дані	часто	Збільшення рівня лужної фосфатази крові
	нечасто	Збільшення рівня альбуміну крові, збільшення загального рівня білків, зменшення рівня альбуміну крові, збільшення рівня рН сечі
Травми, отруєння та ускладнення процедур	нечасто	Сонячні опіки

^{*} Додаткові побічні реакції, що спостерігаються під час педіатричних досліджень (віком від 1 до 17 років).

[†] Збільшення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази можуть виникати одночасно, хоча і з меншою частотою.

[‡] згруповане за переважними термінами гостре порушення функції нирок та ниркова недостатність

При лікуванні ВГС (разом з противірусним лікуванням інтерфероном та рибавірином).

Клас системи органів	Частота	Побічна реакція
----------------------	---------	-----------------

Інфекції та інвазії	часто	Інфекція сечовивідних шляхів, інфекція верхніх дихальних шляхів, бронхіт, назофарингіт, грип, герпес ротової порожнини
	нечасто	Гастроентерит, фарингіт
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неідентифіковані (включаючи кісти та поліпи)	часто	Злоякісні новоутворення печінки
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	дуже часто	Анемія
	часто	Лімфопенія
	нечасто	Гемолітична анемія
Порушення з боку обміну речовин та харчування	дуже часто	Зниження апетиту
	часто	Гіперглікемія, патологічна втрата маси тіла
Психічні розлади	часто	Депресія, неспокій, порушення сну
	нечасто	Порушення свідомості, збудження
Порушення з боку нервової системи	дуже часто	Головний біль
	часто	Запаморочення, порушення уваги, дисгевзія, печінкова енцефалопатія, летаргія, порушення пам'яті, парестезія
Порушення з боку органу зору	часто	Катаракта, ексудати сітківки, сухість в очах, жовтяниця очей, крововилив в сітківці
Порушення з боку органу слуху та лабіринту	часто	Вертиго
Порушення з боку серця	часто	Посилення серцебиття
Порушення з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	дуже часто	Кашель
	часто	Задишка, біль в ротоглотці, задишка при фізичному навантаженні, кашель з мокротинням
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	дуже часто	Нудота, діарея
	часто	Блювання, асцит, біль в шлунку, біль у верхніх відділах ШКТ, диспепсія, сухість в роті, запор, здуття, зубний біль, стоматит, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, геморої, дискомфорт в шлунку, варикозне розширення вен
	нечасто	Крововилив з вен стравоходу, гастрит, виразковий стоматит
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	часто	Гіпербілірубінемія, жовтяниця, медикаментозне ураження печінки
	нечасто	Тромбоз потральної вени, печінкова недостатність
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	дуже часто	Свербіж
	часто	Висип, сухість шкіри, екзема, висип зі свербіжем, еритема, гіпергідроз, генералізований свербіж, алопеція
	нечасто	Шкірні ураження, зміна кольору шкіри, гіперпігментація шкіри, нічне потіння
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	дуже часто	Міалгія
	часто	Артралгія, м'язові спазми, біль в спині, біль в кінцівках, скелетно-м'язовий біль, біль в кістках
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	нечасто	тромбоцитарна мікроангіопатія з гострою нирковою недостатністю [†] , дизурія

Загальні порушення та стани в місці застосування	дуже часто	Пірексія, втомлюваність, грипоподібний синдром, астения, озноб
	часто	Дратівливість, біль, нездужання, реакція в місці ін'єкції, біль в грудях несерцевого походження, набряк, периферичний набряк
	нечасто	Свербіж в місці ін'єкції, висип в місці ін'єкції, дискомфорт в грудях
Лабораторні дані	часто	Підвищення рівнів білірубіну в крові, зниження маси тіла, зниження рівнів лейкоцитів, зниження рівнів гемоглобіну, нейтропенія, підвищене міжнародне нормалізоване відношення, подовження активованого часткового тромбoplastинового часу, підвищення рівнів глюкози в крові, зниження рівнів альбуміну в крові
	нечасто	Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі

[†]згрупована за переважними термінами олігурія, ниркова недостатність та порушення функції нирок

Популяція дослідження ТАА.

Клас системи органів	Частота	Побічна реакція
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	часто	Нейтропенія, інфаркт селезінки
Порушення з боку обміну речовин та харчування	часто	Перевантаження залізом, зниження апетиту, гіпоглікемія, підвищення апетиту
Психічні розлади	часто	Тривожність, депресія
Порушення з боку нервової системи	дуже часто	Головний біль, запаморочення
	часто	Непритомність
Порушення з боку органу зору	часто	Сухість в очах, катаракта, жовтяниця очей, затуманення зору, погіршення зору, плаваючі помутніння склоподібного тіла
Порушення з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	дуже часто	Кашель, біль в ротоглотці, ринорея
	часто	Носова кровотеча
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	дуже часто	Діарея, нудота, кровоточивість ясен, біль в шлунку
	часто	Утворення пухирців на слизовій оболонці рота, біль в ротовій порожнині, блювання, дискомфорт в шлунку, запор, здуття, дисфагія, знебарвлення випорожнень, набряк язика, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, метеоризм
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	дуже часто	Підвищення рівнів трансамініаз
	часто	Підвищення рівнів білірубіну в крові (гіпербілірубінемія), жовтяниця
	невідомо	Медикаментозне ураження печінки* * Випадки медикаментозного ураження печінки були зареєстровані у пацієнтів з ГТП та ВГС
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	часто	Петехії, висип, свербіж, кропив'янка, шкірні ураження, макулярний висип
	невідомо	Зміна кольору шкіри, гіперпигментація шкіри
Musculoskeletal and connective tissue disorders	дуже часто	Артралгія, біль в кінцівках, м'язові спазми
	часто	Біль в спині, міалгія, біль в кістках
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	часто	Хроматурія

Загальні порушення та стани в місці застосування	дуже часто	Втомлюваність, пірексія, озноб
	часто	Астенія, периферичний набряк, нездужання
Лабораторні дані	часто	Підвищення рівнів креатинфосфокінази в крові

Опис деяких побічних реакцій

Тромбоемболічні ускладнення

У 3 контрольованих та 2 неконтрольованих клінічних дослідженнях за участю 446 дорослих хворих із ІТП, які лікувались ельтромбопагом, у 17 пацієнтів виникло загалом 19 тромбоемболічних ускладнень, що включали (у порядку зменшення частоти виникнення) тромбоз глибоких вен (6), легеневу емболію (6), гострий інфаркт міокарда (2), церебральний інфаркт (2), емболію (1) (див. розділ «Особливості застосування»).

У плацебоконтрольованому клінічному дослідженні (228 пацієнтів) після 2 тижнів лікування перед інвазивними процедурами у 6 з 143 (4 %) дорослих пацієнтів із хронічними хворобами печінки, які лікувались ельтромбопагом, виникло 7 тромбоемболічних ускладнень у системі портальних вен та у 2 з 145 (1 %) пацієнтів з плацебо-групи виникло 3 тромбоемболічні ускладнення. У 5 з 6 пацієнтів, які лікувались ельтромбопагом, виникли тромбоемболічні ускладнення при кількості тромбоцитів $>200000/\text{мкл}$.

За винятком кількості тромбоцитів $\geq 200000/\text{мкл}$, не було визначено інших специфічних ризик-факторів пацієнтів, у яких виникали тромбоемболічні ускладнення.

У контрольованих дослідженнях пацієнтів з тромбоцитопенією, хворих на ВГС, які отримували терапію інтерфероном ($n = 1439$), у 38 з 955 (4 %), які отримували ельтромбопаг, і 6 з 484 (1 %) пацієнтів групи плацебо розвинулись тромбоемболічні ускладнення (ТЕУ). Зазначені тромботичні/тромбоемболічні ускладнення включали як венозні, так і артеріальні явища. Тромбоз портальної вени є найбільш поширеним ТЕУ в обох групах лікування (2 % пацієнтів, які отримували ельтромбопаг, проти <1 % тих, які отримували плацебо) (див. розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з низьким рівнем альбуміну (≤ 35 г/л) або MELD ≥ 10 було зафіксовано вдвічі більший ризик розвитку ТЕУ, ніж у пацієнтів з вищим рівнем альбуміну; у пацієнтів віком від 60 років ризик ТЕУ був у 2 рази вищим у порівнянні з молодшими пацієнтами.

Печінкова недостатність (при застосуванні з інтерфероном)

Хворі на ВГС з цирозом печінки при отриманні терапії альфа-інтерфероном мають ризик розвитку печінкової декомпенсації. У 2 контрольованих клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з тромбоцитопенією і ВГС про ознаки печінкової декомпенсації (асцит, печінкову енцефалопатію, кровотечу з варикозно розширених вен, спонтанний бактеріальний перитоніт) повідомлялося частіше в групі ельтромбопагу (11 %), ніж у групі плацебо (6 %). У пацієнтів з низьким рівнем альбуміну (≤ 35 г/л) або при початковому значенні показника за шкалою MELD ≥ 10 було зафіксовано втричі більший ризик печінкової декомпенсації та збільшення ризику летальних несприятливих подій порівняно з тими, хто мав менш пізню стадію захворювання печінки. Ельтромбопаг таким пацієнтам слід призначати тільки після ретельного розгляду очікуваних переваг у порівнянні з ризиками. При лікуванні пацієнтів з такими характеристиками необхідно уважно контролювати симптоми печінкової декомпенсації (див. розділ «Особливості застосування»).

Ризик гепатотоксичності

Під час контрольованих клінічних досліджень лікування хронічної ІТП із застосуванням ельтромбопагу спостерігалось збільшення сироваткових рівнів АЛТ, АСТ та білірубіну.

Ці порушення були легкими (ступінь 1-2), мали оборотний характер та не супроводжувалися клінічно значущими симптомами, які б свідчили про порушення функції печінки. Серед учасників 3 плацебо-контрольованих досліджень лікування ІТП у 1 пацієнта групи плацебо і 1 пацієнта групи ельтромбопагу розвинулась печінкова недостатність 4 ступеня. У двох плацебо-контрольованих дослідженнях лікування дітей (віком від 1 до 17 років) з хронічною ІТП, рівні АЛТ, більш ніж у 3 рази вищі за верхню межу норми (ВМН), були встановлені у 4,7 % та 0 % пацієнтів з груп ельтромбопагу та плацебо відповідно.

У двох контрольованих клінічних дослідженнях у хворих з ВГС рівні АСТ або АЛТ, більш ніж у 3 рази вищі за ВМН, були встановлені у 34 % та 38 % пацієнтів з груп ельтромбопагу та плацебо відповідно. Застосування ельтромбопагу разом із пегінтерфероном/рибофлавіном пов'язано з непрямою гіпербілірубінемією. Рівень загального білірубіну $\geq 1,5$ x ВМН було встановлено у 76 % та 50 % пацієнтів з груп ельтромбопагу та плацебо відповідно.

Під час непорівняльного дослідження фази II монотерапії рефрактерної ТАА рівні АСТ або АЛТ, більш ніж у 3 рази вищі за ВМН, та загального (непрямого) білірубіну, більш ніж у 1,5 рази вищі за ВМН, спостерігались у 5% пацієнтів. Рівні загального білірубіну, більш ніж у 1,5 рази вищі за ВМН, спостерігались у 14% пацієнтів.

Тромбоцитопенія після припинення лікування.

За даними 3 контрольованих клінічних досліджень, спостерігалось транзиторне зменшення рівня тромбоцитів нижче початкового рівня після припинення лікування у 8 % пацієнтів групи ельтромбопагу і 8 % групи плацебо (див. розділ «Особливості застосування»).

Збільшення рівня ретикуліну у кістковому мозку.

За даними клінічних досліджень, не було виявлено ознак клінічно значущих порушень кісткового мозку або клінічних ознак, які б свідчили про порушення функції кісткового мозку. У 1 пацієнта лікування ельтромбопагом було припинено у зв'язку з появою ретикуліну у кістковому мозку (див. розділ «Особливості застосування»).

Цитогенетичні дефекти.

У клінічному дослідженні фази II ельтромбопагу у початковій дозі 50 мг/добу (з підвищенням дози кожні 2 тижні до максимальної дози 150 мг/добу) (ELT112523) за участю пацієнтів з рефрактерною ТАА, виникнення нових цитогенетичних патологій спостерігалось у 17,1% дорослих пацієнтів (7/41 (у 4 з яких були зміни в хромосомі 7)). Медіана часу до появи цитогенетичної патології дорівнювала 2,9 місяців.

У клінічному дослідженні фази II ельтромбопагу у дозі 150 мг/добу (зі змінами залежно від етнічної приналежності або віку відповідно до показань) (ELT116826) за участю пацієнтів з рефрактерною ТАА, виникнення нових цитогенетичних патологій спостерігалось у 22,6% дорослих пацієнтів (7/31 (у 3 з яких були зміни в хромосомі 7)). Всі 7 пацієнтів мали нормальні цитогенетичні параметри на вихідному рівні. У шести пацієнтів відмічались цитогенетичні дефекти на 3-му місяці лікування ельтромбопагом. У одного пацієнта відмічались цитогенетичні дефекти на 6-му місяці лікування.

Під час неконтрольованого відкритого дослідження ТАА пацієнтам проводили пункцію кісткового мозку та оцінювали цитогенетичні дефекти. 8 (19 %) пацієнтів мали нові цитогенетичні дефекти, включаючи 5 пацієнтів, які мали зміни в хромосомі 7. За результатами двох поточних досліджень (ELT116826 та ELT116643), цитогенетичні дефекти були виявлені у 4 з 28 (14 %) та у 4 з 62 (6 %) пацієнтів в кожному дослідженні.

Гематологічні злоякісні новоутворення.

За даними неконтрольованого відкритого дослідження ТАА у 3 (7 %) пацієнтів було діагностовано МДС після лікування ельтромбопагом, у двох поточних дослідженнях (ELT116826 та ELT116643) у 1 з 28 (4 %) та у 1 з 62 (2 %) пацієнтів було діагностовано МДС та ГМЛ.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі нижче 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 таблеток у блістері з поліаміду/алюмінієвої фольги/полівінілхлориду. По 4 блістери (для таблеток по 25 мг) або по 2 блістери (для таблеток по 50 мг) в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

1. Глаксо Веллком С.А., Іспанія/

Glaxo Wellcome S.A., Spain (*Випуск серії*);

2. Новартіс Фармасьютіка, С.А., Іспанія/

Novartis Farmaceutica, S.A., Spain (*Випуск серії*)

3. Новартіс Фармасьютікал Мануфактурінг ЛЛС, Словенія/

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC, Slovenia (*Випуск серії*).

Місцезнаходження виробників та адреса місця провадження їх діяльності.

1. Глаксо Веллком С.А.,

Авда. Екстремадура, 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, Аранда де Дуеро, Бургос, 09400, Іспанія/
Glaxo Wellcome S.A.,

Avda. Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, Aranda de Duero, Burgos, 09400, Spain.

2. Новартіс Фармасьютика, С.А.,

Гран Віа де лес Кортс Каталанес 764, Барселона, 08013, Іспанія/

Novartis Farmaceutica, S.A.,

Gran Via de les Corts Catalanes 764, Barcelona, 08013, Spain

3. Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ЛЛС,

вул. Веровшкова 57, Любляна, 1000, Словенія/

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC,

Verovskova Ulica 57, Ljubljana, 1000, Slovenia.