

ІНСТРУКЦІЯ

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.

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

Ельтромбопаг відрізняється від тромбопоетину за впливом на агрегацію тромбоцитів. На відміну від тромбопоетину, ельтромбопаг не посилює агрегації нормальних тромбоцитів людини, індукованої аденозиндифосфатом (АДФ), або індукує Р-селективну експресію. Ельтромбопаг не є антагоністом агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ або колагеном.

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 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 вірусний гепатит С вища за його експозицію при лікуванні хворих на ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру.

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. 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 глюкуроною кислотою, глутатіоном 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 ізоензимами CYP1A2 та CYP2C8 відповідальні за метаболізм шляхом окислення, ізоензимами 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. 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.

In vitro дослідження показали, що ельтромбопаг не є інгібітором CYP450 ензимів 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 та 4A9/11, але є інгібітором CYP2C8 та CYP2C9.

Клінічно значущої взаємодії при супутньому застосуванні Револаду та субстратів CYP450, як індукторів так і інгібіторів, не очікується.

За даними *in vitro* досліджень було продемонстровано, що ельтромбопаг є інгібітором транспортерів OATP1B1 та транспортерів BCRP. Прийом ельтромбопагу у дозі 75 мг 1 раз на день протягом 5 днів разом з одноразовим прийомом 10 мг розувастатину, що є субстратом для OATP1B1 та BCRP, збільшує C_{max} розувастатину на 103 % та AUC – на 55 %.

Прийом одноразової дози ельтромбопагу 75 мг разом з антацидами, що містять полівалентні катіони (1524 мг алюмінію гідроксиду та 1425 мг магнію карбонату), зменшує плазмовий AUC ельтромбопагу та C_{max} на 70 %.

Прийом одноразової дози ельтромбопагу 50 мг разом зі стандартним висококалорійним та з високим вмістом жирів сніданком, включаючи молочні продукти, зменшує плазмовий AUC ельтромбопагу на 59 %, а C_{max} – на 65 %. Їжа з низьким вмістом кальцію (менше 50 мг кальцію) суттєво не впливає на плазмову концентрацію ельтромбопагу незалежно від вмісту жиру та калорій.

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.

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 93 % – у хворих із помірною печінковою недостатністю та на 80 % – 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 призначенні був вивчений шляхом популяційного фармакокінетичного аналізу за участю 28 здорових добровольців та 79 пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки (37 з легким ступенем печінкової недостатності, 40 – з помірним ступенем, 2 – з тяжким ступенем печінкової недостатності). З огляду на припущення популяційного фармакокінетичного аналізу пацієнти з печінковою недостатністю мали вищі плазмові показники AUC порівняно зі здоровими добровольцями і ці показники збільшувались зі збільшенням показників за шкалою Чайлда-П'ю. Пацієнти з легким ступенем печінкової недостатності мали

приблизно у 87-110 % вищі показники AUC ельтромбопагу у плазмі крові, а пацієнти з помірним ступенем печінкової недостатності мали у 141-240 % 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

За даними результатів фармакокінетичного аналізу, у пацієнтів з ІТП східноазійського походження показники (AUC) ельтромбопагу виявилися приблизно на 87 % вищими, ніж у пацієнтів не східноазійського походження (головним чином європеоїдів), при цьому коригування доз щодо маси тіла не проводилось.

Стать

За даними результатів популяційного фармакокінетичного аналізу, у пацієнтів, хворих жіночої статі на ІТП, приблизно на 50 % вищий плазмовий рівень ельтромбопагу порівняно з таким у пацієнтів чоловічої статі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування дорослих пацієнтів із хронічною ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП), яким була проведена спленектомія та які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад кортикостероїдами, імуноглобулінами). Як препарат другої лінії для лікування дорослих пацієнтів, яким не була проведена спленектомія у зв'язку з протипоказаннями до хірургічного втручання.

Лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С (ВГС) для можливості проведення та оптимізації противірусної терапії, включаючи інтерферон.

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 (гідроксиметилглутарил-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 білка резистентності раку молочної залози (BCRP – breast cancer resistance protein). 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% і $AUC_{0-\infty}$ на 55%. В клінічних дослідженнях з

ельтромбопагом було рекомендовано зменшити дозу розувастатину на 50 %. 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 μM) *in vitro* не гальмує CYP450 ензимами 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 телапревіром або боцепревіром. Сумісне застосування разової дози ельтромбопагу 200 мг з 750 мг телапревіру 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

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

Прийом однієї дози Револаду 50 мг разом зі стандартним висококалорійним сніданком з високим вмістом жиру, що включає молочні продукти, зменшує плазмову концентрацію ельтромбопагу AUC_0 на 59 % та максимальну концентрацію C_{max} – на 65 %. Їжа з низьким вмістом кальцію (менше 50 мг кальцію), включаючи фрукти, пісну шинку, яловичину та неконцентрований (без добавок кальцію, магнію та заліза) фруктовий сік, неконцентроване соєве молоко та хлібні злаки, суттєво не впливає на плазмову концентрацію ельтромбопагу незалежно від вмісту жиру та калорій.

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 уникнути її виходу за межі 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 противірусної терапії вимагає втручання. Якщо лікування є клінічно обумовленим, потрібен ретельний моніторинг стану цих хворих.

Взаємодія з противірусними лікарськими засобами прямої дії

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

Ризик гепатотоксичності

Застосування ельтромбопагу може спричиняти порушення функції печінки. Під час клінічних досліджень лікування ІТП із застосуванням ельтромбопагу за участю дорослих пацієнтів та дітей віком від 1 до 17 років спостерігалось підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та непрямого білірубіну (див. розділ «Побічні реакції»).

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 дорослих з ІТП такі побічні реакції, як підвищення активності АЛТ, спостерігались у 5,7 % та 4 % пацієнтів, які отримували ельтромбопаг та плацебо відповідно. У двох плацебо-контрольованих дослідженнях лікування дітей з 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 тромбоцитопенічних хворих з ВГС рівні АСТ та 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.

Слід вимірювати рівень 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 більш ніж у 3 рази від ВМН у пацієнтів з нормальною функцією печінки або більше ніж у 3 рази від початкового рівня 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 (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 та цирозом при застосуванні альфа-інтерферону можливий бути ризик печінкової декомпенсації, інколи з летальним наслідком. 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 противірусну терапію припинили в зв'язку з печінковою недостатністю.

Тромботичні/тромбоемболічні ускладнення

У хворих на ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру можуть виникати тромбоемболічні ускладнення. Збільшення рівня тромбоцитів вище нормальних параметрів теоретично підвищує ризик виникнення тромботичних/тромбоемболічних ускладнень.

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 ІТП, випадки тромбоемболій 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.

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, рибавірину 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 тромбоепоетинових 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

Агоністи тромбопоетинових 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. Стосовно агоністів тромбопоетинових рецепторів існує теоретичне припущення, що вони можуть стимулювати прогресію існуючих гематопоетичних новоутворень, таких як мієлодиспластичний синдром (МДС).

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

Діагноз ІТП у дорослих і літніх пацієнтів повинен бути підтверджений шляхом виключення інших нозологій, що розвиваються з тромбоцитопенією, зокрема, повинен бути виключений 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.

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.

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

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 Револодом, 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.

Ельтромбопаг призначений для перорального застосування. Препарат слід застосовувати щонайменше за 2 години до або через 4 години після прийому таких препаратів, як антациди, молочні продукти або мінеральні добавки, що містять полівалентні катіони (наприклад алюміній, кальцій, залізо, магній, селен, цинк) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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.

У більшості пацієнтів помірне збільшення кількості тромбоцитів спостерігається через 1-2 тижні.

Лікування пацієнтів із хронічною ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП).

Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів ≥ 50000 /мкл необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтромбопагу. 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.

Рекомендованою початковою дозою препарату є 50 мг 1 раз на добу. Лікування пацієнтів східноазійського походження слід розпочинати зі зменшеної дози 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 1. 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 1

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. Однак деяким пацієнтам може бути потрібне комбіноване застосування різних доз препарату у різні дні або не таке часте застосування.

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. Після припинення лікування можлива повторна поява тромбоцитопенії.

Лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С (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 східноазійського 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. У період початку противірусної терапії кількість тромбоцитів може зменшитись, тому негайно коригувати дозу не слід (див. таблицю 2).

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 2). 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 2

Корекція дози ельтромбопагу для пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С в ході противірусної 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**.

* У період початку противірусної 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 противірусної терапії, застосування ельтромбопагу слід припинити.

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

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 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 східноазійського походження.

Хворим на ІТП, вихідцям із країн Східної Азії (китайцям, японцям, жителям Тайваню, тайцям або корейцям), розпочинати лікування слід зі зменшеної дози – 25 мг 1 раз на добу.

Хворим на ВГС, вихідцям із країн Східної Азії, початкова доза ельтромбопагу складає 25 мг 1 раз на добу.

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

Пацієнтам з ІТП або ВГС, вихідцям із країн Східної Азії, і печінковою недостатністю починати лікування ельтромбопагом слід у дозі 25 мг 1 раз на добу.

Діти.

Препарат не рекомендується для лікування дітей у зв'язку з недостатністю даних щодо ефективності та безпеки препарату для цієї категорії хворих.

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.

Резюме профілю безпеки

За даними клінічних досліджень із залученням хворих на ІТП, загальна частота виникнення побічних реакцій у хворих, які отримували ельтромбопаг в 3 контрольованих і 2 неконтрольованих клінічних дослідженнях, становила 82 % (367/446). Середня тривалість прийому ельтромбопагу становила 304 дні, доза експозиції в цій досліджуваній популяції склала 377 пацієнто-років.

ENABLE 1 (TPL103922 N = 716) і ENABLE 2 (TPL108390 N = 805) являли собою рандомізовані, подвійні сліпі, плацебо-контрольовані багатоцентрові дослідження оцінки ефективності та безпеки ельтромбопагу у пацієнтів з тромбоцитопенією і ВГС, яким протівірусну терапію розпочинали інтерфероном і рибавірином.

У дослідженнях ВГС вибірка для оцінки безпеки складалася з усіх рандомізованих пацієнтів, які отримували лікарський засіб у рамках подвійного сліпого дослідження протягом частини 2 ENABLE 1 (група лікування ельтромбопагом n = 449, група плацебо n = 232) і ENABLE 2 (група лікування ельтромбопагом n = 506, група плацебо n = 252). Суб'єкти дослідження були проаналізовані відповідно до отриманого лікування (загальна вибірка для оцінки безпеки подвійного сліпого дослідження, група ельтромбопагу N = 955 і група плацебо N = 484).

Найбільш важливими 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, алопеція, свербіж, біль у м'язах, гіпертермія, втома, грипоподібні захворювання, астения, озноб і периферичні набряки.

Нижченаведені побічні реакції систематизовані за органами і системами залежно від частоти виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$) та дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (за наявними даними частоту визначити неможливо).

При лікуванні ІТП.

Інфекції та інвазії.

Нечасто: фарингіти, інфекції сечовивідних шляхів, грип, оральний герпес, пневмонія, синусит, тонзиліт, інфекції дихальних шляхів.

Новоутворення доброякісні, злоякісні та неідентифіковані (включаючи кістки та поліпи).

Нечасто: ректосигмоїдний рак.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Нечасто: анемія, анізоцитоз, еозинофілія, гемолітична анемія, лейкоцитоз, мієлоцитоз, тромбоцитопенія, підвищення рівня гемоглобіну, збільшення рівня паличкоядерних нейтрофілів, зменшення рівня гемоглобіну, наявність мієлоцитів, тромбоцитоз, зменшення рівня лейкоцитів.

З боку імунної системи.

Нечасто: гіперчутливість.

З боку метаболізму.

Нечасто: анорексія, гіпокаліємія, зниження апетиту, подагра, гіпокальціємія, підвищення рівня сечової кислоти в крові.

З боку психіки.

Нечасто: порушення сну, депресія, апатія, зміни настрою, плаксивість.

З боку нервової системи.

Часто: парестезії.

Нечасто: гіпостезія, сонливість, мігрень, тремор, порушення балансу, дизестезія, геміпарез, мігрень з аурую, периферична нейропатія, периферична сенсорна нейропатія, порушення мовлення, токсична нейропатія, судинний головний біль.

З боку органів зору.

Часто: сухість очей.

Нечасто: нечіткість зору, лентикулярне помутніння, астигматизм, кортикальна катаракта, біль в очах, підвищена сльозотеча, ретинальні геморагії, ретинальна пігментна епітеліопатія, зниження гостроти зору, погіршення зору, порушення тестів з гостроти зору, блефарит та сухий кератокон'юнктивіт.

З боку органів слуху.

Нечасто: біль у вухах, вертиго.

З боку серцево-судинної системи.

Нечасто: тахікардія, гострий інфаркт міокарда, кардіоваскулярні порушення, ціаноз, синусова тахікардія, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, тромбоз глибоких вен, емболія, припливи жару, тромбофлебіт поверхневих вен, почервоніння обличчя, гематома.

З боку дихальної системи.

Нечасто: легенева емболія, інфаркт легенів, неприємні відчуття у носовій порожнині, поява пухирців та біль у ротоглотці, ускладнення з боку назальних синусів, синдром нічного апное.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: нудота, діарея.

Нечасто: сухість у роті, блювання, біль у животі, глосодинія, кровотеча у ротовій порожнині, болісність живота, знебарвлення випорожнень, здуття, харчове отруєння, часта дефекація, гематемезис, дискомфорт у роті.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Часто: збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та білірубину крові, порушення функції печінки.

Нечасто: холестаза, ураження печінки, гепатит.

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

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Часто: висипання, алопеція.

Нечасто: гіпергідроз, генералізований свербіж, кропив'янка, дерматоз, петехії, холодний піт, еритема, меланоз, порушення пігментації, знебарвлення шкіри, лущення шкіри.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини.

Часто: міалгія, судоми м'язів, біль у кістках, біль у спині, скелетно-м'язовий біль.

Нечасто: м'язова слабкість.

З боку сечовидільної системи.

Нечасто: ниркова недостатність, лейкоцитурія, вовчаковий нефрит, ніктурія, протеїнурія, збільшення рівня сечовини та креатиніну в крові, збільшення співвідношення протеїн/креатинін у сечі.

З боку репродуктивної системи.

Часто: менорагії.

Загальні порушення.

Нечасто: біль у грудях, відчуття жару, геморагії у місці пункції судин, астения, відчуття тривожності, запалення ран, нездужання, пірексія, відчуття стороннього тіла.

Лабораторні дані.

Нечасто: збільшення рівня альбуміну крові, збільшення рівня лужної фосфатази крові, збільшення загального рівня білків, зменшення рівня альбуміну крові, збільшення рівня рН сечі.

Інші.

Нечасто: сонячні опіки.

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

Інфекції та інвазії.

Часто: інфекції сечовивідних шляхів, інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт, назофарингіт, грип, оральний герпес, гастроентерит, фарингіт.

Новоутворення доброякісні, злоякісні та неідентифіковані (включаючи кісти та поліпи).

Часто: злоякісні новоутворення печінки.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Дуже часто: анемія.

Часто: лімфопенія, гемолітична анемія.

З боку метаболізму та порушень харчування.

Дуже часто: знижений апетит.

Часто: гіперглікемія, надмірна втрата маси тіла.

З боку психіки.

Дуже часто: безсоння.

Часто: депресія, неспокій, порушення сну, порушення свідомості, збудження.

З боку нервової системи.

Дуже часто: головний біль.

Часто: запаморочення, порушення уваги, зміна смакових відчуттів, печінкова енцефалопатія, летаргія, порушення пам'яті, парестезії.

З боку органів зору.

Часто: катаракта, ексудати сітківки, сухість очей, жовтяниця очей, геморагії сітківки.

З боку органів слуху.

Часто: вертиго.

З боку серцево-судинної системи.

Часто: посилене серцебиття.

З боку дихальної системи.

Дуже часто: кашель.

Часто: задишка, біль у ротоглотці, задишка при фізичному навантаженні, кашель з мокротою.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота, діарея.

Часто: блювання, асцити, біль у животі, біль у верхній частині живота, диспепсія, сухість у роті, запори, здуття живота, зубний біль, стоматит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, геморой, дискомфорт у животі, гастрит, варикоз стравоходу, атрофічний стоматит, геморагії варикозного стравоходу.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Часто: збільшення рівня білірубіну крові, жовтяниця, тромбоз портальної вени, порушення функції печінки.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Дуже часто: свербіж, алопеція.

Часто: висипання, сухість шкіри, екзема, свербіж з висипаннями, еритема, гіпергідроз, генералізований свербіж, нічні потовиділення, ураження шкіри.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини.

Дуже часто: біль у м'язах.

Часто: артралгія, судоми м'язів, біль у спині, біль у кінцівках, скелетно-м'язовий біль, біль у кістках.

З боку сечовидільної системи.

Нечасто: дизурія.

Загальні порушення.

Дуже часто: гіпертермія, втома, грипоподібні захворювання, астенія, озноб, периферичний набряк.

Часто: дратівливість, біль, нездужання, біль у грудях не серцево-судинного походження, набряк, дискомфорт у грудях.

Лабораторні дані.

Часто: збільшення рівня білірубіну крові, зниження маси тіла, лейкопенія, зниження рівня гемоглобіну, нейтропенія, підвищений міжнародний нормалізований індекс, подовжений час активованого парціального тромбoplastину, підвищений рівень глюкози крові, знижений рівень альбуміну крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі.

Тромбоемболічні ускладнення

У 3 контрольованих та 2 неконтрольованих клінічних дослідженнях за участю 446 дорослих хворих із хронічною ІТП, які лікувались ельтромбопагом, у 17 пацієнтів виникло загалом 19 тромбоемболічних ускладнень, що включали (у порядку зменшення частоти виникнення) тромбоз глибоких вен (6), легенеvu 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 інвазійними 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). 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»).

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»).

Постмаркетингові дані.

З боку серцево-судинної системи.

Нечасто: тромбоцитарна мікроангіопатія з гострою нирковою недостатністю.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі нижче 30 °С. 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. Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія/

Glaxo Operations UK Limited, United Kingdom.

Глаксо Веллком С.А., Іспанія/

Glaxo Wellcome S.A., Spain.

Місцезнаходження виробників та адреса місця провадження їх діяльності.

Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Прайорі Стріт, Веа, Хертфордшир, SG12 0DJ, Велика Британія/

Glaxo Operations UK Limited, Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom.

Глаксо Веллком С.А., Авеніда де Екстремадура 3, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос, Іспанія/

Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain.