

ВАЖКА АПЛАСТИЧНА АНЕМІЯ

Пероральна терапія один раз на день

РЕВОЛАД™
ельтробопаг (у формі ельтробопагу оламіну)



РЕВОЛАД™

Важливо: слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.¹ **Склад:** діюча речовина: ельтробопаг; 1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтробопагу (у формі ельтробопагу оламіну). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антигеморагічні засоби, системні гемостатики. Код АТХ B02B X05. **Показання.** Лікування пацієнтів із хронічною імунною (діопатичною) тромбоцитопенічною пурпурою, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами). Лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С (ВГС), якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що заважає розпочати або обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону. Лікування дорослих пацієнтів з набуту 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 ельтробопагу або будь-якого іншого компонента препарату. **Дозування.** Режим дозування є індивідуальним і базується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта. **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 ельтробопагу збільшують на 25 мг кожні 2 тижні до досягнення кількості тромбоцитів, оптимальної для початку противірусної терапії. **Лікування пацієнтів із хронічною ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП).** Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів ≥ 50000 /мкл необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтробопагу. Не слід використовувати ельтробопаг для нормалізації кількості тромбоцитів. У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів спостерігалось впродовж 1-2 тижнів після початку терапії ельтробопагом 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 ельтробопагу — 50 мг 1 раз на добу. Лікування пацієнтів східноазійського походження слід розпочинати зі зменшеної дози — 25 мг 1 раз на добу. **Діти віком від 3 до 6 років.** Рекомендована початкова доза ельтробопагу — 25 мг 1 раз на добу. **Діти віком від 1 до 3 років.** Рекомендовано застосовувати лікарський засіб у рідкій пероральній лікарській формі. **Моніторинг та коригування дозування.** Після початку лікування ельтробопагом 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. **Побічні реакції. При лікуванні ІТП.** Дуже часто: назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів. Часто: риніт, парестезія, сухість очей, кашель, біль у ротоглотці, ринорея, нудота, діарея (дуже часто – у дітей з ІТП), виразковий стоматит, зубний біль, збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та білірубину крові, порушення функції печінки, висипання, алопеція, міалгія, судоми м'язів, біль у кістках, біль у спині, скелетно-м'язовий біль, менорагія, пірексія. **Популяція дослідження ТАА.** Дуже часто: безсоння, головний біль, запаморочення, кашель, задишка, біль у ротоглотці, ринорея, біль у животі, діарея, нудота, збільшений рівень трансамінази, екхімозис, артралгія, м'язові спазми, біль у кінцівках, втома, фебрильна нейтропенія, пірексія. Часто: нейтропенія, інфаркт селезінки, перенасиченість залізом, знижений апетит, гіпоглікемія, підвищений апетит, неспокій, депресія, непритомність, сухість очей, свербіж очей, катаракта, жовтяниця очей, нечіткість зору, погіршення зору, плаваючі помутніння в склістому тілі, носова кровотеча, кровоточивість ясен, утворення пухирців на слизовій оболонці рота, блювання, дискомфорт у животі, біль у животі, запор, здуття живота, дисфагія, знебарвлення випорожнень, набряк язика, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, метеоризм, збільшений рівень білірубину крові (гіпербілірубінемія), жовтяниця, петехія, висипання, свербіж, кропив'янка, лущення шкіри, макульозне висипання, біль у спині, міалгія, біль у кістках, хроматурія, астенія, периферичний набряк, озноб, нездужання, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові. **Упаковка.** По 7 таблеток у блистері з поліаміду/алюмінівю фольги/полівінілхлориду. По 4 блистери (для таблеток по 25 мг) або по 2 блистери (для таблеток по 50 мг) в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/11300/01/01; UA/11300/01/02. Наказ МОЗ України 29.11.2017 №1495.

Література: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Револад. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Револад.

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній Новартис. Використані зображення не є зображеннями реальних пацієнтів.

Представництво компанії «Новартис Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г), тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

Активність ельтромбопагу при тяжкій апластичній анемії

Протягом багатьох років зусилля з розроблення нових, не пов'язаних із трансплантацією методів лікування тяжкої апластичної анемії (ТАА) були сконцентровані на інтенсифікації імуносупресивної терапії (ІСТ). Додавання циклоспорину А (ЦсА) до антитимоцитарного глобуліну (АТГ) збільшувало частоту гематологічної відповіді (ЧГВ) з 40-50 до 60-70%. Найбільш вивчений АТГ – це препарат кінського імунoglobуліну, який виявляє лише помірний імуносупресивний ефект. Це дозволило припустити можливість інтенсифікації імуносупресії шляхом додавання третього препарату до кінського АТГ/ЦсА або заміни кінського АТГ агентами з вищою лімфоцитотоксичною активністю, як-от циклофосфамідом, кролячим АТГ або алемтузумабом.

Втім, у проспективних дослідженнях ця гіпотеза неочікувано зумовила негативні результати. Головною кінцевою точкою у дослідженнях була ЧГВ, яка є потужним маркером виживаності при ТАА. Додавання мікофенолату, а пізніше сиролімусу не підвищувало ЧГВ. Продовження лікування ЦсА з поступовим зменшенням дози після стандартних 6 міс терапії також не впливало на ЧГВ і не давало змоги запобігти рецидивам. Заміна кінського АТГ на циклофосфамід, кролячий АТГ або алемтузумаб була не успішною через підвищену токсичність та/або нижчу ЧГВ. На підставі цих досліджень був зроблений висновок, що ІСТ досягла свої верхньої межі, і стандартним імуносупресивним режимом при ТАА залишилися комбінація кінського АТГ та ЦсА.

Причини відсутності відповіді на ІСТ при ТАА до кінця не зрозумілі, проте, найвірогідніше, вони полягають у тому, що аутореактивні Т-лімфоцити, які вижили після ІСТ, заважають розвитку клітин-попередників. На жаль, спроби стимулювання компартментів клітин-попередників факторами росту, зокрема еритропоєтином, гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором (Г-КСФ), фактором стовбурових клітин та інтерлейкінами, були невдалими. Приблизно 10 років тому для лікування імунної тромбоцитопенії були схвалені агоністи рецепторів тромбопоєтину (ТПО), які стимулюють продукцію тромбоцитів з мегакаріоцитів. Ці препарати забезпечували швидке відновлення рівня тромбоцитів у більшості випадків рефрактерної імунної тромбоцитопенії.

Спочатку вважалося, що ТПО діє переважно на мегакаріоцити і стимулює тромбоцитопоез. Пізніше були отримані свідчення, що ТПО також відіграє важливу роль у проліферації та підтримці стовбурових клітин. По-перше, на відміну від Г-КСФ та еритропоєтину, рецептори ТПО експресуються у гемопоетичних стовбурових клітинах (ГСК). По-друге, в експериментальних дослідженнях нокаутування гена рецептора ТПО супроводжувалося значним зниженням рівня ГСК. По-третє, ТПО разом з іншими факторами росту й інтерлейкінами широко використовується для стимуляції культури стовбурових клітин *in vitro*. По-четверте, при амегакаріотарній тромбоцитопенії, рідкісній формі недостатності кісткового мозку, мутації рецептора ТПО (с-MPL) призводять до панцитопенії і тяжкого дефіциту ГСК. Отже, ТПО-міметики теоретично можуть покращувати функцію кісткового мозку при апластичній анемії та асоційованих станах. Різде підвищення сироваткового рівня ендogenous ТПО у пацієнтів з ТАА наштовхнуло на думку про неефективність цього підходу. Попри це, ельтромбопаг як монотерапія у дослідженнях з ескаляцією дози продемонстрував активність у пацієнтів з ТАА, рефрактерних до ІСТ, що дало підстави для його вивчення в комбінації з ІСТ у 1-й лінії терапії.

Ельтромбопаг при рефрактерній ТАА

Щоб подолати підвищення сироваткового рівня ендogenous ТПО і потенційну

резистентність до ТПО-міметичної терапії, у дослідженні I/II фази дози у пацієнтів, у яких не отримана відповідь на початкову ІСТ, дозу ельтромбопагу збільшували з 50 до 150 мг (на 25 мг через кожні 2 тижні). Гематологічна відповідь була досягнута у 44% пацієнтів. Частота клональної еволюції у цьому та наступних подібних дослідженнях становила 15-20%, що відповідає історичному контролю. Примітно, що більшість аномалій каріотипу розвинулася рано, зазвичай у перші 6 міс від початку лікування. Ельтромбопаг добре переносився, основними небажаними подіями були інфекції верхніх дихальних шля-

Механізм дії ельтромбопагу при ТАА

Ельтромбопаг взаємодіє з трансмембранним доменом рецепторів ТПО людини й ініціює каскад сигналів, схожих, але не ідентичних таким, що запускаються ендogenous ТПО, індуючи проліферацію та диференціацію мегакаріоцитів із клітин-попередників. Важливо, що дуже високі рівні ендogenous ТПО, які спостерігаються у пацієнтів з ТАА, не перешкоджають здатності ельтромбопагу відновлювати всі лінії клітин крові. Це може бути зумовлене наявністю в ельтромбопагу інших, не пов'язаних зі стимуляцією ГСК, механізмів дії.

У пацієнтів з ТАА розвиваються характерні імунні порушення, зокрема де-

чином стимулювання рецепторів ТПО. Натомість нативний ТПО інгібується IFN- γ внаслідок утворення сигналу, який унеможливає формування гетеродимерів ТПО/с-MPL та активацію цільових клітин.

Ельтромбопаг має у своїй структурі хелатувальну основу, яка мобілізує внутрішньоклітинне залізо і таким чином зменшує загальне навантаження залізом. У педіатричних популяціях з імунною тромбоцитопенією й апластичною анемією спостерігалось прогресивне зменшення рівня феритину при продовженні лікування ельтромбопагом. У пацієнтів, які перенесли повторні гемотрансфузії, зменшення навантаження залізом є корисним, оскільки сприяє профілактиці віддалених уражень внутрішніх органів та, імовірно, полегшує відновлення кісткового мозку. Отже, здатність ельтромбопагу покращувати гемопоєз при ТАА забезпечується багатьма механізмами, які заслужують на подальше вивчення (рис.).

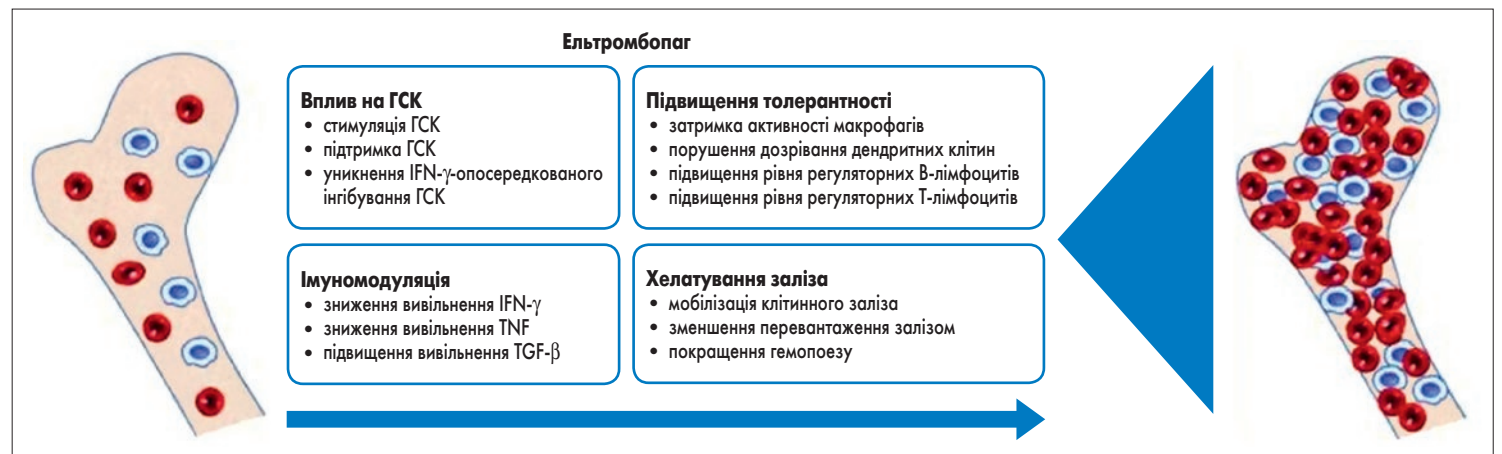


Рис. Пропоновані механізми, завдяки яким ельтромбопаг покращує гемопоєз при апластичній анемії

хив, лихоманка і м'язово-скелетний біль. У деяких пацієнтів зі потужною гематологічною відповіддю препарат відміняли зі швидким зменшенням дози, і в більшості таких хворих рецидиву не відбувалося. Результати цих досліджень стали підставою для схвалення ельтромбопагу для застосування у монотерапії пацієнтів з ТАА та недостатньою початковою відповіддю на ІСТ.

Загалом у разі призначення ельтромбопагу в 2-й лінії терапії ЧГВ становить 40-50%. Оптимальною початковою дозою є 150 мг протягом перших 6 міс.

Ельтромбопаг у комбінації з ІСТ у 1-й лінії терапії

Наступним етапом вивчення ельтромбопагу при ТАА стали дослідження, в яких його поєднували з найбільш активною схемою при ТАА – кінським АТГ/ЦсА – у 1-й лінії терапії пацієнтів, котрі не були кандидатами на трансплантацію кісткового мозку (через відсутність донора, вік, супутні захворювання та ін.). ЧГВ при використанні цієї стратегії досягла 95% (порівняно з історичною верхньою межею 60-70% при застосуванні лише ІСТ), зокрема частота повної відповіді через 6 міс – 58%, що майже у 10 разів перевищує історичний показник дози ІСТ (приблизно 10%). Імовірно, оптимальним є одночасний початок лікування ельтромбопагом та ІСТ з першого дня. Швидка відповідь на введення ельтромбопагу у комбінації з ІСТ у 1-й лінії асоціюється з покращенням якості життя пацієнтів, зменшенням потреби в гемотрансфузіях і госпіталізаціях.

фіцит Т-лімфоцитів, надмірна експресія прозапальних цитокінів та асоційованих білків (TNF1 і TNF17), підвищена секреція інтерлейкіну-2, інтерферону- γ (IFN- γ) та фактора некрозу пухлини (TNF), а також експансія олігоклональних CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів. Ельтромбопаг може прямо або опосередковано зменшувати ці порушення шляхом підвищення рівнів регуляторних В- і Т-лімфоцитів, стимуляції секреції трансформувального фактора росту- β (TGF- β), пригнічення диференціації дендритних клітин, зменшення вивільнення IFN- γ та TNF. Ці ефекти препарату добре вивчені при імунній тромбоцитопенії, і цілком логічним є їх існування при ТАА. Крім того, тромбоцити самі по собі можуть мати імуномодульовальні властивості, які сприяють покращенню імунного контролю при апластичній анемії і відновленню усіх формених елементів.

Новий механізм, нещодавно описаний Alvarado і співавт. (2017), полягає у тому, що ельтромбопаг здатен уникати інгібіторного впливу IFN- γ на ГСК та с-MPL, забезпечуючи таким

Таким чином, ельтромбопаг упевнено увійшов до арсеналу препаратів для лікування ТАА, у якому протягом кількох десятиліть не вистачало нових засобів. Наразі ельтромбопаг схвалений для застосування як монотерапія у пацієнтів з недостатньою відповіддю на початкову ІСТ, тобто як 2-га лінія терапії. Унікальні імунні й неімунні властивості ельтромбопагу можуть доповнювати або синергічно підсилювати ІСТ, забезпечуючи більш швидке і надійне відновлення гемопоєзу при ТАА. Додавання препаратів андрогенів і Г-КСФ до потрійної схеми ельтромбопаг/АТГ/ЦсА може ще покращити функцію кісткового мозку і відновлення рівня формених елементів. Цю стратегію будуть вивчати у майбутніх клінічних дослідженнях.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Blood Adv.* 2018 Nov 13; 2 (21): 3054-3062.

Переклад з англ. Олексій Терещенко

Від редакції

16 липня 2018 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило ельтромбопаг для застосування у 1-й лінії терапії при ТАА, а також надало препарату статус «прорив у лікуванні» для інших нових показань. Рішення FDA ґрунтується на беззаперечних доказах користі, а саме високій частоті повної відповіді у пацієнтів з ТАА при додаванні ельтромбопагу до стандартної ІСТ. Ельтромбопаг – перший новий препарат, схвалений FDA за останні десятиліття для початкового лікування пацієнтів з ТАА. Схвалення нового показання для ельтромбопагу Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) очікується у 2019 р.