

## Состав и форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, дозировкой 25 мг: круглые, двояковыпуклые, белого цвета. На одной стороне таблетки выгравировано «GS NX3» и «25».

*Активное вещество:* элтромбопаг оламина измельченный 31,9 мг (в пересчете на элтромбопаг 25 мг).

*Вспомогательные вещества:* маннитол; МКЦ; повидон К30; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А); магния стеарат; Опадрай® белый YS-1-7706-G (таблетки дозировкой 25 мг); Опаdry® коричневый 03B26716 (таблетки дозировкой 50 мг).

## Фармакологическое действие

Тромбопоэтин (ТРО) — это основной цитокин, который принимает участие в регуляции мегакариопоэза и выработке тромбоцитов; он является эндогенным лигандом для рецептора тромбопоэтина (ТРО-R). Элтромбопаг взаимодействует с трансмембранным доменом человеческого рецептора ТРО-R и инициирует каскад передачи сигнала, напоминающий таковой для эндогенного ТРО, что сопровождается индукцией пролиферации и дифференцировки мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга.

Элтромбопаг отличается от ТРО с точки зрения эффектов на агрегацию тромбоцитов. В отличие от ТРО, воздействие элтромбопага на тромбоциты здорового человека не усиливает агрегацию под действием АДФ и не стимулирует экспрессию Р-селектина. Элтромбопаг не препятствует агрегации тромбоцитов под действием АДФ или коллагена.

## Фармакокинетика

Параметры фармакокинетики элтромбопага после его введения пациентам с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) представлены в таблице ниже.

Средние геометрические (доверительный интервал (ДИ) 95%) значения плазменных параметров фармакокинетики элтромбопага в равновесном состоянии у взрослых пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой

Схема лечения элтромбопагом	$C_{max}$ , мкг/мл	$AUC_{0-t}$ , мкг·ч/мл
50 мг 1 раз в день (n=34)	8,01 (6,73; 9,53)	108 (88; 134)

75 мг 1 раз в день (n=26)	12,7 (11; 14,5)	168 (143; 198)
---------------------------	-----------------	----------------

*Всасывание и биодоступность.* Элтромбопаг всасывается с достижением  $C_{max}$  через 2–6 ч после приема внутрь. Совместный прием элтромбопага с антацидами и прочими продуктами, содержащими поливалентные катионы (например молочные продукты и минеральные добавки), значительно снижает экспозицию элтромбопага.

Абсолютная биодоступность элтромбопага при приеме внутрь не была установлена. На основании почечной экскреции препарата и анализе метаболитов, выводимых с калом, было показано, что всасывание связанных с препаратом продуктов после введения его однократной дозы 75 мг составило, по меньшей мере, 52%.

*Распределение.* Элтромбопаг активно связывается с белками плазмы человека (>99,9%). Элтромбопаг является субстратом для белка резистентности рака молочной железы (BCRP), но не для Р-гликопротеина или полипептидных транспортеров органических анионов (OATP1B1).

*Метаболизм.* Элтромбопаг преимущественно метаболизируется посредством расщепления, окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой, глутатионом или цистеином. По данным исследования у человека, с препаратом, меченым радиоактивным изотопом, было показано, что на долю элтромбопага приходится около 64% радиоактивного изотопа углерода в плазме. Второстепенные метаболиты, на долю каждого из которых приходится менее 10% радиоактивности плазмы, образуются путем глюкуронидации и окисления.

Основываясь на исследовании меченого радиоактивным изотопом элтромбопага, было установлено, что примерно 20% дозы препарата метаболизируется путем окисления.

Исследования *in vitro* показали, что CYP1A2 и CYP2C8 являются изоферментами, отвечающими за окислительный метаболизм, тогда как UGT1A1 и UGT1A3 — изоферментами, отвечающими за глюкуронидацию. В процессе расщепления могут принимать участие бактерии из нижних отделов ЖКТ.

*Выведение.* Всосавшийся элтромбопаг подвергается активному метаболизму. Преимущественным путем выведения элтромбопага является выделение с каловыми массами (59%); при этом 31% дозы обнаруживается в моче в виде метаболитов. Исходное вещество в моче отсутствует. В неизменном виде с калом выводится около 20% введенного препарата.  $T_{1/2}$  элтромбопага из плазмы — около 21–32 ч.

#### Особые группы пациентов

*Пациенты с нарушением функции почек.* Фармакокинетика элтромбопага изучалась после назначения элтромбопага взрослым пациентам с нарушением функции почек. После введения однократной дозы элтромбопага 50 мг пациентам с легкими нарушениями функции почек  $AUC_{0-\infty}$  элтромбопага снижалась на 32% (ДИ 90%: 63% снижение и 26% повышение); пациентам с умеренными нарушениями функции почек — на 36% (ДИ 90%: 66% снижение и 19% повышение); пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек — на 60% (ДИ 90%: 18% снижение, 80% снижение) по сравнению со здоровыми

добровольцами. У пациентов с нарушением функции почек отмечалась тенденция к снижению экспозиции элтромбопага в плазме, однако при сравнении таких пациентов и здоровых лиц была выявлена существенная вариабельность показателей экспозиции.

*Пациенты с нарушением функции печени.* После введения внутрь однократной дозы элтромбопага 50 мг пациентам с легкими нарушениями функции печени  $AUC_{0-\infty}$  элтромбопага увеличивалась на 41% (ДИ 90%: 13% снижение, 128% увеличение); пациентам с умеренными нарушениями функции печени — на 93% (ДИ 90%: 19 и 213%); пациентам с тяжелыми поражениями функции печени — на 80% (ДИ 90%: 11 и 192%) по сравнению со здоровыми добровольцами. При сравнении таких пациентов и здоровых лиц была выявлена существенная вариабельность показателей экспозиции.

*Раса.* Влияние восточно-азиатской расы на фармакокинетику элтромбопага оценивали при помощи анализа популяционной фармакокинетики у 111 здоровых взрослых (31 — выходцы из Восточной Азии) и 88 пациентов с ИТП (18 — выходцы из Восточной Азии). На основании результатов фармакокинетического анализа у пациентов с ИТП восточно-азиатского происхождения (т.е. японцы, китайцы, жители Тайваня и корейцы) показатели  $AUC_{0-t}$  элтромбопага оказались примерно на 87% выше, чем у пациентов невостоочно-азиатского происхождения (преимущественно европейцев); при этом коррекция доз по массе тела не проводилась.

*Пол.* Влияние пола на фармакокинетику элтромбопага оценивали при помощи анализа популяционной фармакокинетики у 111 здоровых взрослых субъектов (14 женщин) и 88 пациентов с ИТП (57 женщин). На основании показателей популяционного фармакокинетического анализа плазменный показатель  $AUC_{0-t}$  элтромбопага у пациенток с ИТП оказался примерно на 50% выше по сравнению с пациентами мужского пола; при этом коррекция по массе тела не проводилась.

## Показания препарата Револейд

- тромбоцитопения у пациентов с хронической ИТП, у которых отмечался недостаточный ответ на кортикостероиды, иммуноглобулины и/или спленэктомии. Препарат Револейд назначается этим пациентам с целью уменьшения риска кровотечений.

## Противопоказания

Неизвестны.

*С осторожностью:* нарушение функции почек, печени; период беременности; период лактации; факторы риска тромбоэмболии (например дефицит фактора V Лейдена, антитромбина III, антифосфолипидный синдром).

## Применение при беременности и кормлении грудью

Эффекты элтромбопага у беременных неизвестны.

Элтромбопаг должен применяться во время беременности лишь в том случае, если

ожидаемая польза для матери превышает все потенциальные риски для плода.

Неизвестно, выделяется ли элтромбопаг с грудным молоком.

Лечение элтромбопагом не рекомендовано женщинам в период лактации, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает все потенциальные риски для ребенка.

## Побочные действия

### *Клинические исследования*

Безопасность и эффективность элтромбопага была показана в ходе двух двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у взрослых пациентов с хронической ИТП, ранее подвергавшихся лечению.

Большинство нежелательных реакций, связанных с элтромбопагом, имели легкую или умеренную выраженность, раннее начало и в редких случаях служили причиной для изменения лечения.

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с анатомо-физиологической классификацией и частотой встречаемости, которая определялась следующим образом: очень часто —  $\geq 1/10$ ; часто —  $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ; иногда —  $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ; редко —  $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ .

*Инфекции и инвазии:* часто — фарингит, инфекции мочевыводящих путей.

*Со стороны ЖКТ:* очень часто — тошнота, диарея; часто — сухость во рту, рвота.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто — повышение уровня АСТ и АЛТ.

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* часто — алопеция, сыпь.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* часто — боль в спине, боль в грудной клетке костно-мышечного характера, костно-мышечная боль, миалгия.

## Взаимодействие

*Розувастатин:* при совместном применении с элтромбопагом следует рассмотреть вопрос о снижении дозы розувастатина, а также проводить тщательный мониторинг состояния пациента. В клинических исследованиях элтромбопага при сопутствующей терапии розувастатином было рекомендовано снижение дозы последнего на 50%. Сочетанный прием элтромбопага и прочих субстратов OATP1B1 и BCRP требует осторожности.

*Поливалентные катионы (образование хелатных комплексов):* во избежание значительного снижения всасывания элтромбопага препарат следует принимать, по меньшей мере, за 4 ч до или после приема антацидов, молочных продуктов и прочих веществ, содержащих поливалентные катионы (например минеральных добавок, содержащих алюминий, кальций, железо, магний, селен и цинк).

*Пища:* прием однократной дозы элтромбопага 50 мг со стандартным высококалорийным завтраком, содержащим большое количество жира и молочные продукты, снижает показатель  $AUC_{0-\infty}$  на 59% (ДИ 90%: 54 и 64%) и  $C_{max}$  на 65% (ДИ 90%: 59 и 70%). Пища с небольшим содержанием кальция (<50 мг кальция), включающая фрукты, постную ветчину, говядину, фруктовый сок, соевое молоко и крупу без добавок кальция, железа и магния, не оказывает существенного влияния на плазменную экспозицию элтромбопага вне зависимости от калорийности и содержания жира.

## **Способ применения и дозы**

*Внутрь*, по меньшей мере, за 4 ч до или через 4 ч после приема антацидов, молочных продуктов или минеральных добавок, содержащих поливалентные катионы (например алюминий, кальций, железо, магний, селен и цинк).

Препарат Револейд можно принимать с пищей, содержащей небольшое количество кальция (<50 мг) либо, что предпочтительно, вовсе не содержащей кальций.

Режим дозирования препарата Револейд назначается индивидуально на основании количества тромбоцитов.

Для поддержания необходимого с клинической точки зрения количества тромбоцитов используют минимально эффективную дозу препарата.

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

*Взрослые.* Рекомендованная начальная доза — 50 мг 1 раз в сутки. Если по истечении 2-3 нед начальной терапии количество тромбоцитов ниже уровня, необходимого с клинической точки зрения (т.е. 50000/мкл), дозу можно увеличить до максимальной — 75 мг 1 раз в сутки. Стандартная коррекция дозы в сторону снижения или повышения должна составлять 25 мг в день. Однако у некоторых пациентов может потребоваться комбинация различных дозировок в разные дни.

После любой коррекции дозы препарата Револейд количество тромбоцитов следует контролировать, по меньшей мере, еженедельно на протяжении 2-3 нед. Ожидать ответа со стороны уровня тромбоцитов пациента следует, по меньшей мере, 2 нед после коррекции дозы.

При уровне тромбоцитов 200000-400000/мкл рекомендуется снизить дозу препарата Револейд.

Лечение препаратом Револейд следует приостановить, если количество тромбоцитов превысило 400000/мкл. При уменьшении количества тромбоцитов менее 150000/мкл следует возобновить лечение в редуцированной суточной дозе.

*Особые группы пациентов*

*Дети.* Безопасность и эффективность применения элтромбопага у детей не установлены.

*Пожилые пациенты.* Имеются ограниченные данные по применению элтромбопага у пациентов в возрасте 65 лет и старше. В ходе клинических исследований элтромбопага не было отмечено клинически значимых различий безопасности препарата у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами. Однако не исключена повышенная чувствительность к препарату у некоторых пожилых пациентов.

*Выходцы из Восточной Азии.* У пациентов — жителей и выходцев из Восточной Азии и их потомков (например китайцев, японцев, жителей Тайваня и корейцев) — рекомендуется назначать препарат в сниженной начальной дозе 25 мг 1 раз в сутки. Необходимо осуществлять подсчет количества тромбоцитов пациента. Допускается использовать стандартные критерии и рекомендации для дальнейшей коррекции дозы.

## **Передозировка**

*Симптомы:* в ходе клинических исследований зарегистрирован один случай передозировки, когда пациент принял внутрь 500 мг элтромбопага, при этом отмечались следующие симптомы: нераспространенная сыпь, преходящая брадикардия, утомляемость и повышение уровня трансаминаз. Данные изменения были обратимыми.

В случае передозировки возможно значительное увеличение количества тромбоцитов, что может приводить к тромботическим/тромбоэмболическим осложнениям.

*Лечение:* в случае передозировки следует рассмотреть вопрос о приеме внутрь препаратов, содержащих катионы металлов, например кальция, алюминия или магния, для уменьшения всасывания элтромбопага. Следует тщательно контролировать количество тромбоцитов. Лечение элтромбопагом возобновляют в соответствии с рекомендациями по режиму дозирования.

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

## **Особые указания**

Эффективность и безопасность применения элтромбопага для лечения других заболеваний и состояний, сопровождающихся тромбоцитопенией, включая тромбоцитопению после химиотерапии и миелодиспластические синдромы, в настоящее время не установлены.

### *Мониторинг функции печени*

Применение элтромбопага может вызвать отклонения лабораторных показателей функции печени. В клинических исследованиях отмечено повышение уровня сывороточных АЛТ, АСТ и непрямого билирубина. Эти явления носили по большей части легкий (1-2-й степени) и обратимый характер без клинически значимых симптомов, которые бы свидетельствовали о нарушении функции печени. По данным двух плацебо-контролируемых исследований, нежелательные явления в виде повышения уровня АЛТ были отмечены у 5,7 и 4%

пациентов, получавших лечение элтромбопагом и плацебо соответственно. Сывороточные уровни АЛТ, АСТ и билирубина необходимо оценить до начала лечения элтромбопагом, затем контролировать каждые 2 нед во время титрации дозы, а также ежемесячно после назначения стабильной дозы. Повторное исследование после выявления отклонения тестов функции печени проводят в течение 3–5 дней. В случае подтверждения отклонения мониторинг продолжают до момента разрешения данного явления, его стабилизации либо возвращения показателей к исходному уровню. Лечение элтромбопагом прекращают в случае увеличения уровня АЛТ ( $\geq 3$ -кратное увеличение значения ВГН и наличия следующих признаков:

- прогрессирующее отклонение, либо
- сохранение отклонения  $\geq 4$  нед, либо
- его сочетание с повышением уровня прямого билирубина, либо
- его сочетание с клиническими симптомами поражения печени или признаками декомпенсации функции печени.

Пациентам с нарушениями функции печени элтромбопаг следует назначать с осторожностью. У пациентов со среднетяжелой или тяжелой печеночной недостаточностью начальная доза должна составлять 25 мг 1 раз в сутки.

#### *Тромботические/тромбоэмболические осложнения*

Количество тромбоцитов выше нормы представляет теоретический риск тромботических/тромбоэмболических осложнений. В клинических исследованиях элтромбопага тромбоэмболические осложнения наблюдались при низких и нормальных количествах тромбоцитов. В исследованиях по идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у 17 из 446 пациентов (3,8%) был отмечен 21 эпизод тромбоэмболий. Тромбоэмболии включали: эмболию, в т.ч. легочную, тромбоз глубоких вен, транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и заподозренный пролонгированный обратимый ишемический неврологический дефицит.

Тромботические/тромбоэмболические осложнения могут быть следствием очень значительного повышения уровня тромбоцитов. Пациентам с известными факторами риска тромботических/тромбоэмболических осложнений (таких как мутация фактора V Лейдена, дефицит АТIII, антифосфолипидный синдром и др.) следует уделять особое внимание при назначении элтромбопага.

Следует тщательно контролировать количество тромбоцитов и рассмотреть вопрос о снижении дозы или отмене элтромбопага, если количество тромбоцитов превышает целевые значения.

В контролируемом исследовании с участием пациентов с тромбоцитопенией и хроническими заболеваниями печени ( $n = 288$ ), перенесших элективные инвазивные вмешательства, риск тромботических осложнений был повышен у пациентов, получавших элтромбопаг в дозе 75 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней. Было отмечено 6 тромботических осложнений в группе пациентов, получавших элтромбопаг, и 1 — в группе плацебо. Все тромботические осложнения, отмеченные у пациентов из группы элтромбопага, были в

системе воротной вены.

### *Кровотечение после прекращения лечения элтромбопагом*

После прекращения лечения элтромбопагом у большинства пациентов уровень тромбоцитов в течение 2 нед возвращается к исходному, что повышает риск развития кровотечения, а в некоторых случаях может повлечь кровотечение. Количество тромбоцитов следует еженедельно контролировать на протяжении 4 нед после отмены элтромбопага.

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

Агонисты рецепторов тромбопоэтина, включая элтромбопаг, могут повышать риск образования или разрастания ретикулиновых волокон в костном мозге. Перед началом лечения элтромбопагом следует оценить мазки периферической крови для определения исходного уровня морфологических изменений клеток. После достижения стабильной дозы элтромбопага ежемесячно выполняют общий клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы. При выявлении незрелых или диспластических клеток следует провести исследование мазка периферической крови на предмет появления новых либо усиления существующих морфологических изменений (например появления каплевидных и ядерных эритроцитов, незрелых лейкоцитов), либо выявления цитопении. При появлении у пациента новых либо усилении существующих морфологических отклонений или цитопении следует прекратить лечение элтромбопагом и рассмотреть вопрос о биопсии костного мозга, включая окраску мазка с целью выявления фиброза.

### *Злокачественные новообразования и прогрессирование злокачественных новообразований*

Существует теоретическая возможность, что агонисты рецептора тромбопоэтина могут стимулировать прогрессирование существующих гематологических новообразований, например миелодиспластического синдрома. В ходе клинических исследований не было показано различий в частоте злокачественных новообразований или злокачественных новообразований крови между пациентами, получавшими плацебо, и пациентами, получавшими элтромбопаг.

### *Катаракта*

В токсикологических исследованиях элтромбопага у грызунов выявлялась катаракта. Клиническое значение этого признака неизвестно. Рекомендуется плановый мониторинг пациентов на предмет развития катаракты.

### *Влияние на способность управлять автомобилем и другими движущимися механизмами*

Исследования по влиянию элтромбопага на способность к управлению автомобилем или работу с механизмами не проводились. На основании фармакологических свойств элтромбопага отрицательное влияние на такие виды деятельности не ожидается. Однако при оценке способности пациента выполнять действия, которые требуют быстроты мышления, двигательных и познавательных навыков, следует учитывать клиническое состояние пациента и профиль нежелательных явлений элтромбопага.

## **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

## **Условия хранения препарата Револейд**

При температуре не выше 30 °С.

*Хранить в недоступном для детей месте.*

## **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.