Револейд



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Элтромбопаг

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне выгравировано "GS NX3" и "25".

	1 таб.
элтромбопаг оламина	31.9 мг,
что соответствует содержанию элтромбопага	25 мг

Вспомогательные вещества: маннитол - 29.7 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 14.9 мг, повидон К30 - 3.2 мг.

Экстрагрануловые компоненты: целлюлоза микрокристаллическая - 238.8 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) - 28 мг, магния стеарат - 3.5 мг.
Состав пленочной оболочки: опадрай белый YS-1-7706-G - 14 мг (гипромеллоза - 8.365 мг, титана диоксид - 4.375 мг, макрогол 400 - 1.12 мг, полисорбат 80 - 0.14 мг).

7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне выгравировано "GS UFU" и "50".

	1 таб.
элтромбопаг оламина	63.8 мг,
что соответствует содержанию элтромбопага	50 мг

Вспомогательные вещества: маннитол - 59.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 29.8 мг, повидон К30 - 6.4 мг.

Экстрагрануловые компоненты: целлюлоза микрокристаллическая - 159.1 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) - 28 мг, магния стеарат - 3.5 мг.
Состав пленочной оболочки: опадрай коричневый 03B26716 - 14 мг (гипромеллоза - 8.75 мг, титана диоксид - 3.09 мг, макрогол 400 - 0.875 мг, краситель железа оксид желтый - 0.99 мг, краситель железа оксид красный - 0.3 мг).

7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Стимулятор гемопоэза. Тромбопоэтин - это основной цитокин, который принимает участие в регуляции мегакариопоэза и выработке тромбоцитов. Он является эндогенным лигандом для рецептора тромбопоэтина.

Элтромбопаг взаимодействует с трансмембранным доменом человеческого рецептора тромбопоэтина и инициирует каскад передачи сигнала, напоминающий таковой для эндогенного тромбопоэтина, что сопровождается индукцией пролиферации и дифференцировки мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга.

Элтромбопаг отличается от тромбопоэтина с точки зрения влияния на агрегацию тромбоцитов. В отличие от тромбопоэтина, воздействие элтромбопага на тромбоциты здорового человека не усиливает агрегацию под действием аденозиндифосфата (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 ИТП

Схема лечения элтромбопагом	**C_{max} (мкг/мл)**	**$AUC_{(0-t)}$ (мкг×ч/мл)**
50 мг 1 раз/сут (n=34)	8.01 (6.73; 9.53)	108 (88; 134)
75 мг 1 раз/сут (n=26)	12.7 (11; 14.5)	168 (143; 198)

Данные зависимости концентрации элтромбопага в плазме крови от времени, полученные у 590 пациентов с вирусным гепатитом С (ВГС), включенных в исследования III фазы TPL103922/ENABLE 1 и TPL108390/ENABLE 2, были объединены с данными у пациентов с ВГС, включенных в исследование II фазы TPL102357, и здоровых взрослых добровольцев в группе для анализа фармакокинетики. Результаты измерений C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага для пациентов с ВГС, включенных в исследования III фазы, представлены в таблице для каждой исследуемой дозы. Наиболее высокую экспозицию элтромбопага наблюдали у пациентов с ВГС при назначаемых дозах элтромбопага (согласно таблице ниже).

Средние геометрические (ДИ 95%) значения стационарных параметров элтромбопага в плазме крови у пациентов с хроническим ВГС

Доза элтромбопага (1 раз/сут)	**N**	**C_{max} (мкг/мл)**	**$AUC_{(0-t)}$ (мкг×ч/мл)**
25 мг	330	6.40 (5.97; 6.86)	118 (109, 128)
50 мг	119	9.08 (7.96; 10.35)	166 (143, 192)
75 мг	45	16.71 (14.26; 19.58)	301 (250, 363)
100 мг	96	19.19 (16.81; 21.91)	354 (304, 411)

Данные представлены в виде среднего геометрического (ДИ 95%). $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} основаны на вторичных оценках данных для каждого пациента из фармакокинетической группы в высокой дозе.

Всасывание

Элтромбопаг всасывается и достигает 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 показателей почечной экскреции препарата и анализа метаболитов, выводимых через кишечник, было показано, что расчетные значения всасывания производных препарата после введения его однократной дозы 75 мг составило, по меньшей мере, 52%.

Распределение

Связывание с белками плазмы человека высокое (>99.9%). Элтромбопаг является субстратом для BCRP (белок резистентного рака молочной железы), но не для Р-гликопротеина или OATP1B1.

Метаболизм

Всосавшийся элтромбопаг подвергается активному метаболизму. Метаболизируется преимущественно путем расщепления, окисления и конъюгации, с глюкуроновой кислотой, глутатионом или цистеином. По данным клинического исследования препарата, меченого 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 уридин-дифосфо-глюкуронилтрансферазы UGT1A1 и UGT1A3 - изоферментами, отвечающими за глюкуронизацию. В процессе расщепления могут принимать участие бактерии из нижних отделов ЖКТ.

Выведение

Преимущественным путем выведения элтромбопага является выделение через кишечник (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 составляет около 21-32 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика элтромбопага изучалась после назначения препарата взрослым пациентам с нарушением функций почек. После введения элтромбопага в однократной дозе 50 мг пациентам с легкими нарушениями функции почек $AUC_{(0-\infty)}$
элтромбопага уменьшалась на 32% (90% ДИ: 63% снижение и 26% повышение); пациентам с умеренными нарушениями функции почек - на 36% (90% ДИ:- 66% снижение и 19% повышение); пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек - на 60% (90% ДИ: 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 добровольцев была выявлена существенная вариабельность показателей экспозиции.

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

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику элтромбопага при повторном назначении препарата оценивалось посредством группового анализа фармакокинетики у 28 здоровых взрослых добровольцев и 79 пациентов с хроническими заболеваниями печени. Согласно результатам группового анализа фармакокинетики, у пациентов с циррозом печени (нарушением функции печени) отмечались более высокие плазменные показатели $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага по сравнению с показателями здоровых добровольцев, при этом значения $AUC_{(0-t)}$ возрастали с повышением балловых показателей по шкале Чайлд-Пью. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с легкими нарушениями функции печени плазменные показатели $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага были выше приблизительно на 87– 110%, а у пациентов с умеренными нарушениями функции печени — приблизительно на 141–240%.

Пациентам с ИТП и циррозом печени (нарушением функции печени) следует назначать элтромбопаг с осторожностью и при наличии постоянного наблюдения. У пациентов с хронической ИТП и легкими, умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени терапию элтромбопагом следует начинать со сниженной дозы — 25 мг один раз в сутки.

Аналогичный анализ был проведен с участием 28 здоровых взрослых добровольцев и 635 пациентов с ВГС. У большинства пациентов показатель по шкале Чайлд-Пью составлял 5-6 баллов. По данным фармакокинетического анализа, пациенты с ВГС имели более высокие показатели $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага по сравнению с показателями здоровых добровольцев, при этом значения $AUC_{(0-t)}$ возрастали с повышением балловых показателей по шкале Чайлд-Пью. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с ВГС плазменные показатели $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага были выше приблизительно на 100–144%. У пациентов с ВГС терапию элтромбопагом следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки.

У пациентов восточно-азиатской расы 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 не восточно-азиатского происхождения (преимущественно европеоидов); при этом коррекция дозы по массе тела не проводилась.

Изучение влияния этнической принадлежности к выходцам из Восточной Азии на фармакокинетику элтромбопага проводили с помощью популяционного анализа фармакокинетики с участием 635 пациентов с ВГС (145 пациентов восточноазиатского происхождения и 69 пациентов юго-восточноазиатского происхождения). На основании

результатов популяционного анализа фармакокинетики установлено, что у пациентов восточно-азиатского и юго-восточноазиатского происхождения наблюдалась сходная фармакокинетика элтромбопага. В среднем у пациентов восточно-азиатского и южно-азиатского происхождения значения $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага в плазме крови были примерно на 55% выше по сравнению с пациентами других рас (преимущественно европеоидной).

Влияние пола на фармакокинетику элтромбопага оценивали при помощи анализа популяционной фармакокинетики у 111 здоровых добровольцев (из них 14 - женского пола) и 88 пациентов с ИТП (из них 57 - женского пола). По данным 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 доз по массе тела не проводилась.

Влияние пола на фармакокинетику элтромбопага оценивали с помощью популяционного анализа фармакокинетики с участием 635 пациентов с ВГС (260 женщин). По результатам оценки с помощью модели у женщин с вирусом гепатита С значения $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага в плазме крови были на 41% выше по сравнению с мужчинами.

Возрастные различия по фармакокинетике элтромбопага оценивали с помощью популяционного анализа фармакокинетики с участием 28 здоровых добровольцев и 635 пациентов с ВГС в возрасте от 19 до 74 лет. По результатам оценки с помощью модели у пожилых пациентов (> 60 лет) значения $AUC_{(0-t)}$ элтромбопага в плазме крови были на 36% выше по сравнению с более молодыми пациентами.

Показания к применению:

— с целью уменьшения риска кровотечения при лечении тромбоцитопении у пациентов с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) при недостаточной эффективности кортикостероидов, иммуноглобулинов или спленэктомии;

— с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей интерферон, при лечении тромбоцитопении у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС).

Относится к болезням:

- Гепатит
- Гепатоз
- Тромбоз

Противопоказания:

Нет известных противопоказаний для применения препарата по показаниям в рекомендуемых дозах.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с нарушением функции почек, печени, при наличии факторов риска тромбоэмболии (например, дефицит V фактора Лейдена, антитромбина III, антифосфолипидный синдром), при беременности, в период лактации.

Препарат Револейд не рекомендуется применятьу пациентов с печеночной недостаточностью ≥5 баллов по шкале Чайлд-Пью, если ожидаемая польза не превышает риск тромбоза воротной вены. В случае, если лечение целесообразно, следует проявлять осторожность при применении препарата Револейд у пациентов с печеночной недостаточностью.

Способ применения и дозы:

Режим дозирования устанавливается индивидуально на основании количества тромбоцитов.

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

Препарат Револейд следует принимать за четыре часа до или через четыре часа после приема антацидов, молочных продуктов или минеральных добавок, содержащих поливалентные катионы (например, алюминий, кальций, железо, магний, селен и цинк).

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

Взрослые

Пациенты с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенией

Для достижения и поддержания количества тромбоцитов ≥ 50 000/мкл необходимо использовать минимально

эффективную дозу препарата Револейд. Подбор доз основан на изменении количества тромбоцитов. В клинических исследованиях повышение количества тромбоцитов наблюдалось в течение 1–2 недель после начала терапии препаратом Револейд и снижение происходило в течение 1–2 недель после прекращения приема препарата.

Первоначальный режим дозирования

Рекомендованная начальная доза препарата Револейд составляет 50 мг 1 раз/сут.

Для пациентов восточноазиатского происхождения (например, китайцев, японцев, жителей Тайваня, корейцев или тайцев) прием препарата Револейд следует начинать со сниженной дозы - 25 мг 1 раз/сут.

Мониторинг и коррекция дозы

После начальной терапии препаратом Револейд необходимо корректировать дозу для поддержания количества тромбоцитов ≥50 000/мкл, что необходимо для уменьшения риска кровотечения. Не следует превышать дозу 75 мг/сут.

Во время терапии препаратом Револейд следует регулярно контролировать гематологические показатели и показатели функции печени. Дозу элтромбопага следует корректировать в соответствии с Таблицей 1 в зависимости от количества тромбоцитов. Во время терапии элтромбопагом еженедельно необходимо проводить полный анализ крови до тех пор, пока не будет достигнуто стабильное содержание тромбоцитов ≥ 50 000/мкл, по крайней мере, в течение 4 недель. После стабилизации содержания тромбоцитов полный анализ крови необходимо проводить ежемесячно.

Следует использовать наименьшую дозу препарата, позволяющую поддерживать содержание тромбоцитов на необходимом с клинической точки зрения уровне.

Таблица 1. Коррекция дозы элтромбопага для пациентов с ИТР

Содержание тромбоцитов	**Коррекция дозы или ответ**
< 50 000/мкл в течение, по крайней мере, 2 недель терапии	Увеличить суточную дозу на 25 мг до максимальной дозы 75 мг/сут.
≥ 200 000/мкл, но ≤ 400 000/мкл	Уменьшить суточную дозу до 25 мг. Спустя 2 недели оценить эффект новой дозы и принять решение о дальнейшей коррекции дозы.
> 400 000/мкл	Остановить прием элтромбопага; увеличить частоту исследования содержания тромбоцитов до 2 раз/нед. Если содераженние тромбоцитов <150 000/мкл, то следует возобновить терапию в наименьшей суточной дозе.

Стандартная коррекция дозы в сторону снижения или повышения должна составлять 25 мг/сут. Однако у некоторых пациентов может потребоваться комбинация различных доз в разные дни.

После любой коррекции дозы препарата Револейд содержание тромбоцитов следует контролировать, по меньшей мере, еженедельно в течение 2-3 недель. Спустя, по меньшей мере, 2 недели следует оценить содержание тромбоцитов у пациентов для рассмотрения необходимости дальнейшей коррекции дозы.

У **пациентов с циррозом печени (нарушением функции печени)** повышать дозу следует не ранее чем через 3 недели.

Отмена препарата

Лечение препаратом Револейд следует прекратить, если содержание тромбоцитов не увеличивается до значения, достаточного для уменьшения риска кровотечений, после 4 недель терапии элтромбопагом в дозе 75 мг/сут.

Пациенты с хроническим ВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией

При приеме препарата Револейд в сочетании с противовирусной терапией необходимо учитывать полную информацию о совместном медицинском применении этих препаратов.

Для поддержания и достижения необходимого количества тромбоцитов используют минимально эффективную дозу препарата необходимого для начала и оптимизации противовирусной терапии. Подбор доз основан на восстановлении количества тромбоцитов.

Препарат Револейд не используют для нормализации количества тромбоцитов. В клинических исследованиях повышение количества тромбоцитов наблюдалось в течение 1 недели после начала терапии препаратом Револейд.

Первоначальный режим дозирования

Начальная доза препарата Револейд составляет 25 мг 1 раз/сут. Не требуется коррекции дозы для пациентов с ВГС восточно-азиатского происхождения (например, китайцев, японцев, жителей Тайваня, корейцев или тайцев) или пациентов с легким нарушением функции печени.

Мониторинг и подбор дозы

Дозу элтромбопага увеличивают на 25 мг каждые 2 недели до достижения содержания тромбоцитов в крови, оптимального для начала противовирусной терапии и в соответствии с Таблицей 2. Контролировать количество тромбоцитов необходимо каждую неделю в период начала противовирусной терапии.

Во время противовирусной терапии необходимо корректировать дозу элтромбопага таким образом, чтобы избежать снижения дозы пэгинтерферона. Количество тромбоцитов следует мониторировать еженедельно до достижения их стабильного уровня. В дальнейшем необходимо осуществлять мониторинг общего анализа крови, включая исследования количества тромбоцитов и мазок периферической крови. Не следует превышать дозу 100 мг/сут. Информацию о рекомендуемых дозах пэнгинтерферона альфа и рибавирина получают из инструкции по применению этих препаратов.

Таблица 2. Коррекция дозы элтромбопага для пациентов с ВГС во время противовирусной терапии

Количество тромбоцитов	Коррекция дозы или ответ
<50 000/мкл в течение, по крайней мере, 2 недель терапии	Увеличить суточную дозу на 25 мг, но не выше 100 мг/сут.
от ≥200 000/мкл до ≤400 000/мкл	Уменьшить суточную дозу до 25 мг. Спустя 2 недели оценить эффект новой дозы и принять решение о дальнейшей коррекции дозы.
>400 000/мкл	Остановить прием элтромбопага; увеличить частоту исследования содержания количества тромбоцитов до 2 раз/нед. Если содержание количества тромбоцитов <150 000/мкл, возобновить терапию в наименьшей суточной дозе*.

*Для пациентов, которые принимают элтромбопаг 25 мг 1 раз/сут, следует рассмотреть вопрос о приеме дозы 12,5 мг 1 раз/сут или 25 мг через день.

Отмена препарата

У пациентов с ВГС генотипа 1/4/6, независимо от решения о продолжении терапии интерферонами, следует рассмотреть отмену элтромбопага в случае, если эффект от лечения противовирусными препаратами не достигнут через 12 недель. Следует прекратить лечение препаратом Револейд, если после 24–недельной терапии будет обнаружена РНК ВГС. После отмены противовирусной терапии следует прекратить применение препарата Револейд.

Следует прекратить применение препарата Револейд в случае чрезмерного повышения количества тромбоцитов, как описано в таблице 2, или клинически значимых отклонениях от нормы функциональных проб печени.

Дети

Безопасность и эффективность применения элтромбопага у детей не установлены.

Пациенты пожилого возраста

Имеются ограниченные данные по применению элтромбопага у пациентов в возрасте 65 лет и старше. В ходе клинических исследований элтромбапага 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 пациентов пожилого возраста.

Пациенты с нарушением функции печени

Необходимо соблюдать осторожность при назначении элтромбопага пациентам с ИТП и нарушением функции печени (индекс >5 по шкале Чайлд-Пью). Если использование элтромбопага у пациентов с ИТП, имеющих нарушение функции печени все же необходимо, рекомендуется начинать лечение элтромбопагом в дозе 25 мг 1 раз/сут.

Увеличить дозу препарата Револейд пациентам с печеночной недостаточностью следует не ранее чем через 3 нед после начала терапии.

У пациентов с хроническим ВГС и нарушением функций печени следует назначать препарат Револейд в дозе 25 мг 1 раз/сут.

Выходцы из Восточной Азии

У пациентов с ИТП восточно-азиатского происхождения и их потомков (например, китайцев, японцев, жителей Тайваня, корейцев и тайцев) рекомендуется назначать препарат в сниженной начальной дозе 25 мг 1 раз/сут.

Пациентам с тромбоцитопенией и хроническим ВГС восточно-азиатского происхождения следует начинать лечение элтромбопагом в дозе 25 мг 1 раз/сут.

Необходимо продолжать осуществлять мониторинг содержания тромбоцитов у пациентов.

У пациентов с ИТП или ВГС восточно-азиатского происхождения с нарушением функции печени, следует начинать лечение элтромбопагом с дозы 25 мг 1 раз/сут.

Побочное действие:

Безопасность и эффективность элтромбопага была показана в ходе 2 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у взрослых пациентов с хронической ИТП, ранее получавших лечение.

Исследования ENABLE 1 (TPL103922 N=716) и ENABLE 2 (TPL108390 N=805) были рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми, многоцентровыми исследованиями для оценки эффективности и безопасности применения элтромбопага у пациентов с тромбоцитопенией и вирусным гепатитом С, которым показана противовирусная терапия.

В исследованиях пациентов с ВГС выборка для оценки безопасности состояла из всех рандомизированных пациентов, которые получали исследуемый препарат согласно двойному слепому методу в части 2 исследований ENABLE 1 (группа лечения элтромбопагом N=449, плацебо N=232) и ENABLE 2 (группа лечения элтромбопагом n=506, плацебо n=252).

Пациентов анализировали в соответствиис получаемой терапией элтромбопагом (общая выборка для оценки безопасности согласно двойному слепому методу, группа лечения элтромбопагом n=955 и плацебо n=484).

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

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи).

Нежелательные явления у пациентов с хронической ИТП

Инфекции и инвазии: часто - фарингит, инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, диарея; часто - сухость во рту, рвота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности АСТ, АЛТ.

Дерматологические реакции: часто - алопеция, сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - боль в спине, боль в грудной клетке костно-мышечного характера, костно-мышечная боль, миалгия.

Нежелательные явления у пациентов с хроническим вирусным гепатита С

Со стороны системы кроветворения: очень часто - анемия.

Со стороны обмена веществ: очень часто - понижение аппетита.

Со стороны ЦНС: очень часто - бессонница, головная боль.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - кашель.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, диарея.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - гипербилирубинемия.

Дерматологические реакции: очень часто - зуд, алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - миалгии.

Прочие: очень часто - утомляемость, гипертермия, лихорадка, астения, периферический отек, гриппоподобное заболевание.

Передозировка:

В ходе клинических исследований зарегистрирован один случай передозировки, когда пациент принял внутрь 500 мг элтромбопага.

Симптомы: нераспространенная сыпь, преходящая брадикардия, утомляемость, в повышение активности трансаминаз. Данные изменения были обратимыми. Возможно значительное увеличение содержания тромбоцитов, которое может привести к тромботическим и/или тромбоэмболическим осложнениям.

Лечение: следует рассмотреть вопрос о приеме внутрь препаратов, содержащих катионы металлов, например, кальция, алюминия или магния, для уменьшения всасывания элтромболага. Следует тщательно контролировать содержание 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.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Данных об эффективности и безопасности элтромбопага при беременности не имеется.

Применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли элтромбопаг с грудным молоком. В период грудного вскармливания лечение элтромбопагом не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для грудного ребенка.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Розувастатин: исследования *in vitro* показали, что элтромбопаг не является субстратом для транспортного полипептида органических анионов OATP1B1, но выступает в роли ингибитора этого транспортировщика. Результаты исследований *in vitro* также позволили установить, что элтромбопаг является субстратом и ингибитором BCRP. При совместном применении элтромпопага и розувастатина в рамках клинического исследования лекарственного взаимодействия наблюдали повышение концентрации розувастатина в плазме крови. При совместном применении с элтромбопагом следует рассмотреть вопрос о снижении дозы розувастатина, а также проводить тщательный мониторинг. В клинических исследованиях элтромбопага при сопутствующей терапии розувастатином было рекомендовано снижение дозы последнего на 50%. Совместное применение элтромбопага и прочих субстратов полипептидных транспортеров органических анионов (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).

Взаимодействие с пищей: введение однократной дозы элтромбопага 50 мг со стандартным высококалорийным завтраком, содержащим большое количество жира и молочные продукты, снижает показатель площади под фармакокинетической кривой $AUC_{(0-\infty)}$ на 59% (90% ДИ: 54%, 64%) и C_{max} на 65% (90% ДИ: 59%, 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 в пище.

Комбинация лопинавир/ритонавир (LPV/RTV): одновременное применение элтромбопага и LPV/RTV может привести к снижению концентрации элтромбопага. В исследовании с участием 40 здоровых добровольцев было установлено, что одновременное однократное применение элтромбопага в дозе 100 мг и многократное применение LPV/RTV в дозе 400 мг/100 мг два раза в сутки приводило к снижению значения $AUC_{(0-\infty)}$ элтромбопага в плазме крови на 17% (90% ДИ: 6.6 %, 26.6%). Следовательно, при одновременном применении элтромбопага и LPV/RTV необходимо проявлять повышенную осторожность. Следует тщательно контролировать количество тромбоцитов для обеспечения соответствующей дозы элтромбопага при назначении или прекращении терапии LPV/RTV.

Особые указания и меры предосторожности:

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.

Нарушения функции печени

При применении элтромбопага возможны нарушения лабораторных показателей функции печени. В клинических исследованиях отмечено повышение активности АЛТ, АСТ и концентрации 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 2 плацебо-контролируемых исследований нежелательные явления в виде повышения активности АЛТ были отмечены у 5.7% и 4% пациентов, получавших лечение элтромбопагом и плацебо соответственно.

В 2-х контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ВГС были зарегистрированы случаи ≥3-кратного увеличения значения верхней границы нормы (ВГН) АЛТ или АСТ в 34% и 38% при приеме в группе элтромбопага и в группе плацебо, соответственно. Назначение элтромбопага в комбинации с пэгинтерфероном/рибавирином было косвенно связанно с гипербилирубинемией. Были зарегистрированы случаи ≥1.5-кратного увеличения общего билирубина выше значения ВГН в 76% и 50% при приеме в группе элтромбопага и в группе плацебо, соответственно.

Активность АЛТ, АСТ и концентрацию билирубина в сыворотке необходимо оценить до начала лечения элтромбопагом, затем контролировать каждые 2 недели во время титрования дозы, а также ежемесячно после назначения стабильной дозы. Повторное исследование после выявления нарушений функциональных тестов печени проводят в течение 3-5 дней. Если сывороточная концентрация общего билирубина увеличена, следует определить концентрации его отдельных фракций. В случае подтверждения отклонения мониторинг продолжают до момента стабилизации показателей, либо возвращения показателей к исходному уровню.

Лечение элтромбопагом прекращают в случае увеличения активности АЛТ при ≥3-кратном повышении значения ВГН у пациентов с нормальной функцией печени или ≥3-кратном увеличении относительно исходного уровня у пациентов с повышенной активностью АЛТ до начала лечения и следующих признаков:

— прогрессирование отклонения, либо

— сохранение отклонения ≥4 недель, либо

— его сочетание с повышением концентрации прямого билирубина, либо

— его сочетание с клиническими симптомами поражения печени или признаками декомпенсации функции печени.

У пациентов с ИТП и заболеваниями печени элтромбопаг следует назначать с осторожностью. Необходимо использовать минимальную начальную дозу элтромбопага при назначении пациентам с печеночной недостаточностью.

Декомпенсация функции печени (применение с интерферонами)

У пациентов с хроническим ВГС и циррозом печени при лечении интерферонами альфа может существовать риск декомпенсации функции печени, в некоторых случаях с летальным исходом. В двух контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ВГС, в которых элтромбопаг использовали по мере необходимости для достижения целевого количества тромбоцитов, необходимого для проведения противовирусной терапии, о результатах по безопасности, свидетельствующих о декомпенсации функции печени, чаще сообщали в группе элтромбопага (13%), чем в группе плацебо (7%). У пациентов с низким уровнем альбумина (<3.5 г/дл) или баллом ≥10 по шкале MELD (модель конечной стадии заболевания печени) на исходном уровне был более высокий риск декомпенсации функции печени. Пациентов с такими характеристиками следует тщательно наблюдать на наличие признаков и симптомов декомпенсации печеночной недостаточности. Для получения информации о критериях отмены используется инструкция по применению соответствующих препаратов интерферона. Прием препарата Револейд следует прекратить, если противовирусную терапию отменили в связи с декомпенсацией печеночной недостаточности.

Тромботические и/или тромбоэмболические осложнения

Содержание тромбоцитов выше нормы представляет теоретический риск тромботических и/или тромбоэмболических осложнений. В клинических исследованиях элтромбопага у пациентов с ИТП тромбоэмболические осложнения наблюдались при низком и нормальном содержании тромбоцитов.

Пациентам с известными факторами риска тромботических и/или тромбоэмболических осложнений (таких как мутация V фактора Лейдена, дефицит антитромбина III, антифосфолипидный синдром и др.) требуется особый контроль при назначении элтромбопага.

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

При исследованиях ИТП у 17 из 446 пациентов (3.8%) был отмечен 21 тромботический и/или тромбоэмболический эпизод. Тромбоэмболии включали: эмболию, в т.ч. легочную эмболию, тромбоз глубоких вен, транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и заподозренный пролонгированный обратимый ишемический неврологический дефицит.

В двух контролируемых исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ВГС, получавших терапию

интерфероном, у 31 из 955 пациентов (3%), получавших элтромбопаг, и у 5 из 484 пациентов (1%), получавших плацебо отмечались тромботические и/или тромбоэмболические осложнения. Тромбоз воротной вены был наиболее распространенным из тромботических и/или тромбоэмболических осложнений в обеих группах (у 1% пациентов, получавших элтромбопаг и 1% пациентов, получавших плацебо). Временной связи между началом лечения и развитием тромботических и/или тромбоэмболических осложнений не наблюдалось. Большинство случаев тромботических и/или тромбоэмболических осложнений не привело к прекращению противовирусной терапии.

В контролируемом исследовании с участием пациентов с тромбоцитопенией и хроническими заболеваниями печени (n=288), перенесших элективные инвазивные вмешательства, риск тромбоза в системе воротной вены был повышен у пациентов, получавших элтромбопаг в дозе 75 мг 1 раз/сут в течение 14 дней. Было отмечено 6 эпизодов тромбоэмболии (все - в системе воротной вены) в группе пациентов, получавших элтромбопаг, и 2 - в группе плацебо (первый - в системе воротной вены, второй - инфаркт миокарда).

Препарат Револейд не следует применять для лечения тромбоцитопении у пациентов с хроническим заболеванием печени в рамках подготовки к инвазивным процедурам.

Кровотечение после прекращения лечения элтромбопагом

После прекращения лечения элтромбопагом у большинства пациентов содержание тромбоцитов в течение 2 недель возвращается к исходному значению, что повышает риск развития кровотечения, а в некоторых случаях может вызвать кровотечение. Содержание тромбоцитов следует еженедельно контролировать на протяжении 4 недель после отмены элтромбопага.

Образование ретикулина в костном мозге и риск фиброза костного мозга

Агонисты рецептора 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 того, что агонисты рецептора тромбопоэтина способны 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 этих данных неизвестно. Рекомендуется плановый контроль пациентов на предмет развития катаракты.

В контролируемых исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ВГС, которые получали лечение на основе интерферонов (n=1439), сообщали о прогрессировании катаракты, существовавшей исходно, или о появлении катаракты у 8% в группе элтромбопага и 5% в группе плацебо.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по влиянию элтромбопага на способность к управлению автотранспортом или работе 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 эффектов элтромбопага.

При нарушениях функции почек

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с нарушением функции почек.

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с нарушением функции печени.

Применение в пожилом возрасте

Имеются ограниченные данные по применению элтромбопага у **пациентов в возрасте 65 лет и старше.** В ходе клинических исследований элтромбапага 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 пациентов пожилого возраста.

Применение в детском возрасте

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

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Revoleyd