

1. IME ZDRAVILA

Revolade 12,5 mg filmsko obložene tablete
Revolade 25 mg filmsko obložene tablete
Revolade 50 mg filmsko obložene tablete
Revolade 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Revolade 12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 12,5 mg eltrombopaga v obliki eltrombopagijevega olamina.

Revolade 25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg eltrombopaga v obliki eltrombopagijevega olamina.

Revolade 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg eltrombopaga v obliki eltrombopagijevega olamina.

Revolade 75 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg eltrombopaga v obliki eltrombopagijevega olamina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Revolade 12,5 mg filmsko obložene tablete

Bele, okrogle, obojestransko izbočene filmsko obložene tablete s premerom približno 7,9 mm in oznakama 'GS MZ1' in '12.5' na eni strani.

Revolade 25 mg filmsko obložene tablete

Bele, okrogle, obojestransko izbočene filmsko obložene tablete s premerom približno 10,3 mm in oznakama 'GS NX3' in '25' na eni strani.

Revolade 50 mg filmsko obložene tablete

Rjave, okrogle, obojestransko izbočene filmsko obložene tablete s premerom približno 10,3 mm in oznakama 'GS UFU' in '50' na eni strani.

Revolade 75 mg filmsko obložene tablete

Rožnate, okrogle, obojestransko izbočene filmsko obložene tablete s premerom približno 10,3 mm in oznakama 'GS FFS' in '75' na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Revolade je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, ki imajo primarno imunsko trombocitopenijo (ITP) in se niso odzvali na zdravljenje z drugimi zdravili (npr. kortikosteroidi, imunoglobulini) (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Zdravilo Revolade je indicirano za zdravljenje pediatričnih bolnikov, ki so stari 1 leto ali več, imajo primarno imunsko trombocitopenijo (ITP) s trajanjem 6 mesecev ali več od postavitve diagnoze in se niso odzvali na zdravljenje z drugimi zdravili (npr. kortikosteroidi, imunoglobulini) (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Zdravilo Revolade je indicirano za zdravljenje trombocitopenije pri odraslih bolnikih okuženih z virusom hepatitisa C (HCV), kjer je stopnja trombocitopenije glavni dejavnik, ki preprečuje začetek ali omejuje sposobnost vzdrževanja optimalnega zdravljenja z interferoni (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Revolade je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s pridobljeno hudo aplastično anemijo, ki se bodisi niso odzvali na predhodno imunosupresivno zdravljenje ali so že bili obsežno zdravljeni in niso primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z eltrombopagom je treba začeti in mora ostati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hematoloških bolezni ali kroničnih okužb s hepatitisom C in njegovih zapletov.

Odmerjanje

Odmerek eltrombopaga je treba določiti na osnovi števila trombocitov pri vsakem bolniku posebej. Cilj zdravljenja z eltrombopagom ne sme biti normalizacija števila trombocitov.

Pri uporabi praška za peroralno suspenzijo lahko pride do večje izpostavljenosti eltrombopagu kot pri uporabi zdravila v obliki tablet (glejte poglavje 5.2). Pri prehodu z uporabe tablet na uporabo praška za peroralno suspenzijo je prva 2 tedna treba bolnikom določati število trombocitov enkrat na teden.

Imunska (primarna) trombocitopenija

Uporabiti je potrebno najmanjši možni odmerek, da se doseže in vzdržuje število trombocitov $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Prilagoditev odmerka je odvisna glede na odziv števila trombocitov. Eltrombopaga se ne sme uporabljati za normalizacijo števila trombocitov. V kliničnih študijah, se je število trombocitov povečalo v 1 do 2 tednih po uvedbi eltrombopaga in zmanjšalo v 1 do 2 tednih po prekinitvi.

Odrasli in pediatrična populacija bolnikov, starih od 6 do 17 let

Priporočeni začetni odmerek eltrombopaga je 50 mg enkrat na dan. Pri bolnikih vzhodnoazijskega/jugovzhodnoazijskega porekla je treba zdravljenje z eltrombopagom uvesti v zmanjšanem odmerku, to je 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija bolnikov, starih od 1 do 5 let

Priporočeni začetni odmerek eltrombopaga je 25 mg enkrat na dan.

Nadziranje in prilagajanje odmerka

Po uvedbi zdravljenja z eltrombopagom je treba odmerek prilagoditi tako, da se doseže in vzdržuje število trombocitov $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, kar je potrebno za zmanjšanje tveganja za pojav krvavitev. Odmerka 75 mg enkrat na dan se ne sme preseči.

Ves čas zdravljenja z eltrombopagom je treba redno spremljati rezultate hematoloških preiskav in testov jetrne funkcije in režim odmerjanja eltrombopaga prilagoditi na osnovi števila trombocitov, kot

je prikazano v preglednici 1. Med zdravljenjem z eltrombopagom je treba tedensko opravljati preiskave celotne krvne slike, vključno s številom trombocitov in razmazi periferne krvi, dokler ni doseženo stabilno število trombocitov ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ za najmanj 4 tedne). Preiskave celotne krvne slike, vključno s številom trombocitov in razmazi periferne krvi, je nato treba delati enkrat na mesec.

Preglednica 1 Prilagoditve odmerka eltrombopaga pri bolnikih z ITP

Število trombocitov	Prilagoditev odmerka ali odziv
$< 50\,000/\mu\text{l}$ po najmanj 2 tednih zdravljenja	Dnevni odmerek povečajte za 25 mg do največjega odmerka 75 mg/dan.*
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Uporabite najmanjši odmerek eltrombopaga in/ali sočasnega zdravila za zdravljenje ITP, da se vzdrži število trombocitov, ki preprečuje ali zmanjša tveganje za pojav krvavitev.
$> 150\,000/\mu\text{l}$ do $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Dnevni odmerek zmanjšajte za 25 mg. Počakajte 2 tedna in nato ovrednotite učinek tega in vseh nadaljnjih prilagoditev odmerka.♦
$> 250\,000/\mu\text{l}$	Zdravljenje z eltrombopagom prekinite. Pogostnost nadziranja trombocitov povečajte na dvakrat na teden. Ko se število trombocitov zmanjša na $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, ponovno uvedite zdravljenje v dnevnem odmerku, zmanjšanim za 25 mg.
* Pri bolnikih, ki jemljejo 25 mg eltrombopaga vsak drugi dan, povečajte odmerjanje na 25 mg vsak dan. ♦ Pri bolnikih, ki jemljejo 25 mg eltrombopaga enkrat na dan, razmislite o odmerjanju 12,5 mg enkrat na dan ali o možnosti odmerjanja 25 mg vsak drugi dan.	

Eltrombopag se lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje ITP. Režim odmerjanja sočasno uporabljenih drugih zdravil za zdravljenje ITP je treba prilagoditi kot je to medicinsko upravičeno, da se med zdravljenjem z eltrombopagom prepreči prekomerno povečanje števila trombocitov.

Pred razmislekom o naslednji prilagoditvi odmerka je treba počakati najmanj dva tedna, da se pokaže učinek kakršnekoli prilagoditve odmerka na odzivu števila trombocitov.

Standardna prilagoditev odmerka eltrombopaga, bodisi zmanjšanje bodisi povečanje, je 25 mg enkrat na dan.

Prekinitev zdravljenja

Če se število trombocitov po 4 tednih zdravljenja z eltrombopagom v odmerku 75 mg enkrat na dan ne poveča do vrednosti, ki zadostujejo za preprečitev klinično pomembne krvavitve, je treba zdravljenje z eltrombopagom prekiniti.

Bolnike je treba periodično klinično ovrednotiti. Odločitev o nadaljevanju zdravljenja mora sprejeti lečeči zdravnik pri vsakem bolniku posebej. Pri bolnikih, pri katerih ni bila opravljena splenektomija, je treba izvesti tudi ovrednotenje glede na splenektomijo. Po prekinitvi zdravljenja se trombocitopenija lahko ponovi (glejte poglavje 4.4).

Trombocitopenija povezana s kroničnim hepatitisom C (HCV)

Ko se eltrombopag uporablja v kombinaciji s protivirusnimi zdravili, je potrebno upoštevati celoten povzetek glavnih značilnosti sočasno uporabljenih zdravil za podrobnejše informacije o varnosti in kontraindikacijah.

V kliničnih študijah se po uvedbi eltrombopaga število trombocitov na splošno začne dvigovati v 1 tednu. Cilj zdravljenja z eltrombopagom je doseči najmanjši nivo števila trombocitov, ki je potreben za uvedbo protivirusnega zdravljenja, v skladu s priporočili klinične prakse. Med protivirusnim zdravljenjem je cilj zdravljenja vzdrževanje števila trombocitov na nivoju, ki preprečuje nevarnost

zapletov s krvavitvami, običajno okoli 50 000-75 000/ μ l. Potrebno se je izogibati številu trombocitov > 75 000/ μ l. Potrebno je uporabiti najmanjši odmerek eltrombopaga, da se doseže cilj. Prilagoditev odmerka je odvisna glede na odziv števila trombocitov.

Režim začetnega odmerjanja

Začetni odmerek eltrombopaga je 25 mg enkrat na dan. Pri HCV bolnikih vzhodnoazijskega/jugovzhodnoazijskega porekla ali bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Nadziranje in prilagajanje odmerka

Odmerek eltrombopaga se prilagaja po potrebi v odmerku za 25 mg vsake 2 tedna, da se doseže ciljno število trombocitov, ki je potrebno za uvedbo protivirusnega zdravljenja. Število trombocitov je potrebno spremljati vsak teden pred začetkom protivirusnega zdravljenja. Po uvedbi protivirusnega zdravljenja lahko število trombocitov pade, vendar se je potrebno izogniti nenadni prilagoditvi odmerka eltrombopaga (glejte preglednico 2).

Med protivirusnim zdravljenjem se odmerek eltrombopaga prilagaja po potrebi, da se izognemo zmanjšanju odmerka peginterferona zaradi zmanjšanja števila trombocitov, ki lahko pri bolnikih privede do nevarnosti za krvavitve (glejte preglednico 2). Med protivirusnim zdravljenjem je potrebno število trombocitov spremljati tedensko dokler se ne doseže stabilno število trombocitov, običajno okoli 50 000-75 000/ μ l. Preiskave celotne krvne slike, vključno s številom trombocitov in razmazi periferne krvi, je nato treba delati enkrat na mesec. Če število trombocitov preseže željeno vrednost, je potrebno zmanjšati dnevni odmerek za 25 mg. Za vrednotenje učinka tega in vseh nadaljnjih prilagoditev odmerka je priporočljivo počakati 2 tedna.

Odmerka 100 mg eltrombopaga enkrat na dan se ne sme preseči.

Preglednica 2 Prilagoditve odmerka eltrombopaga pri bolnikih s HCV med protivirusnim zdravljenjem

Število trombocitov	Prilagoditev odmerka ali odziv
< 50 000/ μ l po najmanj 2 tednih zdravljenja	Dnevni odmerek povečajte za 25 mg do največjega odmerka 100 mg/dan.
$\geq$ 50 000/ μ l do $\leq$ 100 000/ μ l	Uporabite najmanjši odmerek eltrombopaga, da se izognete zmanjšanju odmerka peginterferona.
> 100 000/ μ l do $\leq$ 150 000/ μ l	Dnevni odmerek zmanjšajte za 25 mg. Počakajte 2 tedna in nato ovrednotite učinek tega in vseh nadaljnjih prilagoditev odmerka [♦] .
> 150 000/ μ l	Zdravljenje z eltrombopagom prekinite. Pogostnost nadziranja trombocitov povečajte na dvakrat na teden. Ko se število trombocitov zmanjša na $\leq$ 100 000/ μ l, ponovno uvedite zdravljenje v dnevnem odmerku, zmanjšanem za 25 mg*.
* Pri bolnikih, ki jemljejo 25 mg eltrombopaga enkrat na dan, je treba razmisliti o ponovni uvedbi zdravljenja v odmerku 25 mg vsak drugi dan.	
♦ Po uvedbi protivirusnega zdravljenja lahko število trombocitov pade, vendar se je potrebno izogniti nenadni prilagoditvi odmerka eltrombopaga.	

Prekinitev zdravljenja

Če se po dveh tednih zdravljenja z eltrombopagom v odmerku 100 mg enkrat na dan, ne doseže željenega števila trombocitov za uvedbo protivirusnega zdravljenja, je treba zdravljenje z eltrombopagom prekiniti.

Po prekinitvi protivirusnega zdravljenja je treba zdravljenje z eltrombopagom ukiniti, razen če je drugače upravičeno. Razlog za prekinitev zdravljenja z eltrombopagom je tudi prekomeren odziv na število trombocitov ali v primeru pomembnih nenormalnih vrednosti jetrnih testov.

Huda aplastična anemija

Režim začetnega odmerjanja

Začetni odmerek eltrombopaga je 50 mg enkrat na dan. Pri bolnikih vzhodnoazijskega/jugovzhodnoazijskega porekla je treba odmerjanje eltrombopaga začeti z manjšim odmerkom 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2). Če ima bolnik prisotno citogenetsko nepravilnost kromosoma 7, se zdravljenja ne sme uvesti.

Nadzor in prilagajanje odmerka

Glede na hematološki odziv je treba odmerek titrirati, večinoma do 150 mg, kar lahko traja do 16 tednov od začetka zdravljenja z eltrombopagom (glejte poglavje 5.1). Odmerek eltrombopaga je treba prilagajati v korakih po 50 mg vsaka 2 tedna, dokler ni doseženo ciljno število trombocitov $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Pri bolnikih, ki jemljejo odmerek 25 mg enkrat na dan, je treba odmerek najprej povečati na 50 mg na dan in ga nato povečevati v korakih po 50 mg. Odmerka 150 mg na dan se ne sme preseči. Ves čas zdravljenja z eltrombopagom je treba redno spremljati rezultate hematoloških preiskav in testov jetrne funkcije in režim odmerjanja eltrombopaga prilagajati na osnovi števila trombocitov, kot je prikazano v preglednici 3.

Preglednica 3 Prilagoditve odmerka eltrombopaga pri bolnikih s hudo aplastično anemijo

Število trombocitov	Prilagoditev odmerka ali odziv
< 50 000/ μl po najmanj 2 tednih zdravljenja	Dnevni odmerek povečujte za 50 mg do največjega odmerka 150 mg/dan. Pri bolnikih, ki jemljejo 25 mg enkrat na dan, odmerek najprej povečajte na 50 mg na dan in ga nato povečujte v korakih po 50 mg.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Uporabite najmanjši odmerek eltrombopaga za vzdrževanje števila trombocitov.
> 150 000/ μl do $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Dnevni odmerek zmanjšajte za 50 mg. Počakajte 2 tedna in nato ovrednotite učinek tega in vseh nadaljnjih prilagoditev odmerka.
> 250 000/ μl	Zdravljenje z eltrombopagom prekinite za najmanj en teden. Ko se število trombocitov zmanjša na $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, ponovno uvedite zdravljenje v dnevnem odmerku, zmanjšanem za 50 mg.

Zmanjševanje odmerka pri bolnikih, ki dosežejo odziv vseh treh linij krvnih celic (levkocitov, eritrocitov in trombocitov)

Bolnikom, ki dosežejo odziv pri vseh treh linijah krvnih celic in so pri tem neodvisni od transfuzij in pri katerih ta odziv traja najmanj 8 tednov, je mogoče odmerek eltrombopaga zmanjšati za 50 %.

Če število celic ostane stabilno po 8 tednih uporabe zmanjšane odmerka, je treba zdravljenje z eltrombopagom prekiniti in spremljati krvno sliko. Če se število trombocitov zmanjša na $< 30\,000/\mu\text{l}$, se koncentracija hemoglobina zniža na $< 9\text{ g/dl}$ ali se absolutno število nevtrofilcev zmanjša na $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$, je mogoče eltrombopag ponovno uvesti v odmerku, ki je bil prej pri bolniku učinkovit.

Prekinitev zdravljenja

Če po 16 tednih zdravljenja z eltrombopagom ne pride do hematološkega odziva, je treba zdravljenje prekiniti. Če se pri bolniku ugotovi nove citogenetske nepravilnosti, je treba oceniti, ali je primerno zdravljenje z eltrombopagom nadaljevati (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Tudi v primeru prekomernega trombocitnega odziva (kot je navedeno v preglednici 3) ali v primeru pomembnih nepravilnostih izvidov testov jetrne funkcije je treba zdravljenje z eltrombopagom prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic je treba eltrombopag uporabljati previdno. Takšne bolnike je treba skrbno nadzirati, na primer s preiskavami vrednosti serumskega kreatinina in/ali z analizami urina (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z ITP, ki imajo okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u ≥ 5), se eltrombopag ne sme uporabljati, razen če pričakovana korist zdravljenja prevlada nad znanim tveganjem za pojav tromboze portalne vene (glejte poglavje 4.4).

Če je uporaba eltrombopaga potrebna pri bolnikih z ITP, ki imajo okvaro jeter, mora biti začetni odmerek 25 mg enkrat na dan. Po uvedbi odmerka eltrombopaga pri bolnikih z okvaro jeter je treba pred povečevanjem odmerka počakati 3 tedne.

Pri trombocitopeničnih bolnikih s kroničnim HCV in blago okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u ≤ 6) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s kroničnim HCV in bolnikih s hudo aplastično anemijo in okvaro jeter je začetni odmerek 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2). Po začetnem odmerku eltrombopaga pri bolnikih z okvaro jeter je treba pred povečevanjem odmerka počakati 2 tedna.

Pri zdravljenju z eltrombopagom pri trombocitopeničnih bolnikih z napredovalo kronično boleznijo jeter obstaja večje tveganje za neželene dogodke, vključno z jetrno dekompenzacijo in trombemboličnimi dogodki, pri bolnikih v sklopu priprav na invazivni poseg ali pri bolnikih s HCV, ki so na protivirusnem zdravljenju (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Starejši

Podatki o uporabi eltrombopaga pri bolnikih z ITP, starih 65 let in starejših, so omejeni. Pri bolnikih z ITP, starih nad 85 let, ni kliničnih izkušenj z uporabo eltrombopaga. V kliničnih študijah, izvedenih z eltrombopagom, se varnost uporabe eltrombopaga pri bolnikih, starih vsaj 65 let, v celoti klinično ni pomembneje razlikovala od varnosti pri mlajših bolnikih. Druge klinične izkušnje, o katerih so poročali, ne kažejo na razlike v odzivu pri starostnikih in mlajših bolnikih, vendar pa večje občutljivosti posameznih starostnikov ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.2).

Podatki o uporabi eltrombopaga pri bolnikih s HCV in pri bolnikih s hudo aplastično anemijo, starih nad 75 let, so omejeni. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Bolniki vzhodnoazijskega/jugovzhodnoazijskega porekla

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih vzhodnoazijskega/jugovzhodnoazijskega porekla, vključno s tistimi z okvaro jeter, je treba zdravljenje z eltrombopagom začeti z odmerkom 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Pri teh bolnikih je treba kontinuirano nadzirati število trombocitov in upoštevati standardne kriterije za nadaljnje prilagoditve odmerka.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Revolade ni priporočena pri otrocih, ki imajo ITP in so stari manj kot 1 leto, na voljo namreč ni dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Varnost in učinkovitost eltrombopaga nista bili dokazani pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let in imajo trombocitopenijo zaradi okužbe z virusom hepatitisa C (HCV). Podatkov ni na voljo.

Varnost in učinkovitost eltrombopaga nista bili dokazani pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let in imajo hudo aplastično anemijo. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Bolnik mora tablete vzeti vsaj dve uri pred ali štiri ure po kateremkoli zdravilu, ki vsebuje polivalentne katione (npr. železo, kalcij, magnezij, aluminij, selen in cink), kot so antacidi, živila mlečnega izvora (ali druga živila, ki vsebujejo kalcij) ali mineralna prehranska dopolnila (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na eltrombopag ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri sočasnem zdravljenju z interferonom in eltrombopagom pri trombocitopeničnih bolnikih s HCV in z napredovalo kronično boleznijo jeter, ki je definirana z nizko vrednostjo albuminov ≤ 35 g/l ali oceno po prognostičnem modelu napredovale jetrne bolezni (MELD - model for end stage liver disease) ≥ 10 , obstaja večje tveganje za neželene učinke, vključno z možno jetrno dekompenzacijo s smrtnim izidom in trombemboličnimi dogodki. Poleg tega je korist zdravljenja glede na razmerje doseganja trajnega virološkega odziva (SVR- sustained virological response) v primerjavi s placebom skromna pri teh bolnikih (še posebej pri tistih z izhodiščno vrednostjo albuminov ≤ 35 g/l) v primerjavi s celotno skupino. Zdravljenje z eltrombopagom lahko začnejo samo tisti zdravniki, ki imajo izkušnje z obvladovanjem napredovale HCV in samo takrat, ko je intervencija potrebna zaradi tveganja za trombocitopenijo ali prekinitve protivirusnega zdravljenja. Če je zdravljenje klinično indicirano, je potrebno skrbno spremljanje teh bolnikov.

Sočasna uporaba z direktno delujočimi protivirusnimi zdravili

Varnost in učinkovitost ni bila ugotovljena pri sočasni uporabi z direktno delujočimi protivirusnimi zdravili, odobrenimi za zdravljenje kroničnih okužb s hepatitisom C.

Tveganje za pojav hepatotoksičnih učinkov

Zdravljenje z eltrombopagom lahko povzroči nenormalno delovanje jeter in hudo hepatotoksičnost, ki je lahko življenjsko nevarna (glejte poglavje 4.8).

Pred uvedbo zdravljenja z eltrombopagom je treba določiti serumske vrednosti alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) in bilirubina. Med prilagajanjem odmerka je treba te vrednosti določati na vsaka dva tedna, po določitvi stabilnega odmerka pa enkrat na mesec. Eltrombopag zavira UGT1A1 in OATP1B1, ki lahko vodi v indirektno hiperbilirubinemijo. V primeru povečanega bilirubina je treba izvesti frakcionacijo. Nenormalne rezultate testov jetrne funkcije je treba ovrednotiti s ponovno preiskavo v 3 do 5 dneh. Če se nepravilnosti potrdijo, je treba rezultate testov jetrne funkcije nadzirati dokler se vrednosti ne normalizirajo, stabilizirajo ali povrnejo na izhodiščne vrednosti. Zdravljenje z eltrombopagom je treba prekiniti, če se vrednosti ALT povečajo (na ≥ 3 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti [ZMN] pri bolnikih z normalno jetrno funkcijo ali na ≥ 3 -kratnik izhodiščne vrednosti oziroma > 5 -kratnik ZMN pri bolnikih s povišanimi transaminazami pred zdravljenjem, pri čemer je treba izmed obeh vrednosti upoštevati tisto, ki je nižja) in:

- so progresivne, ali
- so persistentne in trajajo ≥ 4 tedne, ali
- jih spremlja zvišanje vrednosti direktnega bilirubina, ali
- jih spremljajo klinični simptomi okvare jeter ali znaki jetrne dekompenzacije.

Pri bolnikih z boleznijo jeter je treba eltrombopag uporabljati previdno. Pri bolnikih z ITP ali hudo aplastično anemijo in okvaro jeter je treba uporabiti manjši začetni odmerek eltrombopaga. Bolnike z okvaro jeter je treba skrbno nadzirati (glejte poglavje 4.2).

Jetrna dekompenzacija (uporaba z interferonom)

Jetrna dekompenzacija pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C: Bolnike z nizko vrednostjo albuminov ≤ 35 g/l ali z oceno po MELD ≥ 10 v izhodišču je potrebno spremljati.

Pri bolnikih s kroničnim HCV in cirozo jeter obstaja tveganje za pojav jetrne dekompenzacije, če prejemajo zdravljenje z alfa interferonom. V dveh kontroliranih kliničnih študijah pri trombocitopeničnih bolnikih s HCV je do jetrne dekompenzacije (ascites, jetrna encefalopatija, krvavitev varic, spontani bakterijski peritonitis) prišlo bolj pogosto v skupini, ki je prejela eltrombopag (11 %) kot v skupini, ki je prejela placebo (6 %). Pri bolnikih z nizko vrednostjo albuminov ≤ 35 g/l ali z oceno po MELD ≥ 10 v izhodišču je bilo tveganje za jetrno dekompenzacijo 3-krat večje in povečano tveganje za neželene učinke s smrtnim izidom v primerjavi s tistimi bolniki z manj napredovalo jetrno boleznijo. Poleg tega je korist zdravljenja glede na razmerje doseganja SVR v primerjavi s placebom skromna pri teh bolnikih (še posebej pri tistih z izhodiščno vrednostjo albuminov ≤ 35 g/l) v primerjavi s celotno skupino. Ti bolniki lahko prejemajo eltrombopag le po skrbnem premisleku o pričakovanih koristih v primerjavi z tveganji. Bolnike s temi lastnostmi je potrebno skrbno spremljati glede znakov in simptomov jetrne dekompenzacije. Za kriterije prekinitve zdravljenja je potrebno upoštevati tudi povzetek glavnih značilnosti interferona. Zdravljenje z eltrombopagom je potrebno prekiniti, če se protivirusno zdravljenje prekine zaradi jetrne dekompenzacije.

Trombotični/trombembolični zapleti

V kontroliranih študijah pri trombocitopeničnih bolnikih s HCV, ki so bili zdravljeni z interferonom ($n = 1439$), so se trombembolični dogodki pojavili pri 38 od 955 (4 %) bolnikih, ki so prejeli eltrombopag in pri 6 od 484 (1 %) bolnikih, ki so prejeli placebo. Poročani trombotični/trombembolični zapleti so vključevali tako venske kot tudi arterijske dogodke. Večina trombemboličnih dogodkov ni bilo resnih in so se razrešili do konca študije. Najbolj pogost trombembolični zaplet v obeh zdravljenih skupinah (2 % pri bolnikih, ki so prejeli eltrombopag in < 1 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo) je bila tromboza portalne vene. Niso opazili posebne vzročne povezave med začetkom zdravljenja in pojavom trombemboličnih dogodkov. Pri bolnikih z nizko vrednostjo albuminov (≤ 35 g/l) ali z oceno po MELD ≥ 10 je bilo tveganje za pojav trombemboličnih dogodkov 2-krat tolikšno kot pri tistih z višjimi vrednostmi albuminov; tveganje za pojav trombemboličnih dogodkov je bilo pri bolnikih starih ≥ 60 let 2-krat tolikšno kot pri mlajših bolnikih. Ti bolniki lahko prejemajo eltrombopag le po skrbnem premisleku o pričakovanih koristih v primerjavi s tveganji. Bolnike je potrebno skrbno spremljati glede znakov in simptomov trombemboličnih dogodkov.

Pri bolnikih s kronično boleznijo jeter, ki so se v sklopu priprav na invazivne posege 2 tedna zdravili z eltrombopagom v odmerku 75 mg enkrat na dan, so ugotovili večje tveganje za pojav trombemboličnih dogodkov. Trombembolični dogodki so se pojavili pri šestih od 143 (4 %) odraslih bolnikov s kronično boleznijo jeter, ki so prejeli eltrombopag (vsi dogodki so bili v portalnem venskem sistemu), in pri dveh od 145 (1 %) bolnikov v skupini s placebom (en dogodek v portalnem venskem sistemu in en miokardni infarkt). Petim od 6 bolnikov, ki so se zdravili z eltrombopagom, so se trombotični zapleti pojavili pri številu trombocitov $> 200\,000/\mu\text{l}$ in v 30 dneh po zadnjem odmerku eltrombopaga. Eltrombopag ni indiciran za zdravljenje trombocitopenije pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo in v sklopu priprav na invazivne posege.

V kliničnih študijah z eltrombopagom pri ITP so o pojavu trombemboličnih dogodkov poročali tudi pri bolnikih, ki so imeli nizko in normalno število trombocitov. Pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za trombembolijo je treba eltrombopag uporabljati previdno. Dejavniki tveganja za trombembolijo vključujejo (vendar pa niso omejeni le na navedene dejavnike) prirojene (npr. faktor V Leiden) in pridobljene dejavnike tveganja (npr. pomanjkanje antitrombina III, antifosfolipidni sindrom), višjo starost, dolgotrajno obdobje mirovanja, rakava obolenja, uporabo hormonskih kontraceptivov in hormonsko nadomestno zdravljenje, kirurške posege/travmo, prekomerno telesno maso in kajenje. Število trombocitov je treba skrbno nadzirati. Če število trombocitov preseže ciljne

vrednosti, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z eltrombopagom (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s tveganjem za pojav trombemboličnih dogodkov katerekoli etiologije je treba poskrbeti za ravnovesje med tveganjem in koristjo.

V klinični študiji z bolniki z neodzivno hudo aplastično anemijo ni bilo nobenega primera trombemboličnega dogodka, vendar pri tej skupini bolnikov ni mogoče izključiti tveganja za tovrstne dogodke, saj je bilo število izpostavljenih bolnikov majhno. Ker je za bolnike s hudo aplastično anemijo indicirano najvišje odobreno odmerjanje (150 mg/dan) in zaradi same narave teh reakcij, je pri tej skupini bolnikov mogoče pričakovati pojavljanje trombemboličnih dogodkov.

Pri bolnikih z okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u ≥ 5) se eltrombopaga ne sme uporabljati, razen če pričakovana korist zdravljenja prevlada nad znanim tveganjem za pojav tromboze portalne vene. Če je zdravljenje ocenjeno kot primerno, je potrebna previdnost, če je eltrombopag uporabljen pri bolnikih z ITP, ki imajo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Krvavitve po prekinitvi zdravljenja z eltrombopagom

Po prekinitvi zdravljenja z eltrombopagom se trombocitopenija lahko ponovi. Pri večini bolnikov se število trombocitov vrne na izhodiščne vrednosti v 2 tednih po prekinitvi zdravljenja z eltrombopagom, kar poveča tveganje za pojav krvavitev in pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo krvavitve. Tveganje za pojav krvavitev je večje, če se zdravljenje z eltrombopagom prekine ob sočasnem zdravljenju z antikoagulantmi ali antiagregacijskimi zdravili. V primeru prekinitve zdravljenja z eltrombopagom je priporočljivo, da se uvede zdravljenje ITP v skladu s trenutnimi smernicami zdravljenja. Dodatno bo morda treba opustiti tudi zdravljenje z antikoagulantmi in/ali antiagregacijskimi zdravili, uvesti ustrezno antihemoragično zdravljenje ali podporo trombocitom. Po prekinitvi zdravljenja z eltrombopagom je treba število trombocitov nadzirati še 4 tedne enkrat na teden.

V kliničnih študijah pri bolnikih z virusom hepatitisa C so po prekinitvi zdravljenja s peginterferonom, ribavirinom in eltrombopagom poročali o povečani pogostnosti gastrointestinalnih krvavitev, kar vključuje tudi resne in smrtno primere. Po prekinitvi zdravljenja je treba bolnike opazovati glede morebitnih znakov ali simptomov gastrointestinalne krvavitve.

Tvorba retikulina v kostnem mozgu in tveganje za fibrozo kostnega mozga

Eltrombopag lahko poveča tveganje za razvoj ali progresijo retikulinskih vlaken v kostnem mozgu. Pomen te ugotovitve, kot pri drugih agonistih trombopoetinskih receptorjev (TPO-R), še ni znan.

Pred uvedbo zdravljenja z eltrombopagom je treba skrbno pregledati vzorec razmaza periferne krvi, da se ugotovi izhodiščna stopnja celičnih morfoloških nepravilnosti. Po določitvi stabilnega odmerka eltrombopaga je treba mesečno opravljati preiskave celotne krvne slike in diferencialne bele krvne slike. Če se opazijo nezrele ali displastične celice, je treba pregledati vzorec razmaza periferne krvi glede pojava novih ali poslabšanja že obstoječih morfoloških nepravilnosti (npr. dakriociti in eritrociti z jedri, nezrele bele krvne celice) ali citopenije. Če se pri bolniku pojavijo nove ali poslabšajo že obstoječe morfološke nepravilnosti ali pojavi citopenija, je treba zdravljenje z eltrombopagom prekiniti in razmisliti o biopsiji kostnega mozga, vključno z barvanjem na fibrozo.

Napredovanje obstoječih mielodisplastičnih sindromov (MDS)

Obstajajo teoretični pomisleki, da bi lahko agonisti trombopoetinskih receptorjev (agonisti TPO-R) spodbujali napredovanje že prisotne hematološke maligne bolezni, kot je MDS. Agonisti TPO-R so rastni faktorji, ki povzročijo ekspanzijo trombocitopoetičnih matičnih celic, diferenciacijo in tvorbo trombocitov. Trombopoetinski receptorji so izraženi predvsem na površini celic mieloične vrste.

V kliničnih študijah z agonistom TPO-R pri bolnikih z MDS so opazili primere prehodnega povečanja števila blastnih celic in opisali so primere napredovanja MDS v akutno mieloično levkemijo (AML).

Diagnoza ITP ali hude aplastične anemije pri odraslih in starejših bolnikih mora biti potrjena z izključitvijo drugih kliničnih stanj, povezanih s trombocitopenijo, še zlasti je treba izključiti MDS. Razmisliti je treba o aspiraciji kostnega mozga in biopsiji med potekom bolezni in zdravljenjem, zlasti pri bolnikih, starejših od 60 let, in bolnikih s sistemskimi simptomi ali z nenormalnimi znaki, npr. s povečanim številom perifernih blastnih celic.

Pri zdravljenju trombocitopenije, ki je posledica MDS, učinkovitost in varnost zdravila Revolade nista ugotovljeni. Zdravila Revolade se izven kliničnih študij ne sme uporabljati za zdravljenje trombocitopenije, ki je posledica MDS.

Citogenetske nepravilnosti in napredovanje bolezni v mielodisplastični sindrom/akutno mieloično levkemijo pri bolnikih s hudo aplastično anemijo

Znano je, da pri bolnikih s hudo aplastično anemijo prihaja do citogenetskih nepravilnosti, ni pa znano, ali eltrombopag pri bolnikih s hudo aplastično anemijo povečuje tveganje za citogenetske nepravilnosti. V klinični študiji faze II z eltrombopagom pri bolnikih z neodzivno hudo aplastično anemijo in začetnim odmerjanjem 50 mg/dan (ter zviševanjem odmerka vsaka 2 tedna do največ 150 mg/dan) (študija ELT112523) so pojavljanje novih citogenetskih nepravilnosti opažali pri 17,1 % odraslih bolnikov [7/41 (pri čemer je pri 4 od teh bolnikov prišlo do sprememb na kromosomu 7)]. Mediani čas sodelovanja v študiji do pojava citogenetske nepravilnosti je bil 2,9 meseca.

V klinični študiji faze II z eltrombopagom pri bolnikih z neodzivno hudo aplastično anemijo in odmerjanjem 150 mg/dan (z modifikacijo odmerjanja na osnovi etnične pripadnosti ali starosti v skladu z indikacijami) (študija ELT116826) so pojavljanje novih citogenetskih nepravilnosti opažali pri 22,6 % odraslih bolnikov [7/31 (pri čemer je pri 3 od teh bolnikov prišlo do sprememb na kromosomu 7)]. Vseh 7 bolnikov je imelo ob izhodišču normalen citogenetski izvid. Pri šestih bolnikih so citogenetsko nepravilnost opazili v 3. mesecu zdravljenja z eltrombopagom, pri enem bolniku pa so citogenetsko nepravilnost opazili v 6. mesecu zdravljenja.

V kliničnih študijah z eltrombopagom pri bolnikih s hudo aplastično anemijo so mielodisplastični sindrom odkrili pri 4 % bolnikov (5/133). Mediani čas od začetka zdravljenja z eltrombopagom do postavitve diagnoze je bil 3 mesece.

Pri bolnikih s hudo aplastično anemijo, ki je bodisi neodzivna na predhodno imunosupresivno zdravljenje ali pa so bolniki že prejeli obsežno imunosupresivno zdravljenje, je priporočeno opraviti aspiracijo kostnega mozga za citogenetsko vrednotenje pred začetkom zdravljenja z eltrombopagom, po 3 mesecih zdravljenja in nato čez 6 mesecev. Če se pri bolniku ugotovi nove citogenetske nepravilnosti, je treba oceniti, ali je zdravljenje z eltrombopagom primerno nadaljevati.

Okularne spremembe

Pri toksikoloških študijah eltrombopaga pri glodavcih so poročali o pojavu katarakte (glejte poglavje 5.3). V kontroliranih študijah pri trombocitopeničnih bolnikih s HCV, ki so prejeli zdravljenje z interferonom (n = 1439), so poročali o napredovanju obstoječe katarakte v izhodišču ali pojavu katarakte pri 8 % v skupini, ki je prejela eltrombopag in 5 % v skupini, ki je prejela placebo. Pri HCV bolnikih, ki so prejeli interferon, ribavirin in eltrombopag so poročali o krvavitvah v mrežnici, večinoma stopnje 1 ali 2 (2 % pri bolnikih, ki so prejeli eltrombopag in 2 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo). Krvavitve so se pojavile na površini mrežnice, pod mrežnico ali znotraj tkiva mrežnice. Priporočljivo je rutinsko oftalmološko nadziranje bolnikov.

Podaljšanje QT/QTc

QTc študija pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli 150 mg eltrombopaga na dan, ni pokazala klinično pomembnega učinka na srčno repolarizacijo. O podaljšanju intervala QTc so poročali v kliničnih študijah pri bolnikih z ITP in trombocitopeničnih bolnikih s HCV. Klinični pomen teh dogodkov podaljšanja QTc ni znan.

Izguba odziva na eltrombopag

Če se pri zdravljenju z eltrombopagom v priporočenem odmernem območju odziv na zdravljenje izgubi ali trombocitni odziv ne more vzdrževati, je treba poiskati vzrok, vključno s povečano tvorbo retikulina v kostnem mozgu.

Pediatrična populacija

Zgoraj nevedena opozorila in previdnostni ukrepi pri ITP veljajo tudi za pediatrično populacijo.

Moteno določanje parametrov pri laboratorijskih preiskavah

Eltrombopag je močno obarvan, zato lahko moti določanje parametrov pri nekaterih laboratorijskih preiskavah. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Revolade, so poročali o spremenjeni barvi seruma in motnjah pri določanju vrednosti celokupnega bilirubina in kreatinina. Če se laboratorijski izvidi ne ujemajo s kliničnimi opažanji, je pri ugotavljanju veljavnosti izvida lahko v pomoč ponovno testiranje parametra z drugo metodo.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv eltrombopaga na druga zdravila

Zaviralci reduktaze HMG CoA

Pri 39 zdravih odraslih osebah se je pri petdnevni uporabi eltrombopaga v odmerku 75 mg enkrat na dan z enim 10 mg odmerkom rosuvastatina, ki je substrat za OATP1B1 in BCRP, plazemska vrednost C_{max} rosuvastatina povečala za 103 % (90-% interval zaupanja [IZ]: 82 %, 126 %), vrednost $AUC_{0-\infty}$ pa za 55 % (90-% IZ: 42 %, 69 %). Medsebojno delovanje pričakujemo tudi z drugimi zaviralci reduktaze HMG-CoA, vključno z atorvastatinom, fluvastatinom, lovastatinom, pravastatinom in simvastatinom. Pri sočasni uporabi eltrombopaga in statinov je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka statina. Skrbno je treba nadzirati morebiten pojav neželenih učinkov statina (glejte poglavje 5.2).

Substrati za OATP1B1 in BCRP

Pri sočasni uporabi eltrombopaga in substratov za OATP1B1 (npr. metotreksat) in BCRP (npr. topotekan in metotreksat) je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Substrati za citokrom P450

V študijah s humanimi jetrnimi mikrosomi eltrombopag (do 100 μ M) *in vitro* ni zaviral encimov citokroma CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 in 4A9/11, zaviral pa je encima CYP2C8 in CYP2C9, kar je bilo dokazano z uporabo paklitaksela in diklofenaka kot preizkusnih substratov. Eltrombopag pri uporabi v odmerku 75 mg enkrat na dan v trajanju 7 dni pri 24 zdravih prostovoljcih moškega spola ni zaviral ali induciral presnove preizkusnih substratov za 1A2 (kofein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) ali 3A4 (midazolam). Pri sočasni uporabi eltrombopaga in substratov za CYP450, klinično pomembnih interakcij ne pričakujemo (glejte poglavje 5.2).

Zaviralci HCV proteaze

Prilagoditev odmerka v primeru sočasne uporabe eltrombopaga s telaprevirjem ali boceprevirjem ni potrebna. Sočasna uporaba enkratnega 200 mg odmerka eltrombopaga s 750 mg telaprevirja vsakih 8 ur ni spremenila plazemske izpostavljenosti telaprevirja.

Pri sočasni uporabi enkratnega 200 mg odmerka eltrombopaga z 800 mg boceprevirja vsakih 8 ur se plazemska $AUC_{(0-\tau)}$ boceprevirja ni spremenila, se je pa povečala C_{max} za 20 % in zmanjšala C_{min} za 32 %. Klinična pomembnost zmanjšanja C_{min} ni bila ocenjena. Priporoča se povečan klinični in laboratorijski nadzor supresije HCV.

Vpliv drugih zdravil na eltrombopag

Ciklosporin

Pri sočasnem odmerjanju 200 mg oziroma 600 mg ciklosporina (ki je zaviralec proteina BCRP), so opazili zmanjšanje izpostavljenosti eltrombopagu. Sočasno odmerjanje 200 mg ciklosporina je znižalo C_{max} eltrombopaga za 25 % in zmanjšalo $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 18 %. Sočasno odmerjanje 600 mg ciklosporina je znižalo C_{max} eltrombopaga za 39 % in zmanjšalo $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 24 %. Med zdravljenjem je dovoljeno prilagajati odmerke eltrombopaga na osnovi števila trombocitov pri bolniku (glejte poglavje 4.2). Pri sočasnem odmerjanju eltrombopaga s ciklosporinom je treba 2 do 3 tedne spremljati število trombocitov najmanj enkrat na teden. Na osnovi ugotovljenega števila trombocitov je morda treba zvišati odmerek eltrombopaga.

Polivalentni kationi (kelacija)

Eltrombopag tvori kelate s polivalentnimi kationi, kot so železo, kalcij, magnezij, aluminij, selen in cink. Pri uporabi enega samega 75 mg odmerka eltrombopaga skupaj z antacidom, ki je vseboval polivalentne katione (1524 mg aluminijevega hidroksida in 1425 mg magnezijevega karbonata) se je plazemska vrednost $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga zmanjšala za 70 % (90-% IZ: 64 %, 76 %), vrednost C_{max} pa za 70 % (90-% IZ: 62 %, 76 %). Eltrombopag je treba jemati vsaj dve uri pred ali štiri ure po kateremkoli pripravku, kot so antacidi, mlečni izdelki in mineralna prehranska dopolnila, ki vsebujejo polivalentne katione. Na ta način se prepreči pomembno zmanjšanje absorpcije eltrombopaga zaradi tvorbe kelatov (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Pri sočasni uporabi eltrombopaga in lopinavirja/ritonavirja se lahko koncentracija eltrombopaga zmanjša. Študija, izvedena pri 40 zdravih prostovoljcih, je pokazala, da se je pri sočasni uporabi enkratnega 100 mg odmerka eltrombopaga in ponavljajočega se odmerka lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg dvakrat na dan vrednost $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga v plazmi zmanjšala za 17 % (90-% IZ: 6,6 %; 26,6 %). Pri sočasni uporabi eltrombopaga in lopinavirja/ritonavirja je zato potrebna previdnost. Če se uvede ali prekine zdravljenje z lopinavirjem/ritonavirjem, je treba skrbno nadzirati število trombocitov, da se tako zagotovi ustrezen odmerek eltrombopaga.

Zaviralci in induktorji CYP1A2 in CYP2C8

Presnova eltrombopaga poteka po več poteh, vključno z encimi CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 in UGT1A3 (glejte poglavje 5.2). Zdravila, ki zavirajo ali inducirajo samo en encim, bodo malo verjetno pomembno vplivala na koncentracijo eltrombopaga v plazmi, medtem ko zdravila, ki zavirajo ali inducirajo več encimov lahko potencialno povečajo (npr. fluvoksamin) ali zmanjšajo (npr. rifampicin) koncentracijo eltrombopaga.

Zaviralci HCV proteaze

Rezultati študij farmakokinetičnih interakcij zdravilo-zdravilo so pokazali, da pri sočasni uporabi ponavljajočih se odmerkov 800 mg boceprevirja vsakih 8 ur ali 750 mg telaprevirja vsakih 8 ur z enkratnim odmerkom 200 mg eltrombopaga, ni klinično pomembno spremenila plazemske koncentracije eltrombopaga.

Zdravila za zdravljenje ITP

V kliničnih študijah so za zdravljenje ITP v kombinaciji z eltrombopagom uporabljali kortikosteroide, danazol in/ali azatioprin, intravenske imunoglobuline (IVIG) in anti D imunoglobulin. Pri uporabi eltrombopaga skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje ITP je treba nadzirati število trombocitov, da bi se izognili številu trombocitov izven priporočenih vrednosti (glejte poglavje 4.2).

Interakcije s hrano

Odmerjanje eltrombopaga v obliki tablet ali praška za peroralno suspenzijo skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo kalcija (na primer z obrokom, ki je vključeval mlečne izdelke) je pomembno zmanjšalo vrednosti $AUC_{0-\infty}$ in C_{max} eltrombopaga v plazmi. Nasprotno, pa odmerjanje eltrombopaga 2 uri pred ali 4 ure po obroku z veliko vsebnostjo kalcija ali skupaj z obrokom z majhno vsebnostjo kalcija [< 50 mg kalcija] ni vplivalo na koncentracijo eltrombopaga v plazmi v klinično pomembnem obsegu (glejte poglavje 4.2).

Pri odmerjanju enkratnega 50-miligramskega odmerka eltrombopaga v obliki tablet skupaj s standardnim visokokaloričnim zajtrkom z veliko vsebnostjo maščob, ki je vključeval tudi mlečne izdelke, se je povprečna vrednost $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga v plazmi zmanjšala za 59 %, povprečna vrednost C_{max} pa za 65 %.

Pri odmerjanju enkratnega 25-miligramskega odmerka eltrombopaga v obliki praška za peroralno suspenzijo skupaj z zajtrkom z veliko vsebnostjo kalcija, zmerno vsebnostjo maščob in zmerno vsebnostjo kalorij se je povprečna vrednost $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga v plazmi zmanjšala za 75 %, povprečna vrednost C_{max} pa za 79 %. Zmanjšanje izpostavljenosti eltrombopagu je bilo manjše, kadar so bolniki 25-miligramski odmerek eltrombopaga v obliki praška za peroralno suspenzijo prejeli 2 uri pred obrokom z veliko vsebnostjo kalcija (povprečna vrednost $AUC_{0-\infty}$ se je zmanjšala za 20 %, povprečna vrednost C_{max} pa za 14 %).

Hrana z majhno vsebnostjo kalcija (< 50 mg kalcija), vključno s sadjem, pusto šunko, govedino, sadnimi sokovi brez dodatkov (brez dodanega kalcija, magnezija ali železa), sojinim mlekom brez dodatkov in žitaricami brez dodatkov, ni pomembno vplivala na izpostavljenost eltrombopagu v plazmi ne glede na kalorično vrednost in vsebnost maščob (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi eltrombopaga pri nosečnicah ni oziroma so podatki omejeni. Študije na živalih kažejo vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Uporaba zdravila Revolade ni priporočljiva med nosečnostjo.

Ženske v rodni dobi / Kontracepcija pri moških in ženskah

Uporaba zdravila Revolade ni priporočljiva pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, če se eltrombopag / njegovi presnovki izločajo z mlekom pri človeku. Študije na živalih kažejo, da se eltrombopag verjetno izloča z mlekom (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Pri odločanju o prekinitvi dojenja ali nadaljevanju / prenehanju z zdravljenjem z zdravilom Revolade je treba upoštevati tako korist dojenja za otroka kot korist zdravljenja za mater.

Plodnost

Plodnost ni bila prizadeta pri podganjih samcih in samicah pri izpostavljenosti, ki je bila primerljiva s tisto pri ljudeh. Vendar nevarnosti pri ljudeh ne moremo izključiti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Eltrombopag ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebno je upoštevati klinični status bolnika in profil neželenih učinkov eltrombopaga, vključno z omotico in pomanjkanjem pozornosti, ko ocenjujemo bolnikovo sposobnost za izvajanje aktivnosti, ki potrebujejo presojo, motorne in kognitivne spretnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Imunska trombocitopenija pri odraslih in pediatričnih bolnikih

Varnost zdravila Revolade pri odraslih bolnikih (N = 763) so ocenjevali na osnovi združenih podatkov dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij TRA100773A in B, TRA102537 (RAISE) in TRA113765, v katerih so bili zdravilu Revolade izpostavljeni 403 bolniki, 179 bolnikov pa je prejelo placebo, ter na osnovi podatkov iz zaključenih nezaslepljenih študij (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) in TRA112940 (glejte poglavje 5.1). Bolniki so študijsko zdravilo prejeli do 8 let (v študiji EXTEND). Najbolj pomembni resni neželeni učinki so bili hepatotoksičnost in trombotični/trombembolični dogodki. Med najbolj pogostimi neželenimi učinki, ki so se pojavili pri najmanj 10 % bolnikov, so bili: navzea, driska, zvišana vrednost alanin aminotransferaze in bolečina v hrbtu.

Varnost uporabe zdravila Revolade pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 17 let) s predhodno zdravljeno ITP so dokazali v dveh študijah (N = 171) (glejte poglavje 5.1). Študija PETIT2 (TRA115450) je bila dvodelna, dvojno slepa in nezaslepljena, randomizirana, s placebom kontrolirana študija. Bolnike so v razmerju 2:1 randomizirali na prejemanje zdravila Revolade (n = 63) oziroma placeba (n = 29), kar so do 13 tednov prejeli v randomiziranem obdobju študije. Študija PETIT (TRA108062) je bila tridelna, nezaslepljena in dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana študija z nestalnimi kohortami (*staggered-cohort*). Bolnike so v razmerju 2:1 randomizirali na prejemanje zdravila Revolade (n = 44) oziroma placeba (n = 21), kar so prejeli do 7 tednov. Profil neželenih učinkov je bil podoben kot pri odraslih, opazili pa so še nekaj dodatnih neželenih učinkov, ki so v spodnji preglednici označeni z znakom ♦. Najpogostejši neželeni učinki med pediatričnimi bolniki z ITP, ki so bili stari 1 leto ali več (neželeni učinki s pogostnostjo najmanj 3 % in hkrati večjo od pogostnosti pri bolnikih s placebom) so bili okužba zgornjih dihal, nazofaringitis, kašelj, zvišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu, orofaringealne bolečine, zobobol in rinoreja.

Trombocitopenija ob okužbi z virusom hepatitisa C pri odraslih bolnikih

Študiji ENABLE 1 (TPL103922, n = 716, 715 zdravljenih z eltrombopagom) in ENABLE 2 (TPL108390, n = 805) sta bili randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, multicentrični študiji za oceno učinkovitosti in varnosti zdravila Revolade pri trombocitopeničnih bolnikih z okužbo s HCV, ki so bili sicer primerni za uvedbo protivirusnega zdravljenja. V študijah s HCV so populacijo za oceno varnosti predstavljali vsi randomizirani bolniki, ki so dvojno slepo prejeli študijsko zdravilo v 2. delu študije ENABLE 1 (zdravilo Revolade n = 450, placebo n = 232) in v študiji ENABLE 2 (zdravilo Revolade n = 506, placebo n = 252). Podatke bolnikov so analizirali glede na to, katero vrsto zdravljenja so prejeli (celotna populacija za oceno varnosti, zdravljen na dvojno slep način: zdravilo Revolade n = 955 in placebo n = 484). Najbolj pomembni resni neželeni učinki so bili hepatotoksičnost in trombotični/trombembolični dogodki. Med najbolj pogostimi neželenimi učinki, ki so se pojavili pri najmanj 10 % bolnikov, so bili glavobol, anemija, zmanjšan apetit, kašelj, navzea, driska, hiperbilirubinemija, alopecija, srbenje, mialgija, zvišana telesna temperatura, utrujenost, gripi podobno obolenje, astenija, mraženje in edemi.

Huda aplastična anemija pri odraslih bolnikih

Varnost zdravila Revolade pri odraslih bolnikih s hudo aplastično anemijo so ocenjevali v nezaslepljeni študiji z eno samo skupino bolnikov (N = 43), v kateri so 11 bolnikov (26 %) zdravili več kot 6 mesecev, 7 bolnikov (16 %) pa so zdravili več kot 1 leto (glejte poglavje 5.1). Med najbolj pogostimi neželeni učinki, ki so se pojavili pri najmanj 10 % bolnikov, so bili glavobol, omotica, kašelj, orofaringealna bolečina, rinoreja, navzea, driska, bolečine v trebuhu, zvišane vrednosti aminotransferaz, artralgijske bolečine v okončinah, mišični krči, utrujenost in zvišana telesna temperatura.

Huda aplastična anemija pri pediatričnih bolnikih

Varnost zdravila Revolade pri pediatričnih bolnikih z neodzivno/ponovljeno hudo aplastično anemijo (kohorta A; n = 14) ali s hudo aplastično anemijo brez predhodnega zdravljenja (kohorta B; n = 37) ocenjujejo v odprti nekontrolirani študiji s stopnjevanjem odmerka pri posameznem bolniku (*intra-patient dose escalation*), ki še poteka (skupno N = 51) (za več podatkov o študiji glejte tudi poglavje 5.1). O neželenih dogodkih posebnega interesa, kar vključuje akutno okvaro ledvic, hepatotoksičnost, trombembolične dogodke in klonosko evolucijo ali citogenetske nepravilnosti, so poročali pri 29 bolnikih (56,9 %), 39 bolnikih (76,5 %), 2 bolnikih (3,9 %) oziroma pri 1 bolniku (2,0 %). V celoti so se pogostnosti, vrste in izraženosti neželenih učinkov eltrombopaga, ki so jih opazili pri pediatričnih bolnikih s hudo aplastično anemijo, ujemali s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih s hudo aplastično anemijo.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki iz študij pri odraslih bolnikih z ITP (N = 763), študij pri pediatričnih bolnikih z ITP (N = 171), HCV študij (N = 1520), študije pri odraslih bolnikih s hudo aplastično anemijo (N = 43), študije pri pediatričnih bolnikih s hudo aplastično anemijo (N = 51) in poročil po prihodu zdravila na trg so v nadaljevanju navedeni po MedDRA podatkovni bazi glede na organske sisteme in pogostnost (preglednice 4, 5 in 6). V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4 Neželeni učinki v ITP študijski populaciji

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	nazofaringitis*, okužba zgornjih dihal*
	pogosti	faringitis, gripa, oralni herpes, pljučnica, sinusitis, tonzillitis, okužba dihal, gingivitis
	občasni	okužba kože
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	rak danke in sigmoidnega kolona
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija, eozinofilija, levkocitoza, trombocitopenija, znižana vrednost hemoglobina, znižano število levkocitov
	občasni	anizocitoza, hemolitična anemija, mielocitoza, zvišano število nezrelih nevtrofilcev, prisotnost mielocitov, zvišano število trombocitov, zvišana vrednost hemoglobina
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost

Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hipokaliemija, zmanjšanje apetita, zvišana vrednost sečne kisline v krvi
	občasni	anoreksija, protin, hipokalcemija
Psihiatrične motnje	pogosti	motnje spanja, depresija
	občasni	apatija, spremembe razpoloženja, žalost
Bolezni živčevja	pogosti	parestezija, hipestezija, somnolenca, migrena
	občasni	tremor, motnje ravnotežja, disestezija, hemipareza, migrena z avro, periferna nevropatija, periferna senzorična nevropatija, motnje govora, toksična nevropatija, vaskularni glavobol
Očesne bolezni	pogosti	suhe oči, zamagljen vid, bolečine v očeh, zmanjšana ostrina vida
	občasni	zamotnitve leče, astigmatizem, kortikalna katarakta, močnejše solzenje, krvavitev v mrežnici, pigmentna epiteliopatija mrežnice, okvara vida, nenormalni izvidi preiskav ostrine vida, vnetje veke, suhi keratokonjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	bolečina v ušesu, vrtoglavica
Srčne bolezni	občasni	tahikardija, akutni miokardni infarkt, kardiovaskularne motnje, cianoza, sinusna tahikardija, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu
Žilne bolezni	pogosti	globoka venska tromboza, haematom, vročinski obliv
	občasni	embolija, površinski tromboflebitis, pordevanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	kašelj*
	pogosti	orofaringealna bolečina*, rinoreja*
	občasni	pljučna embolija, pljučni infarkt, neprijeten občutek v nosu, mehurčaste spremembe na orofaringealni sluznici, bolezen sinusov, sindrom apneje v spanju
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea, driska
	pogosti	razjede v ustih, zobobol*, bruhanje, bolečine v trebuhu*, krvavitev v ustni votlini, flatulenca * zelo pogosti v pediatrični populaciji z ITP
	občasni	suha usta, pekoča bolečina v jeziku, občutljivost trebuha, sprememba barve blata, zastupitev s hrano, pogosto odvajanje blata, hematemeza, neprijeten občutek v ustih
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišana vrednost alanin aminotransferaze†
	pogosti	zvišana vrednost aspartat aminotransferaze†, hiperbilirubinemija, nepravilno delovanje jeter
	občasni	holestaza, lezija na jetrih, hepatitis, okvara jeter zaradi zdravil
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, alopecija, čezmerno znojenje, generaliziran pruritus, petehije
	občasni	urtikarija, dermatitoza, mrzel znoj, eritem, melanoza, motnje pigmentacije, sprememba barve kože, luščenje kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	bolečina v hrbtu
	pogosti	mialgija, mišični krči, mišičnoskeletna bolečina, kostna bolečina
	občasni	oslabelost mišic

Bolezni sečil	pogosti	proteinurija, zvišana vrednost kreatinina v krvi, trombotična mikroangiopatija z odpovedjo ledvic [‡]
	občasni	odpoved ledvic, levkociturija, lupusni nefritis, nikturija, zvišana vrednost sečnine v krvi, zvišano razmerje med proteini in kreatininom v urinu
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	menoragija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	zvišana telesna temperatura*, bolečine v prsnem košu, astenija *zelo pogosti v pediatrični populaciji z ITP
	občasni	občutek vročine, krvavitev na mestu odvzema krvi, občutek nervoznosti, vnetje rane, splošno slabo počutje, občutenje tujka
Preiskave	pogosti	zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi
	občasni	zvišana vrednost albumina v krvi, zvišana vrednost celokupnih proteinov, znižana vrednost albumina v krvi, zvišanje pH vrednosti urina
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	občasni	sončne opekline
♦ dodatni neželeni učinki, ki so jih opažali v študijah s pediatričnimi bolniki (starimi od 1 do 17 let) † zvišani vrednosti alanin aminotransferaze in aspartat aminotransferaze se lahko pojavita istočasno, čeprav z manjšo pogostnostjo ‡ skupen izraz, ki obsega prednostna izraza za akutno okvaro ledvic in odpoved ledvic		

Preglednica 5 Neželeni učinki v HCV študijski populaciji (v kombinaciji s protivirusnim interferonskim zdravljenjem in zdravljenjem z ribavirinom)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužba sečil, okužba zgornjih dihal, bronhitis, nazofaringitis, gripa, oralni herpes
	občasni	gastroenteritis, faringitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	pogosti	maligne jetrne novotvorbe
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija
	pogosti	limfopenija
	občasni	hemolitična anemija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšanje apetita
	pogosti	hiperglikemija, nenormalno zmanjšanje telesne mase
Psihiatrične motnje	pogosti	depresija, anksioznost, motnje spanja
	občasni	stanje zmedenosti, agitacija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica, motnje pozornosti, disgevizija, hepatična encefalopatija, letargija, motnje spomina, parestezije
Očesne bolezni	pogosti	katarakta, retinalni eksudati, suhe oči, okularni ikterus, krvavitev v mrežnici
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vrtočlavica
Srčne bolezni	pogosti	palpitacije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	kašelj
	pogosti	dispneja, orofaringealna bolečina, dispneja med naporom, produktivni kašelj

Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea, driska
	pogosti	bruhanje, ascites, bolečine v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, dispepsija, suha usta, zaprtje, povečan obseg trebuha, zobobol, stomatitis, gastroezofagealna refluksna bolezen, hemoroidi, neprijeten občutek v trebuhu, ezofagealne varice
	občasni	krvavitev ezofagealnih varic, gastritis, aftozni stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hiperbilirubinemija, zlatenica, okvara jeter zaradi zdravil
	občasni	tromboza portalne vene, okvara jeter
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	pruritus
	pogosti	izpuščaj, suha koža, ekcem, srbeč izpuščaj, eritem, čezmerno znojenje, generaliziran pruritus, alopecija
	občasni	kožne lezije, spremenjena barva kože, hiperpigmentacija kože, nočno znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mialgija
	pogosti	artralgija, mišični krči, bolečine v hrbtu, bolečine v okončini, mišičnoskeletne bolečine, bolečine v kosteh
Bolezni sečil	občasni	trombotična mikroangiopatija z akutno odpovedjo ledvic [†] , disurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	zvišana telesna temperatura, utrujenost, gripi podobno obolenje, astenija, mrazenje
	pogosti	razdražljivost, bolečine, splošno slabo počutje, reakcija na mestu injiciranja, nekardialne bolečine v prsnem košu, edem, periferni edemi
	občasni	srbenje na mestu injiciranja, izpuščaj na mestu injiciranja, neprijeten občutek v prsnem košu
Preiskave	pogosti	zvišana vrednost bilirubina v krvi, zmanjšanje telesne mase, zmanjšanje števila levkocitov, zmanjšana vrednost hemoglobina, zmanjšano število nevtrofilcev, zvišano mednarodno normalizirano razmerje, podaljšan aktiviran parcialni tromboplastinski čas, zvišana vrednost glukoze v krvi, znižana vrednost albuminov v krvi
	občasni	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu
[†] skupen izraz, ki obsega prednostne izraze za oligurijo, odpoved ledvic in okvaro ledvic		

Preglednica 6 Neželeni učinki v študijski populaciji s hudo aplastično anemijo

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	nevtropenija, infarkt vranice
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	preobremenitev z železom, zmanjšanje apetita, hipoglikemija, povečanje apetita
Psihiatrične motnje	pogosti	anksioznost, depresija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol, omotičnost
	pogosti	sinkopa
Očesne bolezni	pogosti	suhe oči, katarakta, očesni ikterus, zamegljen vid, okvara vida, delci v steklovini
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	kašelj, orofaringealna bolečina, rinoreja
	pogosti	krvavitev iz nosu

Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska, navzea, bolečine v trebuhu
	pogosti	mehurčaste spremembe ustne sluznice, bolečina v ustih, bruhanje, neprijeten občutek v trebuhu, zaprtje, gingivalna krvavitev, napihnenost trebuha, disfagija, spremenjena barva blata, otekel jezik, motnje gastrointestinalne peristaltike, flatulenca
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišane vrednosti aminotransferaz
	pogosti	zvišana vrednost bilirubina v krvi (hiperbilirubinemija), ikterus
	pogostnost neznana	okvara jeter zaradi zdravlil
Bolezni kože in podkožja	pogosti	petehije, izpuščaj, pruritus, urtikarija, kožne spremembe, makulozen izpuščaj
	pogostnost neznana	spremenjena barva kože, hiperpigmentacija kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	artralgija, bolečine v okončini, mišični krči
	pogosti	bolečine v hrbtu, mialgija, bolečine v kosteh
Bolezni sečil	pogosti	kromaturija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost, zvišana telesna temperatura, mraženje
	pogosti	astenija, perferni edemi, splošno slabo počutje
Preiskave	pogosti	zvišana vrednost kreatin kinaze v krvi

Opis določenih posameznih neželenih učinkov

Trombotični/trombembolični dogodki

Pri odraslih bolnikih z ITP, ki so se v 3 kontroliranih in 2 nekontroliranih kliničnih študijah zdravili z eltrombopagom (n = 446), se je pri 17 bolnikih pojavilo 19 trombemboličnih dogodkov, ki so vključevali (po padajoči pojavnosti) globoko vensko trombozo (n = 6), pljučno embolijo (n = 6), akutni miokardni infarkt (n = 2), možganski infarkt (n = 2) in embolijo (n = 1) (glejte poglavje 4.4).

V s placebom kontrolirani študiji (n = 288, varnostna populacija), se je po 2-tedenskem zdravljenju v sklopu priprav na invazivne posege pri 6 od 143 (4 %) odraslih bolnikov s kronično boleznijo jeter, ki so prejeli eltrombopag, pojavilo 7 trombemboličnih dogodkov v portalnem venskem sistemu in pri 2 od 145 (1 %) bolnikov v skupini s placebom 3 trombembolični dogodki. Petim od 6 bolnikov, ki so se zdravili z eltrombopagom, so se trombembolični dogodki pojavili pri številu trombocitov > 200 000/ μ l.

Pri bolnikih, ki so se jim pojavili trombembolični dogodki, niso ugotovili specifičnih dejavnikov tveganja razen števila trombocitov $\geq$ 200 000/ μ l (glejte poglavje 4.4).

V kontroliranih študijah pri trombocitopeničnih bolnikih s HCV (n = 1439), so se trombembolični dogodki pojavili pri 38 od 955 (4 %) bolnikih, ki so prejeli eltrombopag in pri 6 od 484 (1 %) bolnikih, ki so prejeli placebo. Najbolj pogost trombembolični dogodek v obeh zdravljenih skupinah (2 % pri bolnikih, ki so prejeli eltrombopag in < 1 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo) je bila tromboza portalne vene (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z nizko vrednostjo albuminov ($\leq$ 35 g/l) ali z oceno po MELD $\geq$ 10 je bilo tveganje za pojav trombemboličnih dogodkov 2-krat tolikšno kot pri tistih z višjimi vrednostmi albuminov; tveganje za pojav trombemboličnih dogodkov je bilo pri bolnikih starih $\geq$ 60 let 2-krat tolikšno kot pri mlajših bolnikih.

Jetrna dekompenzacija (uporaba z interferonom)

Pri bolnikih s kroničnim HCV in cirozo obstaja tveganje za pojav jetrne dekompenzacije, če prejema alfa interferonsko zdravljenje. V dveh kontroliranih kliničnih študijah pri trombocitopeničnih bolnikih s HCV so o jetrni dekompenzaciji (ascites, jetrna encefalopatija, krvavitev varic, spontani bakterijski peritonitis) bolj pogosto poročali v skupini, ki sta prejela eltrombopag (11 %) kot v skupini, ki sta prejela placebo (6 %). Pri bolnikih z nizko vrednostjo albuminov $\leq$ 35 g/l ali z oceno po MELD

≥ 10 v izhodišču je bilo tveganje za jetrno dekompenzacijo 3-krat večje in povečano tveganje za neželene učinke s smrtnim izidom v primerjavi s tistimi bolniki z manj napredovalo jetrno boleznijo. Ti bolniki lahko prejemajo eltrombopag le po skrbnem premisleku o pričakovanih koristih v primerjavi s tveganji. Bolnike s temi lastnostmi je potrebno skrbno spremljati glede znakov in simptomov jetrne dekompenzacije (glejte poglavje 4.4).

Hepatoksičnost

V kontroliranih kliničnih študijah z eltrombopagom pri ITP so opazili zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) in bilirubina v serumu (glejte poglavje 4.4).

Zvišanja teh vrednosti so bila večinoma blaga (stopnja 1-2) in reverzibilna, brez klinično pomembnih simptomov, ki bi kazali na okvaro jetrne funkcije. V treh s placebom kontroliranih študijah pri odraslih s kronično ITP so se nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije stopnje 4 pojavile pri enem bolniku v skupini s placebom in enem bolniku v skupini z eltrombopagom. V dveh s placebom kontroliranih študijah pri pediatričnih bolnikih s kronično ITP (v starosti od 1 do 17 let) so poročali o zvišanju vrednosti ALT na ≥ 3 -kratnik ZMN pri 4,7 % bolnikov v skupini z eltrombopagom in pri 0 % bolnikov v skupini s placebom.

V dveh kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih s HCV so poročali o zvišanju vrednosti ALT ali AST na ≥ 3 -kratnik ZMN pri 34 % bolnikov v skupini z eltrombopagom in pri 38 % v skupini s placebom. Pri večini bolnikov, ki prejemajo eltrombopag sočasno s peginterferonom/ribavirinom, bo prišlo do indirektna hiperbilirubinemije. Skupno so poročali o vrednosti celokupnega bilirubina, ki je $\geq 1,5$ -kratnik ZMN, pri 76 % bolnikov v skupini z eltrombopagom in pri 50 % bolnikov v skupini s placebom.

V študiji faze II z monoterapijo z eltrombopagom in eno samo skupino bolnikov z neodzivno hudo aplastično anemijo so pri 5 % bolnikov poročali o zvišanju vrednosti ALT ali AST na > 3 -kratnik ZMN sočasno z zvišanjem vrednosti celokupnega (indirektnega) bilirubina na $> 1,5$ -kratnik ZMN. Pri 14 % bolnikov so izmerili vrednost celokupnega bilirubina nad 1,5-kratnikom ZMN.

Trombocitopenija po prekinitvi zdravljenja

V 3 kontroliranih ITP kliničnih študijah so o prehodnem zmanjšanju števila trombocitov na vrednosti, manjše od izhodiščnih vrednosti, poročali pri 8 % bolnikov v skupinah, ki so prejemale eltrombopag, in 8 % bolnikov v skupinah, ki so prejemale placebo (glejte poglavje 4.4).

Povečana tvorba retikulina v kostnem mozgu

Med programom kliničnih študij pri nobenem bolniku niso bili ugotovljeni znaki klinično pomembnih nepravilnosti kostnega mozga ali klinični znaki, ki bi kazali na nepravilno delovanje kostnega mozga. Pri manjšem številu ITP bolnikov je bilo zdravljenje z eltrombopagom prekinjeno zaradi pojava retikulina v kostnem mozgu (glejte poglavje 4.4).

Citogenetske nepravilnosti

V klinični študiji faze II pri bolnikih z neodzivno hudo aplastično anemijo z začetnim odmerjanjem eltrombopaga 50 mg/dan (z zviševanjem odmerka vsaka 2 tedna do največ 150 mg/dan) (študija ELT112523) so pojavljanje novih citogenetskih nepravilnosti opazili pri 17,1 % odraslih bolnikov [7/41 (pri čemer je pri 4 od teh bolnikov prišlo do sprememb na kromosomu 7)]. Mediani čas v študiji do pojava citogenetske nepravilnosti je bil 2,9 meseca.

V klinični študiji faze II pri bolnikih z neodzivno hudo aplastično anemijo z odmerjanjem eltrombopaga 150 mg/dan (z modifikacijo odmerjanja na osnovi etnične pripadnosti ali starosti v skladu z indikacijami) (študija ELT116826) so pojavljanje novih citogenetskih nepravilnosti opazili pri 22,6 % odraslih bolnikov [7/31 (pri čemer je pri 3 od teh bolnikov prišlo do sprememb na kromosomu 7)]. Vseh 7 bolnikov je imelo ob izhodišču normalen citogenetski izvid. Pri šestih

bolnikih so citogenetsko nepravilnost opazili po 3 mesecih zdravljenja z eltrombopagom, pri enem bolniku pa so citogenetsko nepravilnost opazili po 6 mesecih zdravljenja.

Hematološki malignomi

V odprti študiji z eno samo skupino bolnikov s hudo aplastično anemijo so po zdravljenju z eltrombopagom odkrili mielodisplastični sindrom (MDS) pri treh bolnikih (7 %), v dveh študijah, ki še potekata (študijah ELT116826 in ELT116643), pa so odkrili mielodisplastični sindrom ali akutno mieloično levkemijo pri 1/28 (4 %) oziroma 1/62 (2 %) bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja se število trombocitov lahko prekomerno poveča in povzroči trombotične/trombembolične zaplete. V primeru prevelikega odmerjanja je treba razmisliti o peroralni aplikaciji pripravkov s kovinskimi kationi, kot so kalcijevi, aluminijevi ali magnezijevi pripravki, ki tvorijo kelate z eltrombopagom in tako omejijo absorpcijo. Skrbno je treba nadzirati število trombocitov. Pri ponovni uvedbi zdravljenja z eltrombopagom je treba natančno upoštevati priporočila za odmerjanje in uporabo (glejte poglavje 4.2).

V kliničnih študijah so poročali o enem primeru prevelikega odmerjanja pri bolniku, ki je zaužil 5000 mg eltrombopaga. Poročilo o neželenih učinkih vključuje blagi izpuščaj, prehodno bradikardijo, zvišanje vrednosti ALT in AST ter utrujenost. Najvišje vrednosti jetrnih encimov, ki so bile določene med 2. in 18. dnem po zaužitju; so bile: vrednost AST 1,6-krat višja od zgornje meje normalne vrednosti, vrednost ALT 3,9-krat višja od zgornje meje normalne vrednosti in vrednost skupnega bilirubina 2,4-krat višja od zgornje meje normalne vrednosti. Na 18. dan po zaužitju je bilo število trombocitov 672 000/μl, največje število trombocitov je bilo 929 000/μl. Po zdravljenju so vsi dogodki minili brez posledic.

Ker se eltrombopag ne izloča v pomembnem obsegu preko ledvic, njegova vezava na plazemske proteine pa je obsežna, hemodializa verjetno ni učinkovita metoda za pospešitev izločanja eltrombopaga iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antihemoragiki, drugi hemostatiki za sistemsko zdravljenje, oznaka ATC: B02BX05

Mehanizem delovanja

Trombopoetin (TPO) je glavni citokin, ki sodeluje pri regulaciji megakariopoeze in nastajanju trombocitov ter endogeni ligand za trombopoetinski receptor (TPO-R). Eltrombopag stopa v interakcijo s transmembransko domeno humanega TPO-R in sproži signalno kaskado, ki je podobna, ne pa tudi identična tisti pri endogenem trombopoetinu (TPO), ter tako inducira proliferacijo in diferenciacijo iz matičnih celic v kostnem mozgu.

Klinična učinkovitost in varnost

Študije imunske (primarne) trombocitopenije (ITP)

Varnost in učinkovitost uporabe eltrombopaga pri predhodno že zdravljenih odraslih bolnikih z ITP je bila ovrednotena z dvema randomiziranimi, dvojno slepima, s placebom kontroliranimi študijama faze III RAISE (TRA102537) in TRA100773B ter dvema odprtimi študijama REPEAT (TRA108057) in EXTEND (TRA105325). V celoti se je z eltrombopagom tako najmanj 6 mesecev zdravilo 277 bolnikov z ITP, najmanj 1 leto pa 202 bolnika. V študiji TAPER (CETB115J2411) faze II z eno samo skupino bolnikov so ovrednotili varnost in učinkovitost eltrombopaga in ocenili, ali lahko sproži ohranjen odziv po prekinitvi zdravljenja pri 105 odraslih bolnikih z ITP, pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni ali ni prišlo do odziva na prvotnijsko zdravljenje s kortikosteroidi.

Dvojno slepe s placebom kontrolirane študije

Študija RAISE:

197 bolnikov z ITP je bilo randomiziranih v razmerju 2:1 tako, da je eltrombopag prejelo 135 bolnikov, placebo pa 62 bolnikov. Randomizacija je bila opravljena v treh skupinah bolnikov glede na status splenektomije, uporabo zdravil za zdravljenje ITP v izhodišču in število trombocitov v izhodišču. Odmerek eltrombopaga je bil med 6 mesečnim zdravljenjem prilagojen pri vsakem posameznem bolniku glede na število trombocitov. Pri vseh bolnikih je bilo zdravljenje z eltrombopagom uvedeno v odmerku 50 mg. Od 29. dneva do konca zdravljenja je 15 do 28 % bolnikov, ki so se zdravili z eltrombopagom, prejelo vzdrževalni odmerek ≤ 25 mg, 29 do 53 % bolnikov pa odmerek 75 mg.

Razen tega so bolniki lahko počasi zmanjševali odmerek sočasnih zdravil za zdravljenje ITP in v skladu z lokalnimi standardi zdravljenja prejeli rešilno zdravilo. Več kot polovica vseh bolnikov v vsaki od skupin zdravljenja je imela ≥ 3 predhodne terapije ITP, splenektomija pa je bila predhodno opravljena pri 36 % bolnikov.

Mediana vrednost števila trombocitov v izhodišču je bila 16 000/ μ l pri obeh skupinah zdravljenja. V skupini, ki je prejela eltrombopag, se je ohranila nad 50 000/ μ l pri vseh obiskih med zdravljenjem, ki so se začeli na 15. dan. V skupini, ki je prejela placebo, pa je mediana vrednost števila trombocitov ves čas trajanja študije ostala < 30 000/ μ l.

Odziv v obliki števila trombocitov med 50 000-400 000/ μ l brez uporabe rešilnega zdravljenja je bil dosežen pri pomembno večjem številu bolnikov, ki so med 6-mesečnim obdobjem zdravljenja prejeli eltrombopag, $p < 0,001$ (preglednica 7). Ta nivo odziva je bil po 6 tednih zdravljenja dosežen pri 54 % bolnikov, ki so se zdravili z eltrombopagom, in 13 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Podoben nivo odziva trombocitov se je ohranil ves čas študije. Na koncu 6 mesečnega obdobja študije je bil odziv prisoten pri 52 % bolnikov, ki so se zdravili z eltrombopagom, in 16 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Preglednica 7 Rezultati sekundarne učinkovitosti iz študije RAISE

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
Ključni sekundarni opazovani dogodki		
Število kumulativnih tednov s številom trombocitov ≥ 50 000-400 000/μl, srednja vrednost (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Bolniki z ≥75 % ocen v ciljnem območju (50 000 do 400 000/μl), n (%)	51 (38)	4 (7)
vrednost p ^a	<0,001	
Bolniki s krvavitvami (stopnje 1-4 po SZO) v kateremkoli času med 6 mesečnim obdobjem, n (%)	106 (79)	56 (93)
vrednost p ^a	0,012	
Bolniki s krvavitvami (stopnje 2-4 po SZO) v kateremkoli času med 6 mesečnim obdobjem, n (%)	44 (33)	32 (53)
vrednost p ^a	0,002	
Bolniki, ki so potrebovali zdravljenje z rešilnim zdravilom, n (%)	24 (18)	25 (40)
vrednost p ^a	0,001	
Bolniki, ki so se v izhodišču že zdravili zaradi ITP (n)	63	31
Bolniki pri katerih so izhodiščno obliko zdravljenja poskušali zmanjšati ali ukiniti, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
vrednost p ^a	0,016	
^a	Logistični regresijski model, prilagojen za randomizacijske stratificirane spremenljivke.	
^b	Pri 21 od 63 (33 %) bolnikov, ki so se zdravili z eltrombopagom in so v izhodišču uporabljali zdravila za zdravljenje ITP, je bilo zdravljenje z vsemi izhodiščnimi zdravili za zdravljenje ITP trajno prekinjeno.	

V izhodišču so o pojavu katerekoli krvavitve (stopnje 1-4 po SZO) poročali pri več kot 70 % bolnikov z ITP v vseh skupinah zdravljenja, o pojavu klinično pomembne krvavitve (stopnje 2-4 po SZO) pa pri več kot 20 % bolnikov v vseh skupinah zdravljenja. V primerjavi z izhodiščem se je delež bolnikov s katerokoli krvavitvijo (stopnje 1-4) in klinično pomembno krvavitvijo (stopnje 2-4) med 6-mesečnim obdobjem od 15. dneva do konca zdravljenja z eltrombopagom zmanjšal za približno 50 %.

Študija TRA100773B:

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež bolnikov z odzivom, definiran kot bolniki z ITP, s povečanjem števila trombocitov na $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ na 43. dan od izhodiščne vrednosti $< 30\,000/\mu\text{l}$. Bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje zaradi števila trombocitov $> 200\,000/\mu\text{l}$ predčasno prekinjeno, so upoštevani kot bolniki z odzivom, bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje prekinjeno zaradi kateregakoli drugega razloga, pa so upoštevani kot bolniki brez odziva, ne glede na število trombocitov. Skupaj je bilo randomiziranih 114 bolnikov s predhodno zdravljeno ITP v razmerju 2:1, eltrombopag (n = 76), placebo (n = 38) (preglednica 8).

Preglednica 8 Rezultati učinkovitosti iz študije TRA100773B

	Eltrombopag N = 76	Placebo N = 38
Ključni primarni opazovani dogodek		
Bolniki, primerni za analizo učinkovitosti, n	73	37
Bolniki s številom trombocitov ≥ 50 000/μl po do 42 dneh zdravljenja (v primerjavi s številom trombocitov v izhodišču < 30 000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
vrednost p ^a	< 0,001	
Ključni sekundarni opazovani dogodki		
Bolniki, pri katerih je bila na 43. dan ocenjena krvavitev, n	51	30
Krvavitev (stopnje 1-4 po SZO), n (%)	20 (39)	18 (60)
vrednost p ^a	0,029	
^a Logistični regresijski model, prilagojen za randomizacijske stratificirane spremenljivke.		

V obeh študijah, RAISE in TRA100773B, je bil odziv na eltrombopag v primerjavi s placebom podoben, ne glede na uporabo zdravila za zdravljenje ITP, status splenektomije in izhodiščno število trombocitov ($\leq 15\,000/\mu\text{l}$, $> 15\,000/\mu\text{l}$) v času randomizacije.

V študijah RAISE in TRA100773B pri podskupini bolnikov z ITP s izhodiščnim številom trombocitov $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ ciljna vrednost mediane vrednosti števila trombocitov ($> 50\,000/\mu\text{l}$) ni bila dosežena, vendar pa je bil v obeh študijah pri 43 % teh bolnikov odziv dosežen po 6 tednih zdravljenja z eltrombopagom. Razen tega je bil v študiji RAISE na koncu 6 mesečnega obdobja zdravljenja z eltrombopagom odziv dosežen pri 42 % bolnikov z izhodiščnim številom trombocitov $\leq 15\,000/\mu\text{l}$. V študiji RAISE je 42 % do 60 % bolnikov, ki so se zdravili z eltrombopagom, od 29. dneva do konca študije prejemale odmerke 75 mg.

*Odprte nekontrolirane študije***Študija REPEAT (TRA108057):**

Ta odprta študija s ponavljajočimi se odmerki (3 cikli 6 tedenskega zdravljenja, ki so jim sledili 4 tedni brez zdravljenja) je pokazala, da se pri epizodni uporabi eltrombopaga z multiplimi cikli zdravljenja odziv ne izgubi.

Študija EXTEND (TRA105325):

V odprtem podaljšanju študije so z eltrombopagom zdravili 302 bolnika z ITP. Enoletno zdravljenje je bilo dokončano pri 218 bolnikih, dveletno zdravljenje pri 180 bolnikih, triletno zdravljenje pri 107 bolnikih, štiriletno zdravljenje pri 75 bolnikih, petletno zdravljenje pri 34 bolnikih in šestletno zdravljenje pri 18 bolnikih. Pred začetkom zdravljenja z eltrombopagom je bila mediana vrednost števila trombocitov $19\,000/\mu\text{l}$. Mediana vrednost števila trombocitov pri bolnikih v študiji je bila po enem letu $85\,000/\mu\text{l}$, po 2 letih $85\,000/\mu\text{l}$, po 3 letih $105\,000/\mu\text{l}$, po 4 letih $64\,000/\mu\text{l}$, po 5 letih $75\,000/\mu\text{l}$, po 6 letih $119\,000/\mu\text{l}$ in po 7 letih $76\,000/\mu\text{l}$.

Študija TAPER (CETB115J2411):

To je bila študija faze II z eno samo skupino bolnikov, vključevala pa je bolnike z ITP, ki so prejeli eltrombopag po neuspešnem prvolinijskem zdravljenju s kortikosteroidi ne glede na čas od postavitve diagnoze. V študijo so vključili skupno 105 bolnikov in jih začeli zdraviti z eltrombopagom 50 mg enkrat na dan (25 mg enkrat na dan pri bolnikih vzhodnoazijskega/jugovzhodnoazijskega porekla). V času zdravljenja so odmerek eltrombopaga prilagajali glede na število trombocitov pri posameznem bolniku, da bi dosegli ciljno število trombocitov $\geq 100\,000/\mu\text{l}$.

Od 105 bolnikov, ki so bili vključeni v študijo in so prejeli najmanj en odmerek eltrombopaga, je 69 bolnikov (65,7 %) ustrezno zaključilo zdravljenje, 36 bolnikov (34,3 %) pa je zdravljenje prekinilo predčasno.

Analiza ohranjenega odziva po koncu zdravljenja

Primarni cilj opazovanja je bil delež bolnikov z ohranjenim odzivom po koncu zdravljenja do konca 12. meseca. Bolniki, ki so dosegli število trombocitov $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ in 2 meseca ohranili število trombocitov okrog $100\,000/\mu\text{l}$ (kar pomeni, da nobena meritev ni pokazala števila trombocitov manj kot $70\,000/\mu\text{l}$), so bili primerni za postopno zmanjševanje odmerka eltrombopaga in prekinitve zdravljenja. Da bi bolnika šteli med tiste, ki so dosegli ohranjen odziv po koncu zdravljenja, je moral obdržati število trombocitov $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ brez pojavljanja krvavitev ali uporabe rešilnega zdravljenja tako v obdobju postopnega zmanjševanja odmerka kot po prekinitvi zdravljenja do konca 12. meseca.

Trajanje postopnega zmanjševanja odmerka je bilo prilagojeno posameznemu bolniku glede na začetni odmerek in bolnikov odziv. Po shemi postopnega odmerjanja je bilo priporočeno zmanjšanje odmerka za 25 mg vsaka 2 tedna pod pogojem, da je število trombocitov stabilno. Ko je bolnik že 2 tedna prejemal odmerek 25 mg, je naslednja 2 tedna do zaključka zdravljenja prejemal le še odmerek 25 mg vsak drugi dan. Pri bolnikih vzhodnoazijskega/jugovzhodnoazijskega porekla so odmerjanje zmanjševali z manjšimi koraki po 12,5 mg vsak drugi teden. Če je prišlo do ponovitve (opredeljene kot število trombocitov $< 30\,000/\mu\text{l}$), so bolnikom ponudili možnost novega ciklusa zdravljenja z eltrombopagom z ustreznim začetnim odmerkom.

Devetinosemdeset bolnikov (84,8 %) je doseglo popolni odziv (število trombocitov $\geq 100\,000/\mu\text{l}$) (1. stopnja, preglednica 9), 65 bolnikov (61,9 %) pa je najmanj 2 meseca obdržalo popolni odziv brez meritve, ki bi pokazala število trombocitov manj kot $70\,000/\mu\text{l}$ (2. stopnja, preglednica 9). Štiriinštiridesetim bolnikom (41,9 %) je uspelo postopno zmanjšati odmerjanje eltrombopaga do ukinitve zdravljenja in pri tem obdržati število trombocitov $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ brez pojavljanja krvavitev ali uporabe rešilnega zdravljenja (3. stopnja, preglednica 9).

Primarni cilj študije je bil dosežen, saj je bilo razvidno, da eltrombopag lahko sproži ohranjen odziv po koncu zdravljenja brez pojavljanja krvavitev ali uporabe rešilnega zdravljenja do konca 12. meseca pri 32 od 105 vključenih bolnikov (30,5 %; $p < 0,0001$; 95-% IZ: 21,9, 40,2) (4. stopnja, preglednica 9). Do konca 24. meseca je ohranjen odziv po koncu zdravljenja brez pojavljanja krvavitev ali uporabe rešilnega zdravljenja obdržalo 20 od 105 vključenih bolnikov (19,0 %; 95-% IZ: 12,0, 27,9) (5. stopnja, preglednica 9).

Mediano trajanje ohranjenega odziva po koncu zdravljenja do konca 12. meseca je bilo 33,3 tedna (najmanj 4 in največ 51 tednov), medtem ko je bilo mediano trajanje ohranjenega odziva po koncu zdravljenja do konca 24. meseca 88,6 tedna (najmanj 57 in največ 107 tednov).

Po postopnem zmanjševanju odmerka in prekinitvi zdravljenja z eltrombopagom je pri 12 bolnikih prišlo do izgube odziva. Osem od teh bolnikov je ponovno začelo prejemati eltrombopag, pri 7 pa je prišlo do odziva z okrevanjem (recovery response).

Med dveletnim spremljanjem je pri 6 od 105 bolnikov (5,7 %) prišlo do trombemboličnih dogodkov, od katerih je pri 3 bolnikih (2,9 %) prišlo do globoke venske tromboze, pri 1 bolniku (1,0 %) do tromboze površinske vene, pri 1 bolniku (1,0 %) do tromboze kavernoznega sinusa, pri 1 bolniku (1,0 %) je prišlo do cerebrovaskularnega dogodka in pri 1 bolniku (1,0 %) do pljučne embolije. Od 6 bolnikov je pri 4 prišlo do trombemboličnih dogodkov, ki so jih opredelili kot dogodke stopnje 3 ali več, pri 4 bolnikih pa je prišlo do trombemboličnih dogodkov, ki so jih opredelili kot resne. O smrtnih primerih niso poročali.

Pri 20 od 105 bolnikov (19,0 %) je prišlo do krvavitve (blage do hude) v času zdravljenja pred začetkom postopnega zmanjševanja odmerka. Pri 5 od 65 bolnikov (7,7 %), ki so začeli s postopnim zmanjševanjem odmerka, je prišlo do krvavitve (blage do zmerne) v času zmanjševanja odmerka. V času postopnega zmanjševanja odmerka ni prišlo do nobene hude krvavitve. Pri 2 od 44 bolnikov (4,5 %), ki so postopno zmanjševali odmerjanje eltrombopaga in nato prekinili zdravljenje, je prišlo do krvavitve (blage do zmerne) po prekinitvi zdravljenja do konca 12. meseca. V tem obdobju ni prišlo do nobene hude krvavitve. Pri nobenem od bolnikov, ki so prekinili zdravljenje z eltrombopagom in vstopili v drugo leto spremljanja, ni prišlo do krvavitve v drugem letu. V obdobju dveletnega

spremljanja bolnikov so poročali o dveh smrtnih intrakranialnih krvavitvah. Do obeh je prišlo v času zdravljenja, a ne v času postopnega zmanjševanja odmerka. Po oceni ta dva dogodka nista bila povezana s študijskim zdravljenjem.

Rezultati celotne analize varnostnih podatkov se ujemajo s predhodno predstavljenimi podatki, ocena tveganja in koristi uporabe eltrombopaga pri bolnikih z ITP pa je ostala nespremenjena.

Preglednica 9 Delež bolnikov z z ohranjenim odzivom po koncu zdravljenja po 12 mesecih in po 24 mesecih (celoten komplet podatkov za analizo) v študiji TAPER

	Vsi bolniki N = 105		Preverjanje hipoteze	
	n (%)	95-% IZ	vrednost p	zavrnitev H0
1. stopnja: bolniki, ki so vsaj enkrat dosegli število trombocitov $\geq 100\,000/\mu\text{l}$	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
2. stopnja: bolniki, ki so obdržali stabilno število trombocitov 2 meseca po tem, ko so dosegli $100\,000/\mu\text{l}$ (brez meritve $< 70\,000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
3. stopnja: bolniki, ki so uspeli postopno zmanjšati odmerke eltrombopaga do prekinitve zdravljenja, pri tem pa so obdržali število trombocitov $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ brez pojavljanja dogodkov s krvavitvijo ali uporabe kateregakoli rešilnega zdravljenja	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
4. stopnja: bolniki z ohranjenim odzivom po koncu zdravljenja do konca 12. meseca, pri čemer so obdržali število trombocitov $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ brez pojavljanja dogodkov s krvavitvijo ali uporabe kateregakoli rešilnega zdravljenja	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	$<0,0001^*$	da
5. stopnja: bolniki z ohranjenim odzivom po koncu zdravljenja od konca 12. meseca do konca 24. meseca, pri čemer so obdržali število trombocitov $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ brez pojavljanja dogodkov s krvavitvijo ali uporabe kateregakoli rešilnega zdravljenja	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N: skupno število bolnikov v študijski skupini, ki je imenovalc za izračun odstotka (%)

n: število bolnikov v ustrezni kategoriji

95-% IZ za frekvenčno porazdelitev je bil izračunan po Clopper-Pearsonovi eksaktni metodi. Ali je bil delež bolnikov z odzivom $> 15\%$, so preverili s Clopper-Pearsonovim testom. Navedeni so IZ in vrednost p.

* označuje statistično značilnost (enostranska vrednost) za stopnjo značilnosti 0,05

Rezultati analize odziva na zdravljenje glede na čas od postavitve diagnoze ITP

Pri 105 bolnikih so izvedli naknadno analizo glede na čas od postavitve diagnoze, da bi ocenili odziv na eltrombopag v štirih kategorijah bolnikov glede na čas od postavitve diagnoze (novo odkrita ITP pred < 3 meseci, persistentna ITP, odkrita od 3 do < 6 mesecev prej, persistentna ITP, odkrita od 6 do ≤ 12 mesecev prej, in kronična ITP, odkrita > 12 mesecev prej). 49 % bolnikov ($n = 51$) je imelo diagnozo ITP < 3 mesece, 20 % ($n = 21$) od 3 do < 6 mesecev, 17% ($n = 18$) od 6 do ≤ 12 mesecev in 14 % ($n = 15$) > 12 mesecev.

Do presečnega datuma (22. oktober 2021) je bilo mediano trajanje izpostavljenosti eltrombopagu 6,2 meseca (Q1-Q3: 2,3-12,0 meseca). Mediano število trombocitov ob izhodišču je bilo $16\,000/\mu\text{l}$ (Q1-Q3: 7 800-28 000/ μl).

Odziv števila trombocitov, ki je bil opredeljen kot število trombocitov $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ pri najmanj eni meritvi do 9. tedna brez uporabe rešilnega zdravljenja, je bil dosežen pri 84 % bolnikov z novo odkrito ITP (95-% IZ: 71 % do 93 %), pri 91 % bolnikov s persistentno ITP, odkrito od 3 do < 6 mesecev prej (95-% IZ: 70 % do 99 %), pri 94 % bolnikov s persistentno ITP, odkrito od 6 do ≤ 12 mesecev prej (95-% IZ: 73 % do 100 %) in pri 87 % bolnikov s kronično ITP (95-% IZ: 60 % do 98 %).

Stopnja popolnega odziva, ki je bila opredeljena kot število trombocitov $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ pri najmanj eni meritvi do 9. tedna brez uporabe rešilnega zdravljenja, je bila 75 % pri bolnikih z novo odkrito ITP (95-% IZ: 60 % do 86 %), 76 % pri bolnikih s persistentno ITP, odkrito od 3 do < 6 mesecev prej (95-% IZ: 53 % do 92 %), 72 % pri bolnikih s persistentno ITP, odkrito od 6 do ≤ 12 mesecev prej (95-% IZ: 47 % do 90 %) in 87 % pri bolnikih s kronično ITP (95-% IZ: 60 % do 98 %).

Stopnja dolgotrajnega odziva, ki je bila opredeljena kot število trombocitov $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ pri najmanj 6 od 8 zaporednih meritev brez uporabe rešilnega zdravljenja v prvih 6 mesecih v študiji, je bila 71 % pri bolnikih z novo odkrito ITP (95-% IZ: 56 % do 83 %), 81 % pri bolnikih s persistentno ITP, odkrito od 3 do < 6 mesecev prej (95-% IZ: 58 % do 95 %), 72 % pri bolnikih s persistentno ITP, odkrito od 6 do ≤ 12 mesecev prej (95-% IZ: 47 % do 90,3 %) in 80 % pri bolnikih s kronično ITP (95-% IZ: 52 % do 96 %).

Po oceni na osnovi lestvice krvavitve Svetovne zdravstvene organizacije (*WHO Bleeding Scale*) je bil delež bolnikov brez krvavitve pri bolnikih z novo odkrito oziroma persistentno ITP v 4. tednu od 88 % do 95 % v primerjavi z deležem 37 % do 57 % ob izhodišču. Pri bolnikih s kronično ITP je bil tovrstni delež 93 % v primerjavi z deležem 73 % ob izhodišču.

Varnost uporabe eltrombopaga je bila konsistentna v vseh kategorijah trajanja ITP in v skladu z že znanim varnostnim profilom eltrombopaga.

Kliničnih študij, ki bi primerjale eltrombopag z drugimi možnostmi zdravljenja (npr. splenektomijo), niso izvedli. Pred začetkom zdravljenja je treba pretehtati dolgoročno varnost zdravljenja z eltrombopagom.

Pediatrična populacija (v starosti od 1 leta do 17 let)

Varnost in učinkovitost eltrombopaga pri pediatričnih bolnikih so raziskovali v dveh študijah.

Študija TRA115450 (PETIT2):

Primarni cilj študije je bil ohranjen odziv, opredeljen kot delež bolnikov, ki so dosegli število trombocitov $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ v najmanj 6 od 8 tednov (brez uporabe rešilnega zdravljenja) v času od 5. do 12. tedna v obdobju dvojno slepega randomiziranega zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli eltrombopag, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Vključeni so bili bolniki, ki so imeli diagnozo kronične ITP že najmanj eno leto in pri katerih ni prišlo do odziva na predhodno zdravljenje oziroma se je bolezen ponovila po predhodnem zdravljenju z najmanj enim od zdravil za ITP ali pa bolniki iz zdravstvenih razlogov niso smeli nadaljevati zdravljenja z drugim zdravilom za ITP, njihovo število trombocitov pa je bilo $< 30\,000/\mu\text{l}$. Dvaindevetdeset bolnikov so v treh starostnih skupinah randomizirali (v razmerju 2:1) na jemanje eltrombopaga ($n = 63$) ali na jemanje placeba ($n = 29$). Odmerek eltrombopaga so lahko prilagajali glede na število trombocitov pri posameznem bolniku.

Skupno je primarni cilj študije dosegel statistično značilno večji delež bolnikov z eltrombopagom (40 %) v primerjavi z bolniki s placebom (3 %) (razmerje obetov: 18,0 [95-% IZ: 2,3, 140,9] $p < 0,001$), in sicer je bilo približno enako v vseh treh starostnih skupinah (preglednica 10).

Preglednica 10 Stopnje ohranjenega trombocitnega odziva po starostnih skupinah pri pediatričnih bolnikih s kronično ITP

	eltrombopag n/N (%) [95-% IZ]	placebo n/N (%) [95-% IZ]
skupina 1 (12 do 17 let)	9/23 (39 %) [20 %, 61 %]	1/10 (10 %) [0 %, 45 %]
skupina 2 (6 do 11 let)	11/26 (42 %) [23 %, 63 %]	0/13 (0 %) [N/A]
skupina 3 (1 do 5 let)	5/14 (36 %) [13 %, 65 %]	0/6 (0 %) [N/A]

V obdobju randomiziranega zdravljenja je rešilno zdravljenje potrebovalo statistično značilno manj bolnikov z eltrombopagom v primerjavi z bolniki s placebom (19 % [12/63] v primerjavi s 24 % [7/29], $p = 0,032$).

Ob izhodišču je pojav katerekoli krvavitve (stopnje 1-4 po SZO) navajalo 71 % bolnikov iz skupine z eltrombopagom in 69 % bolnikov iz skupine s placebom. Po 12 tednih se je med bolniki z eltrombopagom delež tistih, ki so navajali pojav katerekoli krvavitve, zmanjšal na polovico izhodiščne vrednosti (36 %). Za primerjavo, po 12 tednih je pojav katerekoli krvavitve navajalo 55 % bolnikov s placebom.

V študiji sta bila znižanje ali prekinitev izhodiščnega odmerjanja zdravil za ITP bolnikom dovoljena samo v fazi odprtega zdravljenja in 53 % (8/15) bolnikov je uspelo znižati ($n = 1$) oziroma prekiniti ($n = 7$) izhodiščno zdravljenje ITP, večinoma zdravljenje s kortikosteroidi, ne da bi potrebovali rešilno zdravljenje.

Študija TRA108062 (PETIT):

Primarni cilj opazovanja je bil delež bolnikov, ki so med 1. in 6. tednom obdobja randomiziranega zdravljenja najmanj enkrat dosegli število trombocitov $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Vključeni so bili bolniki, ki so imeli diagnozo ITP že najmanj 6 mesecev in pri katerih ni prišlo do odziva na predhodno zdravljenje ali se je bolezen ponovila po predhodnem zdravljenju z najmanj enim od zdravil za ITP, njihovo število trombocitov pa je bilo $< 30\,000/\mu\text{l}$ ($n = 67$). Za obdobje randomiziranega zdravljenja v študiji so bolnike v treh starostnih skupinah randomizirali (v razmerju 2:1) na jemanje eltrombopaga ($n = 45$) ali na jemanje placeba ($n = 22$). Odmerek eltrombopaga so lahko prilagajali glede na število trombocitov pri posameznem bolniku.

Skupno je primarni cilj opazovanja dosegel statistično značilno večji delež bolnikov z eltrombopagom (62 %) v primerjavi z bolniki s placebom (32 %) (razmerje obetov: 4,3 [95-% IZ: 1,4, 13,3] $p = 0,011$).

Ohranjanje odziva so opazali pri 50 % tistih bolnikov, pri katerih je do odziva prišlo, in sicer v študiji PETIT 2 v 20 od 24 tednov in v študiji PETIT v 15 od 24 tednov.

Študije trombocitopenije povezane s kroničnim hepatitisom C

Učinkovitost in varnost eltrombopaga za zdravljenje trombocitopenije pri bolnikih z okužbo HCV so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Pri ENABLE 1 so uporabili peginterferon alfa-2a in ribavirin za protivirusno zdravljenje in pri ENABLE 2 so uporabili peginterferon alfa-2b in ribavirin. Bolniki niso prejeli direktno delujočega protivirusnega zdravila. V obeh študijah so bili bolniki s številom trombocitov $< 75\,000/\mu\text{l}$ vključeni in stratificirani glede na število trombocitov ($< 50\,000/\mu\text{l}$ in $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ do $< 75\,000/\mu\text{l}$), presejalna vrednost HCV RNA ($< 800\,000\text{ IU/ml}$ in $\geq 800\,000\text{ IU/ml}$), in HCV genotip (genotip 2/3, in genotip 1/4/6).

Značilnosti bolezni v izhodišču so bile podobne v obeh študijah in skladne s populacijo HCV bolnikov s kompenzirano cirozo. Večina bolnikov je bila HCV genotip 1 (64 %) in je imela premositveno fibrozo/cirozo. 31 % bolnikov je bilo že predhodno zdravljenih za HCV, primarno s pegiliranim interferonom in ribavirinom. Mediana izhodiščna vrednost števila trombocitov je bila $59\,500/\mu\text{l}$ pri obeh zdravljenih skupinah: 0,8 % izbranih bolnikov je imelo število trombocitov $< 20\,000/\mu\text{l}$, 28 % jih je imelo $< 50\,000/\mu\text{l}$ in 72 % $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.

Študije so bile izvedene v dveh fazah – faza brez protivirusnega zdravljenja in faza protivirusnega zdravljenja. V prvi fazi brez protivirusnega zdravljenja so bolniki odprto prejeli eltrombopag za povečanje števila trombocitov do $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ pri ENABLE 1 in do $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ pri ENABLE 2. Mediana časovna vrednost, da je bilo doseženo ciljno število trombocitov $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) ali $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2), je bila dva tedna.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil v obeh študijah trajnega virološkega odziva (SVR), ki je definiran kot odstotek bolnikov, kjer več ni možno določiti HCV-RNA pri 24 tednih po zaključku planiranega obdobja zdravljenja.

Pri obeh HCV študijah je bil delež bolnikov zdravljenih z eltrombopagom (n = 201, 21 %), ki so dosegli SVR, pomembno večje v primerjavi s tistimi zdravljenimi s placebo (n = 65, 13 %) (glejte preglednico 11). Pri deležu bolnikov, ki so dosegli SVR je bilo izboljšanje konsistentno v vseh podskupinah randomizirane skupine bolnikov (število trombocitov v izhodišču (< 50 000 v primerjavi z > 50 000), virusna obremenitev (< 800 000 IU/ml v primerjavi z ≥ 800 000 IU/ml) in genotip (2/3 v primerjavi z 1/4/6)).

Preglednica 11 Virološki odziv pri bolnikih s HCV pri ENABLE 1 in ENABLE 2

	Celokupni podatki		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Bolniki, ki so dosegli ciljno število trombocitov in začeli s protivirusnim zdravljenjem ^c	1439/1520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Celokupno število bolnikov, ki so vstopili v fazo protivirusnega zdravljenja	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
	% bolnikov, ki so dosegli virološki odziv					
Celoten SVR ^d	21	13	23	14	19	13
HCV RNA Genotip						
Genotip 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotip 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
Vrednost albuminov ^f						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
Ocena po MELD ^f						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				
^a	prejemanje eltrombopaga sočasno s peginterferonom alfa-2a (180 µg enkrat na teden 48 tednov za genotip 1/4/6; 24 tednov za genotip 2/3) in ribavirinom (peroralno 800 do 1200 mg na dan v dveh razdeljenih odmerkih)					
^b	prejemanje eltrombopaga sočasno s peginterferonom alfa-2b (1,5 µg/kg enkrat na teden 48 tednov za genotip 1/4/6; 24 tednov za genotip 2/3) in ribavirinom (peroralno 800 do 1400 mg na dan v dveh razdeljenih odmerkih)					
^c	ciljno število trombocitov je bilo ≥ 90 000/µl za ENABLE 1 in ≥ 100 000/µl za ENABLE 2. Pri ENABLE 1 je bilo 1682 bolnikov randomiziranih v fazo protivirusnega zdravljenja; vendar sta 2 bolnika odstopila pred začetkom protivirusnega zdravljenja					
^d	vrednost <i>p</i> < 0,05 za eltrombopag glede na placebo					
^e	64 % bolnikov, ki so sodelovali v ENABLE 1 in ENABLE 2, so bili genotip 1					
^f	naknadne analize					

Drugi sekundarni rezultati študij so vključevali naslednje: pomembno manjše število bolnikov zdravljenih z eltrombopagom je predčasno končalo protivirusno zdravljenje glede na placebo (45 % v primerjavi s 60 %, p < 0,0001). Večji delež bolnikov, ki so prejeli eltrombopag, ni potrebovalo zmanjšanja odmerka protivirusnega zdravila glede na placebo (45 % v primerjavi s 27 %). Zdravljenje z eltrombopagom je zakasnilo in znižalo število zmanjšanj odmerkov peginterferona.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z eltrombopagom za vse podskupine pediatrične populacije s sekundarno trombocitopenijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Huda aplastična anemija

Eltrombopag so proučevali v odprti študiji z eno samo skupino bolnikov, ki je potekala v enem študijskem centru. V študijo je bilo vključenih 43 bolnikov s hudo aplastično anemijo in neodzivno trombocitopenijo, ki so predhodno prejeli najmanj eno imunosupresivno zdravilo, število trombocitov pa so imeli $\leq 30\,000/\mu\text{l}$.

Pri večini bolnikov, to je pri 33 (77 %), so ocenili, da gre za "primarno neodzivno bolezen", ki je opredeljena s tem, da pri bolniku predhodno še pri nobeni od linij krvnih celic ni prišlo do zadostnega odziva na imunosupresivno zdravljenje. Pri preostalih 10 bolnikih pri predhodnih zdravljenjih ni prišlo do zadostnega odziva glede povečanja števila trombocitov. Vseh 10 bolnikov je predhodno prejelo najmanj 2 režima imunosupresivnega zdravljenja, 50 % pa jih je predhodno prejelo najmanj 3 režime imunosupresivnega zdravljenja. V študijo niso smeli biti vključeni bolniki z diagnozo Fanconijeve anemije, bolniki z okužbo, ki ni bila odzivna na ustrezno zdravljenje, in tisti, pri katerih je klon celic PNH presegal 50 % števila nevtrofilcev.

Ob izhodišču je mediano število trombocitov znašalo $20\,000/\mu\text{l}$, vrednost hemoglobina je bila 8,4 g/dl, absolutno število nevtrofilcev je bilo $0,58 \times 10^9/\text{l}$, absolutno število retikulocitov pa $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Šestinosedeset odstotkov bolnikov je bilo odvisnih od transfuzij eritrocitov, 91 % pa jih je bilo odvisnih od transfuzij trombocitov. Večina bolnikov (84 %) je predhodno prejela že najmanj 2 imunosupresivni zdravili. Trije bolniki so imeli ob izhodišču prisotne citogenetske nepravilnosti.

Primarni opazovani dogodek je bil hematološki odziv, ki so ga ocenjevali po 12 tednih zdravljenja z eltrombopagom. Hematološki odziv je bil opredeljen z doseganjem najmanj enega od naslednjih kriterijev: 1) povečanje števila trombocitov za $20\,000/\mu\text{l}$ od izhodiščne vrednosti ali stabilno število trombocitov ob neodvisnosti od transfuzij najmanj 8 tednov; 2) zvišanje vrednosti hemoglobina za $> 1,5$ g/dl ali zmanjšana potreba po transfuzijah eritrocitov za najmanj 4 enote v obdobju 8 zaporednih tednov; 3) povečanje absolutnega števila nevtrofilcev za 100 % ali povečanje absolutnega števila nevtrofilcev na $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Stopnja hematološkega odziva je bila 40 % (17/43 bolnikov; 95-% IZ: 25, 56). Pri večini bolnikov je prišlo v 12. tednu zdravljenja do odziva pri eni liniji krvnih celic (13/17, 76 %), medtem ko je pri 3 bolnikih prišlo do odziva pri dveh linijah in pri 1 bolniku pri treh linijah krvnih celic. Če pri bolnikih po 16 tednih niso opazili hematološkega odziva ali neodvisnosti od transfuzij, so jim zdravljenje z eltrombopagom ukinili. Bolniki z odzivom pa so zdravljenje nadaljevali v obdobju podaljšanja študije. V obdobju podaljšanja študije je nadaljevalo z zdravljenjem 14 bolnikov. Pri devetih izmed teh bolnikov je prišlo do odziva pri več linijah krvnih celic; štirje od devetih so nadaljevali z zdravljenjem, pet pa jih je s postopnim zmanjševanjem odmerka z zdravljenjem prenehalo, pri čemer se je odziv ohranil (mediano spremljanje: 20,6 meseca, v razponu od 5,7 do 22,5 meseca). Preostalih 5 bolnikov je z zdravljenjem prenehalo in sicer trije zaradi ponovitve bolezni, odkrite na kontrolnem pregledu v 3. mesecu zdravljenja.

V času zdravljenja z eltrombopagom je 59 % (23/39) bolnikov doseglo neodvisnost od transfuzij trombocitov (28 dni brez transfuzij trombocitov), 27 % (10/37) bolnikov pa je doseglo neodvisnost od transfuzij eritrocitov (56 dni brez transfuzij eritrocitov). Najdaljše obdobje brez transfuzije trombocitov pri bolnikih, ki se niso odzvali na zdravljenje, je bilo 27 dni (mediana). Najdaljše obdobje brez transfuzije trombocitov pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, je bilo 287 dni (mediana). Najdaljše obdobje brez transfuzije eritrocitov pri bolnikih, ki se niso odzvali na zdravljenje, je bilo 29 dni (mediana) in najdaljše obdobje brez transfuzije eritrocitov pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, je bilo 266 dni (mediana).

Pri več kot 50 % odzivnih bolnikov, ki so bili ob izhodišču odvisni od transfuzij, je prišlo do več kot 80-% zmanjšanja potrebe po transfuzijah tako trombocitov kot eritrocitov v primerjavi z izhodiščnim stanjem.

Preliminarni rezultati potekajoče podporne študije (študija ELT116826), ki je nerandomizirana odprta študija faze II z eno skupino bolnikov z neodzivno hudo aplastično anemijo, so skladni z navedenimi. Podatki so omejeni na 21 od načrtovanih 60 bolnikov s hematološkim odzivom, o katerem poročajo pri 52 % bolnikov v 6. mesecu zdravljenja. O odzivu pri več linijah krvnih celic so poročali pri 45 % bolnikov.

Pediatrična populacija

Učinkovitost eltrombopaga pri peroralni uporabi pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 17 let, z neodzivno ali ponovljeno hudo aplastično anemijo (kohorta A; n=14) ali s hudo aplastično anemijo brez predhodnega zdravljenja (kohorta B; n=37) ocenjujejo v odprti nekontrolirani študiji s stopnjevanjem odmerka pri posameznem bolniku (*intra-patient dose escalation*), ki še poteka (skupno N=51) (študija CETB115E2201) (glejte tudi poglavje 4.2). Kohorta A je obsegala 14 bolnikov z neodzivno (6 bolnikov) ali ponovljeno hudo aplastično anemijo (8 bolnikov). Teh 14 bolnikov je prejelo enega od naslednjih dveh režimov zdravljenja: 1) eltrombopag in konjski antitimocitni globulin (hATG - horse anti-thymocyte globulin)/ciklosporin A (CsA) ali 2) eltrombopag in ciklosporin A. V kohorti B je bilo 37 bolnikov, ki predhodno še niso prejeli imunosupresivnega zdravljenja, v študiji pa so poleg eltrombopaga prejeli še hATG in ciklosporin A. Zdravljenju, ki je trajalo 26 tednov, je sledilo 52-tedensko obdobje spremljanja.

Začetni odmerek eltrombopaga je bil 25 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki so bili stari od 1 leta do manj kot 6 let, oziroma 50 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki so bili stari od 6 do manj kot 18 let, in sicer ne glede na etnično pripadnost. Stopnjevanje odmerka pri posameznem bolniku je bilo dovoljeno vsaka 2 tedna, dokler bolnik ni dosegel prve od naslednjih dveh možnosti: ciljnega števila trombocitov ali najvišjega odobrenega odmerka (150 mg).

Primarni cilj študije je bil opredeliti farmakokinetiko eltrombopaga pri individualno največjem odmerku v stanju dinamičnega ravnovesja (glejte poglavje 5.2). Sekundarni cilji za oceno učinkovitosti so bili oceniti stopnjo celokupnega odziva (ORR - overall response rate) in stopnjo trombocitnega odziva (PRR - platelet response rate) ter ovrednotiti neodvisnost od transfuzij trombocitov in eritrocitov.

Stopnja celokupnega odziva (ORR) je bila opredeljena kot delež bolnikov, ki so dosegli bodisi popolni (CR - complete response) ali delni odziv (PR - partial response). Popolni odziv je bil opredeljen z doseganjem kriterija neodvisnosti od transfuzij trombocitov in eritrocitov, z vrednostjo hemoglobina v okviru normalnih na starost prilagojenih vrednosti, s številom trombocitov $> 100 \times 10^9/l$ in absolutnim številom nevtrofilcev $> 1,5 \times 10^9/l$. Delni odziv (PR) je bil opredeljen z doseganjem najmanj dveh od naslednjih kriterijev: absolutnega števila retikulocitov $> 30 \times 10^9/l$, števila trombocitov $> 30 \times 10^9/l$, povečanja absolutnega števila nevtrofilcev za $> 0,5 \times 10^9/l$ od izhodiščne vrednosti ter neodvisnosti od transfuzij najmanj 28 dni, ko gre za transfuzije trombocitov, in 56 dni, ko gre za transfuzije eritrocitov. Tudi stopnja trombocitnega odziva (PRR) je bila opredeljena kot delež bolnikov, ki so dosegli bodisi popolni (CR) ali delni odziv (PR). Popolni odziv je bil opredeljen z doseganjem kriterija števila trombocitov $> 100 \times 10^9/l$. Delni odziv je bil opredeljen z doseganjem kriterija števila trombocitov $> 30 \times 10^9/l$.

Mediana starost celotne študijske populacije je bila 10 let (od 2 do 17 let), 54,9 % bolnikov je bilo moškega spola in 58,8 % bolnikov je bilo belcev. Mediani indeks telesne mase (ITM) je bil $17,9 \text{ kg/m}^2$. 12 bolnikov je bilo starih manj kot 6 let in 39 bolnikov je bilo starih od 6 do manj kot 18 let.

Stopnja celokupnega odziva (ORR) pri vseh bolnikih skupaj je bila v 12. tednu 19,6 %, v 26. tednu 52,9 %, v 52. tednu 45,1 % in v 78. tednu 45,1 %. Na splošno je bila stopnja celokupnega odziva (ORR) v kohorti A višja kot v kohorti B (npr. v 26. tednu 71,4 % v primerjavi s 45,9 %). Stopnja trombocitnega odziva (PRR) je bila v 12. tednu 47,1 %, v 26. tednu 56,9 %, v 52. tednu 51,0 % in v 78. tednu 49,0 %.

Osemindvajset (7 bolnikov v kohorti A in 21 bolnikov v kohorti B) od 42 bolnikov, ki so bili ob izhodišču odvisni od transfuzij eritrocitov, je doseglo neodvisnost od transfuzij za najmanj 56 dni v

času študije. Do presečnega datuma (22. aprila 2022) je bilo pri 34 bolnikih mediano najdaljše obdobje brez transfuzije eritrocitov 264 dni (od 58 do 1074 dni), v kohorti A 321 dni (od 185 do 860 dni), v kohorti B pa 259 dni (od 58 do 1074 dni). Triintriideset (8 bolnikov v kohorti A in 25 bolnikov v kohorti B) od 43 bolnikov, ki so bili ob izhodišču odvisni od transfuzij trombocitov, je doseglo neodvisnost od transfuzij za najmanj 28 dni v času študije. Do presečnega datuma je bilo pri 40 bolnikih mediano najdaljše obdobje brez transfuzije trombocitov 263 dni (od 34 do 1067 dni), v kohorti A 268 dni (od 36 do 860 dni), v kohorti B pa 250 dni (od 34 do 1067 dni).

Rezultati glede varnosti so se ujemali z že znanim varnostnim profilom eltrombopaga (glejte poglavje 4.8).

Rezultati učinkovitosti ne zadoščajo, da bi lahko sklepali o učinkovitosti eltrombopaga pri pediatričnih bolnikih s hudo aplastično anemijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika

Podatki o koncentraciji eltrombopaga v plazmi v odvisnosti od časa, ki so bili pridobljeni pri 88 bolnikih z ITP v študijah TRA100773A in TRA100773B, so bili združeni s podatki analize populacijske farmakokinetike pri 111 zdravih odraslih oseb. Ocenjene plazemske vrednosti $AUC_{(0-\tau)}$ in C_{max} eltrombopaga pri bolnikih z ITP so predstavljene v preglednici 12.

Preglednica 12 Geometrijski srednji (95-% IZ) farmakokinetični parametri eltrombopaga v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih bolnikih z ITP

Odmerek eltrombopaga enkrat na dan	N	$AUC_{(0-\tau)}^a$, $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	C_{max}^a , $\mu\text{g}/\text{ml}$
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0; 14,5)
^a vrednosti $AUC_{(0-\tau)}$ in C_{max} na osnovi naknadne ocene populacijske farmakokinetike			

Zbrani podatki koncentracija-čas plazemskega eltrombopaga pri 590 bolnikih s HCV, vključenih v študiji faze III TPL103922/ENABLE 1 in TPL108390/ENABLE 2, so bili združeni s podatki bolnikov s HCV, ki so bili vključeni v študijo faze II PL102357, in zdravih odraslih oseb iz populacijske farmakokinetične analize. Ocene C_{max} in $AUC_{(0-\tau)}$ plazemskega eltrombopaga za odrasle bolnike s HCV, vključene v študiji faze III, so predstavljene za vsak odmerek v preglednici 13.

Preglednica 13 Geometrijski srednji (95-% IZ) farmakokinetični parametri eltrombopaga v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s kroničnim HCV

Odmerek eltrombopaga (enkrat na dan)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97; 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96; 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26; 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81; 21,91)
$AUC_{(0-\tau)}$ in C_{max} na osnovi naknadnih ocen populacijske farmakokinetike pri največjem odmerku pri podatkih za vsakega bolnika			

Absorpcija in biološka uporabnost

Pri peroralni uporabi se največje koncentracije pojavijo v 2 do 6 urah po začetku absorpcije eltrombopaga. Pri uporabi eltrombopaga skupaj z antacidi in drugimi izdelki, ki vsebujejo polivalentne katione, kot so živila mlečnega izvora in mineralna prehranska dopolnila, se izpostavljenost eltrombopagu pomembno zmanjša (glejte poglavje 4.2). V študiji relativne biološke uporabnosti pri odraslih je bila pri uporabi praška za peroralno suspenzijo $AUC_{(0-\infty)}$ v plazmi za 22 % višja kot pri uporabi filmsko obloženih tablet. Absolutna biološka uporabnost eltrombopaga po peroralni uporabi pri ljudeh ni bila ovrednotena. Na osnovi izločanja z urinom in presnovkov, ki se izločijo z blatom ocenjujejo, da je absorpcija z zdravilom povezanega materiala po peroralni uporabi enkratnega 75 mg odmerka raztopine eltrombopaga vsaj 52-odstotna.

Porazdelitev

Eltrombopag se v obsežni meri veže na humane plazemske proteine (> 99,9 %), predvsem na albumin. Eltrombopag je substrat za BCRP, ni pa substrat za P-glikoprotein ali OATP1B1.

Biotransformacija

Presnova eltrombopaga v glavnem poteka preko razcepitve, oksidacije in konjugacije z glukuronsko kislino, glutationom ali cisteinom. V študiji z radiokativnim izotopom označeno učinkovino pri ljudeh je eltrombopag predstavljal približno 64 % vrednosti $AUC_{0-\infty}$ radioaktivnega izotopa ogljika v plazmi. Odkrili so tudi manj pomembne presnovke zaradi glukuronidacije in oksidacije. *In vitro* študije kažejo, da sta za oksidativno presnovo eltrombopaga odgovorna CYP1A2 in CYP2C8. Encima uridin difosfat-glukuronil transferaze UGT1A1 in UGT1A3 sta odgovorna za glukuronidacijo, za razcepitev pa verjetno bakterije v spodnjih delih prebavil.

Izločanje

Po absorpciji se eltrombopag obširno presnavlja. Eltrombopag se pretežno izloča z blatom (59 %), 31 % odmerka je prisotnega v urinu v obliki presnovkov. Nespremenjene izvirne učinkovine (eltrombopaga) v urinu niso odkrili. Z blatom se v nespremenjeni obliki izloči približno 20 % odmerka eltrombopaga. Plazemski razpolovni čas izločanja eltrombopaga znaša približno 21-32 ur.

Farmakokinetične interakcije

Na osnovi podatkov študije z radioaktivnim izotopom označenega eltrombopaga pri ljudeh je glukuronidacija manj pomembna za presnovo eltrombopaga. Študije s humanimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da sta za glukuronidacijo eltrombopaga odgovorna encima UGT1A1 in UGT1A3. *In vitro* je eltrombopag zaviral številne UGT encime. Zaradi omejenega sodelovanja posameznih encimov UGT pri glukuronidaciji eltrombopaga, klinično pomembne interakcije z zdravili zaradi glukuronidacije niso pričakovane.

Oksidativni presnovi lahko podleže približno 21 % odmerka eltrombopaga. Študije s humanimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da sta za oksidacijo eltrombopaga odgovorna encima CYP1A2 in CYP2C8. Na osnovi *in vitro* ter *in vivo* podatkov eltrombopag ne zavira in ne inducira encimov CYP (glejte poglavje 4.5).

In vitro študije kažejo, da je eltrombopag zaviralec prenašalca OATP1B1 in zaviralec prenašalca BCRP. Eltrombopag je v klinični študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zvišal izpostavljenost rosuvastatinu, ki je substrat za OATP1B1 in BCRP (glejte poglavje 4.5). V kliničnih študijah z eltrombopagom je bilo priporočeno, da se odmerek statinov zmanjša za 50 %.

Eltrombopag tvori kelate s polivalentnimi kationi, kot so železo, kalcij, magnezij, aluminij, selen in cink (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

In vitro študije so pokazale, da eltrombopag ni substrat za organski anionski prenašalni polipeptid OATP1B1, ampak je zaviralec tega prenašalca (z inhibitorno koncentracijo IC_{50} 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]). *In vitro* študije so tudi pokazale, da je eltrombopag substrat in zaviralec proteina odpornosti za raka dojke BCRP (z inhibitorno koncentracijo IC_{50} 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Farmakokinetiko eltrombopaga so raziskovali pri odraslih bolnikih z okvaro ledvic. Pri uporabi enkratnega 50-miligramskega odmerka eltrombopaga je bila pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic vrednost $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za od 32 % do 36 % manjša kot pri zdravih prostovoljcih, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa za 60 % manjša kot pri zdravih prostovoljcih. Opazili so znatno variabilnost in pomembno prekrivanje pri izpostavljenosti zdravilu med bolniki z okvaro ledvic in zdravimi prostovoljci. Koncentracij nevezanega (aktivnega) eltrombopaga, učinkovine, ki se v veliki meri veže na proteine, niso ovrednotili. Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic je treba eltrombopag uporabljati previdno in zdravljenje skrbno nadzirati, na primer s preiskavami vrednosti serumskega kreatinina in/ali z analizami urina (glejte poglavje 4.2). Učinkovitost in varnost eltrombopaga pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic in okvaro jeter nista bili ugotovljeni.

Okvara jeter

Farmakokinetiko eltrombopaga so raziskovali pri odraslih bolnikih z okvaro jeter. Pri uporabi enkratnega 50 mg odmerka eltrombopaga je bila pri bolnikih z blago okvaro jeter vrednost $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 41 % višja kot pri zdravih prostovoljcih, pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter pa za od 80 % do 93 % višja kot pri zdravih prostovoljcih. Opazili so znatno variabilnost in pomembno prekrivanje pri izpostavljenosti zdravilu med bolniki z okvaro jeter in zdravimi prostovoljci. Koncentracij nevezanega (aktivnega) eltrombopaga, učinkovine, ki se v veliki meri veže na proteine, niso ovrednotili. Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko eltrombopaga po večkratni uporabi je bil ovrednoten z analizo populacijske farmakokinetike pri 28 zdravih odraslih oseb in 714 bolnikih z okvaro jeter (673 bolnikov s HCV in 41 bolnikov s kronično boleznijo jeter druge etiologije). Od 714 bolnikov jih je bilo 642 z blago okvaro jeter, 67 z zmerno okvaro jeter in 2 s hudo okvaro jeter. V primerjavi z zdravimi prostovoljci so imeli bolniki z blago okvaro jeter za približno 111 % (95-% IZ: 45 % do 283 %) višje vrednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga v plazmi in bolniki z zmerno okvaro jeter pa približno 183 % (95-% IZ: 90 % do 459 %).

Pri bolnikih z ITP, ki imajo okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u ≥ 5) se eltrombopag tako ne sme uporabljati, razen če pričakovana korist zdravljenja prevlada nad znanim tveganjem za pojav tromboze portalne vene (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s HCV je potrebno zdravljenje z eltrombopagom začeti pri odmerku 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Rasa

Vpliv vzhodnoazijskega porekla na farmakokinetiko eltrombopaga je bil ovrednoten z analizo populacijske farmakokinetike pri 111 zdravih odraslih oseb (31 oseb vzhodnoazijskega porekla) in 88 bolnikih z ITP (18 bolnikov vzhodnoazijskega porekla). Na osnovi ocen iz analize populacijske farmakokinetike, so bile vrednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga v plazmi pri bolnikih z ITP vzhodnoazijskega porekla približno za 49 % višje kot pri bolnikih, ki niso bili vzhodnoazijskega porekla. Ti bolniki so bili predvsem bele rase (glejte poglavje 4.2).

Vpliv vzhodnoazijskega/jugovzhodnoazijskega porekla na farmakokinetiko eltrombopaga je bil ovrednoten z analizo populacijske farmakokinetike pri 635 bolnikih s HCV (145 vzhodnoazijskega porekla in 69 jugovzhodnoazijskega porekla). Na osnovi ocen iz analize populacijske farmakokinetike, so bile pri bolnikih vzhodnoazijskega/jugovzhodnoazijskega porekla vrednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga v plazmi za 55 % višje kot pri bolnikih drugih ras, ki so bili predvsem bele rase (glejte poglavje 4.2).

Spol

Vpliv spola na farmakokinetiko eltrombopaga je bil ovrednoten z analizo populacijske farmakokinetike pri 111 zdravih odraslih oseb (14 oseb ženskega spola) in 88 bolnikih z ITP (57 bolnic). Na osnovi ocen iz analize populacijske farmakokinetike, so bile vrednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga v plazmi pri bolnicah z ITP za približno 23 % višje kot pri bolnikih moškega spola, brez prilagoditve glede na razlike v telesni masi.

Vpliv spola na farmakokinetiko eltrombopaga je bil ovrednoten z analizo populacijske farmakokinetike pri 635 bolnikih s HCV (260 oseb ženskega spola). Na osnovi ocene modela, so bile vrednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga v plazmi pri bolnicah s HCV za približno 41 % višje kot pri bolnikih moškega spola.

Starost

Vpliv starosti na farmakokinetiko eltrombopaga je bil ovrednoten z analizo populacijske farmakokinetike pri 28 zdravih oseb, 673 bolnikih s HCV in 41 bolnikih s kronično boleznijo jeter druge etiologije, v starosti od 19 do 74 let. Farmakokinetičnih podatkov o uporabi eltrombopaga pri bolnikih starih 75 let in več, ni na voljo. Na osnovi ocene modela, so bile vrednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga v plazmi za 41 % višje pri starejših bolnikih (≥ 65 let) kot pri mlajših bolnikih (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija (v starosti od 1 leta do 17 let)

Farmakokinetiko eltrombopaga so ovrednotili v dveh študijah (TRA108062/PETIT in TRA115450/PETIT-2) pri 168 pediatričnih bolnikih z ITP, ki so zdravilo prejeli enkrat na dan. Navidezni očistek eltrombopaga iz plazme (CL/F) po peroralnem odmerjanju se je povečeval z večjo telesno maso bolnikov. Vpliv rase in spola na ocenjen navidezni očistek eltrombopaga iz plazme je pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih bolnikih. Pri pediatričnih bolnikih vzhodnoazijskega/jugovzhodnoazijskega porekla so bile vrednosti $AUC_{(0-\tau)}$ v plazmi za približno 43 % višje kot pri bolnikih, ki niso bili azijskega porekla. Pri bolnicah z ITP so bile vrednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga v plazmi za približno 25 % višje kot pri bolnikih.

Farmakokinetični parametri eltrombopaga pri pediatričnih bolnikih z ITP so prikazani v preglednici 14.

Preglednica 14 Geometrično povprečje (95-% IZ) farmakokinetičnih parametrov eltrombopaga v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja pri pediatričnih bolnikih z ITP (pri režimu odmerjanja 50 mg enkrat na dan)

starost	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g.h/ml}$)
12 do 17 let (n = 62)	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6 do 11 let (n = 68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1 do 5 let (n = 38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)
Podatki so podani kot vrednosti geometričnih povprečij (95-% IZ). Podatki za $AUC_{(0-\tau)}$ in C_{max} izhajajo iz naknadnega ocenjevanja farmakokinetičnih parametrov v populaciji.		

V preglednici 15 so prikazani farmakokinetični podatki za eltrombopag v plazmi iz vzorcev, odvzetih v stanju dinamičnega ravnovesja pri individualno največjem odmerku pri 38 pediatričnih bolnikih, vključenih v študijo CETB115E2201, ki so imeli hudo aplastično anemijo in so prejeli prvolinijsko zdravljenje (kohorta B) ali drugolinijsko zdravljenje (kohorta A); navedeni so podatki po prilagajanju na prejemanje običajnega odmerka 50 mg. Pri bolnikih, ki so bili stari od 2 do manj kot 6 let, je bil na

splošno očistek eltrombopaga nižji, izpostavljenost eltrombopagu v plazmi pa večja kot pri bolnikih, ki so bili stari od 6 do manj kot 18 let.

Preglednica 15 Farmakokinetični parametri eltrombopaga v stanju dinamičnega ravnovesja v študiji CETB115E2201, prilagojeni na odmerke 50 mg, v času prejemanja individualno največjega odmerka (12. teden ali kasneje) po kohortah in starostnih skupinah

Zdravljenje	Starostna skupina	Statistična mera	AUC _(0-τ) (µg.h/ml)	C _{max} (µg/ml)
kohorta A (N = 11)	2 do < 6 let	n	1	1
		geo-povprečje*	272	16,1
		geo-KV% [†]		
	6 do < 18 let	n	5	7
		geo-povprečje*	306	14,5
		geo-KV% [†]	63,8	58,2
kohorta B (N = 27)	2 do < 6 let	n	6	8
		geo-povprečje*	502	27,1
		geo-KV% [†]	65,6	40,6
	6 do < 18 let	n	10	15
		geo-povprečje*	275	15,6
		geo-KV% [†]	52,6	47,2
vsi bolniki (N = 38)	2 do < 6 let	n	7	9
		geo-povprečje*	460	25,6
		geo-KV% [†]	64,9	42,2
	6 do < 18 let	n	15	22
		geo-povprečje*	285	15,2
		geo-KV% [†]	54,2	49,5
kohorta A: eltrombopag so bolniki prejemali kot drugolinjsko zdravljenje; kohorta B: eltrombopag so bolniki prejemali kot prvolinjsko zdravljenje				
* geometrično povprečje				
[†] koeficient variabilnosti geometričnega povprečja (izražen v %)				

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakološka varnost in toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Zaradi unikatne specifičnosti TPO receptorjev eltrombopag ne stimulira produkcije trombocitov pri miših, podganah ali psih. Podatki, pridobljeni pri teh živalih, tako niso popoln model možnih neželenih učinkov, povezanih s farmakologijo eltrombopaga pri ljudeh, vključno s študijami vplivov na sposobnost razmnoževanja in kancerogenih učinkov.

Pri glodavcih je bila odkrita z zdravljenjem povezana katarakta. Pojav katarakte je bil odvisen od odmerka in časa zdravljenja. Pri izpostavljenosti, ki je na osnovi vrednosti AUC ustrezala ≥ 6 -kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri odraslih bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in 3-kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri odraslih bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan, se je katarakta pri miših pojavila po 6 tednih zdravljenja, pri podganah pa po 28 tednih zdravljenja. Pri izpostavljenosti, ki je na osnovi vrednosti AUC ustrezala ≥ 4 -kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in 2-kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan, se je katarakta pri miših pojavila po 13 tednih zdravljenja, pri podganah pa po 39 tednih zdravljenja. Pri mladih podganah pred odstavitvijo (kar približno ustreza človeku v starosti dveh let ob koncu obdobja odmerjanja) so pri odmerkih, ki jih živali niso prenašale, odmerjali pa so jim jih od 4. do 32. dne, opazili motnjave v očeh (histološkega pregleda niso opravili), in sicer pri odmerkih, ki so bili glede na AUC 9-krat višji od največje klinične izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih z ITP pri odmerjanju 75 mg na dan. Pri tem pa pojavljanja katarakt niso opazili pri mladih podganah pri odmerkih, ki so jih živali prenašale, in

so glede na AUC dosegali 5-kratnik klinične izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih z ITP. Po 52 tednih zdravljenja pri odraslih psih niso poročali o pojavu katarakte pri 2-kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri odraslih ali pediatričnih bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in enaki izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan, na osnovi vrednosti AUC.

Pri študijah, ki so trajale do 14 dni, so pri miših in podganah pri izpostavljenosti, ki je bila na splošno povezana z obolevanjem in umrljivostjo, poročali o pojavu toksičnosti za ledvične tubule. O toksičnih učinkih za ledvične tubule so poročali tudi pri dvehletnih študijah kancerogenosti pri miših pri peroralni uporabi odmerkov 25, 75 in 150 mg/kg/dan. Pri uporabi manjših odmerkov so bili učinki blažji, zanje pa je bil značilen spekter regenerativnih sprememb. Pri uporabi najmanjšega odmerka je izpostavljenost na osnovi vrednosti AUC ustrezala 1,2-kratni oziroma 0,8-kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri odraslih oziroma pediatričnih bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in 0,6-kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan. Učinkov na ledvice niso opazili pri podganah po 28 tednih zdravljenja in psih po 52 tednih zdravljenja pri izpostavljenosti, ki je ustrezala 4- ali 2-kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri odraslih bolnikih z ITP in 3- ali 2-kratni izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in 2-kratni in enaki izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan na osnovi vrednosti AUC.

Pri odmerkih, ki so bili povezani z obolevanjem in umrljivostjo ali pa so jih živali slabo prenašale, so pri miših, podganah in psih poročali o degeneraciji in/ali nekrozi hepatocitov, pogosto skupaj z zvišanjem vrednosti jetrnih encimov v serumu. Učinkov na jetra niso opazili pri dolgotrajni uporabi pri podganah (28 tednov) in psih (52 tednov) pri izpostavljenosti, ki je ustrezala 4- ali 2-kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri odraslih bolnikih z ITP in 3- ali 2-kratni izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in 2-kratni ali enaki izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan na osnovi vrednosti AUC.

Pri kratkotrajnih študijah so pri odmerkih, ki so jih podgane in psi slabo prenašali (> 10-kratna oziroma 7-kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi pri odraslih oziroma pediatričnih bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in > 4-kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan, na osnovi vrednosti AUC), opazili zmanjšanje števila retikulocitov in regenerativno eritroidno hiperplazijo kostnega mozga (le pri podganah). Pomembnih učinkov na maso eritrocitov ali število retikulocitov niso opazili pri uporabi zdravila do 28 tednov pri podganah, 52 tednov pri psih in 2 leti pri miših ali podganah pri največjih odmerkih, ki so jih živali prenašale, to je izpostavljenosti, ki je ustrezala 2- do 4-kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri odraslih oziroma pediatričnih bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in ≤ 2-kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan na osnovi vrednosti AUC.

Pri 28-tedenski študiji toksičnosti je bila pri podganah pri odmerku 60 mg/kg/dan, ki ga živali niso prenašale (6-kratna oziroma 4-kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi pri odraslih oziroma pediatričnih bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in 3-kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan, na osnovi vrednosti AUC), opažena endostalna hiperostoza. Sprememb na kosteh niso ugotovili pri miših ali podganah, ki so bile vse življenje (2 leti) izpostavljene zdravilu pri izpostavljenosti, ki je ustrezala 4-kratni oziroma 2-kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri odraslih oziroma pediatričnih bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in 2-kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan na osnovi vrednosti AUC.

Kancerogenost in mutagenost

Eltrombopag pri miših pri odmerkih do 75 mg/kg/dan ali pri podganah pri odmerkih do 40 mg/kg/dan (do 4-kratna oziroma 2-kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi pri odraslih oziroma pediatričnih bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in 2-kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan, na osnovi vrednosti AUC) ni deloval

kancerogeno. Eltrombopag pri testu mutacij na bakterijah ni deloval mutageno ali klastogeno. Teh učinkov niso opazili niti pri dveh *in vivo* testih pri podganah (mikronukleusi in nenačrtna sinteza DNA pri izpostavljenosti, ki je na osnovi vrednosti C_{max} ustrezala 10-kratni oziroma 8-kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri odraslih oziroma pediatričnih bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in 7-kratni izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan). Pri *in vitro* testu na mišjem limfomu je bil eltrombopag mejno pozitiven (< 3-kratno povečanje pogostnosti mutacij). Te *in vitro* ter *in vivo* ugotovitve kažejo, da eltrombopag ne predstavlja genotoksičnega tveganja za človeka.

Reprodukтивna toksičnost

Eltrombopag pri podganah pri odmerkih do 20 mg/kg/dan (2-kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi pri odraslih ali adolescentnih (starih od 12 do 17 let) bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in enaka izpostavljenost človeka pri klinični uporabi pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan, na osnovi vrednosti AUC) ni vplival na plodnost samic, zgodnji embrionalni razvoj ali embriofetalni razvoj. Vplivov na embriofetalni razvoj niso zasledili niti pri kuncih pri odmerkih do 150 mg/kg/dan, to je pri največjem raziskovanem odmerku (0,3 do 0,5-kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi pri bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan, na osnovi vrednosti AUC). Pri študiji vplivov na plodnost samic so pri podganah pri odmerku 60 mg/kg/dan, ki je bil toksičen za matere (6-kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi pri bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in 3-kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan, na osnovi vrednosti AUC), poročali, da je bila uporaba eltrombopaga povezana z odmrtnostjo zarodkov (povečane predimplantacijske in poimplantacijske izgube), manjšo telesno maso plodov in manjšo maso gravidnega uterusa, pri študiji vplivov na embriofetalni razvoj pa so poročali o manjšem pojavu vratnih reber in manjši telesni masi plodov. Eltrombopag se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če pričakovana korist odtehta možno tveganje za zarodek (glejte poglavje 4.6). Eltrombopag pri podganah pri največjem raziskovanem odmerku, to je 40 mg/kg/dan (3-kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi pri bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in 2-kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan, na osnovi vrednosti AUC), ni vplival na plodnost samcev. Pri študijah prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah niso zasledili neželenih vplivov na brejost, porod ali dojenje F_0 samic pri odmerkih, ki niso bili toksični za matere (10 in 20 mg/kg/dan). Ravno tako niso opazili vplivov na rast, razvoj in nevro-vedenjske ali reprodukcijske funkcije potomcev (F_1). Pri podganah je bil eltrombopag prisoten v plazmi vseh F_1 mladičev celotno 22-urno obdobje jemanja vzorcev po uporabi zdravila pri F_0 materah, kar kaže, da je bila izpostavljenost podganjih mladičev eltrombopagu verjetno posledica dojenja.

Fototoksičnost

In vitro študije z eltrombopagom kažejo na možno tveganje za pojav fototoksičnosti, vendar pa pri podganah niso poročali o pojavu znakov fototoksičnosti za kožo (10-kratna oziroma 7-kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi pri odraslih oziroma pediatričnih bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in 5-kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan, na osnovi vrednosti AUC) ali oči ($\geq$ 4-kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi pri odraslih oziroma pediatričnih bolnikih z ITP pri odmerkih 75 mg/dan in 3-kratna izpostavljenost človeka pri klinični uporabi pri bolnikih s HCV pri odmerkih 100 mg/dan, na osnovi vrednosti AUC). Klinična farmakološka študija pri 36 osebah je pokazala, da se po uporabi eltrombopaga v odmerku 75 mg fotosenzitivnost ni povečala. To je bilo ovrednoteno z indeksom zakasnele fototoksičnosti. Kljub temu pa možnega tveganja za pojav fotoalergijskih reakcij ni možno izključiti, saj specifičnih predkliničnih študij ni mogoče izvesti.

Študije na živalskih mladičih

Pri mladih podganah pred odstavitvijo so pri odmerkih, ki jih živali niso prenašale, opazili motnjave v očeh. Pri odmerkih, ki so jih živali še prenašale, motnjav v očeh niso opazili (glejte zgoraj podpoglavje "Farmakološka varnost in toksičnost pri ponavljajočih odmerkih"). Ob upoštevanju mejnih vrednosti izpostavljenosti na osnovi AUC pri pediatričnih bolnikih torej ni mogoče izključiti

tveganja za razvoj katarakte zaradi eltrombopaga. V raziskavah pri mladih podganah niso odkrili ničesar, kar bi kazalo, da bi bilo tveganje za toksičnost eltrombopaga pri pediatričnih bolnikih z ITP lahko večje kot pri odraslih bolnikih z ITP.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Revolade 12,5 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

magnezijev stearat
manitol (E421)
mikrokristalna celuloza
povidon
natrijev karboksimetilškrob

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
makrogol 400 (E1521)
polisorbat 80 (E433)
titanov dioksid (E171)

Revolade 25 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

magnezijev stearat
manitol (E421)
mikrokristalna celuloza
povidon
natrijev karboksimetilškrob

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
makrogol 400 (E1521)
polisorbat 80 (E433)
titanov dioksid (E171)

Revolade 50 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

magnezijev stearat
manitol (E421)
mikrokristalna celuloza
povidon
natrijev karboksimetilškrob

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
makrogol 400 (E1521)
titanov dioksid (E171)

Revolade 75 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

magnezijev stearat
manitol (E421)
mikrokristalna celuloza
povidon
natrijev karboksimetilškrob

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
makrogol 400 (E1521)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz aluminija (PA/Alu/PVC/Alu) v škatli, ki vsebuje 14 ali 28 filmsko obloženih tablet in pakiranje po več enot, ki vsebuje 84 filmsko obloženih tablet (3 pakiranja po 28 filmsko obloženih tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Revolade 12,5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/10/612/010

EU/1/10/612/011

EU/1/10/612/012

Revolade 25 mg filmsko obložene tablete

EU/1/10/612/001

EU/1/10/612/002

EU/1/10/612/003

Revolade 50 mg filmsko obložene tablete

EU/1/10/612/004

EU/1/10/612/005

EU/1/10/612/006

Revolade 75 mg filmsko obložene tablete

EU/1/10/612/007

EU/1/10/612/008

EU/1/10/612/009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. marec 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 15. januar 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. junij 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.