

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

REVOLADE 25 mg filmom obložene tablete

REVOLADE 50 mg filmom obložene tablete

eltrombopag

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži eltrombopag olamin ekvivalentan 25 mg, odnosno 50 mg eltrombopaga.

Puna lista pomoćnih supstanci navedena je u poglavlju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Revolade je indiciran za liječenje pacijenata u dobi od 1 godine i starijih sa primarnom imunom trombocitopenijom (ITP) u trajanju od 6 mjeseci ili duže od dijagnoze i koji su refraktorni na druge vidove liječenja (npr. kortikosteroide, imunoglobuline) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Revolade je indiciran za liječenje trombocitopenije u odraslih pacijenata sa hroničnom infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) u kojih je stepen trombocitopenije glavni faktor koji sprječava započinjanje ili ograničava mogućnost održavanja optimalnog liječenja interferonom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Revolade je indiciran u odraslih bolesnika sa stečenom teškom aplastičnom anemijom koji su ili refraktorni na prethodnu imunosupresivnu terapiju ili jako pretretirani i neprikladni za transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje eltrombopagom treba započeti i provoditi pod nadzorom ljekara specijaliste koji je iskusan u liječenju hematoloških bolesti ili sa iskustvom u liječenju hroničnog hepatitisa C i njegovih komplikacija.

Doziranje

Režim doziranja eltrombopaga mora biti individualiziran i zasnovan na broju trombocita svakog pojedinog pacijenta. Cilj liječenja eltrombopagom ne bi trebao biti normalizacija broja trombocita.

Imuna (primarna) trombocitopenija

Mora se koristiti najniža doza eltrombopaga kojom se postiže i održava broj trombocita $\geq 50.000/\mu\text{l}$. Prilagođavanje doze zasniva se na odgovoru prema broju trombocita. Eltrombopag se ne smije koristiti za normalizaciju broja trombocita. U kliničkim ispitivanjima broj trombocita obično se povisio unutar 1 do 2 sedmice nakon započinjanja liječenja eltrombopagom te se smanjio unutar 1 do 2 sedmice nakon prestanka uzimanja.

Odrasli i pedijatrijska populacija u dobi od 6 do 17 godina

Preporučena početna doza eltrombopaga je 50 mg jednom dnevno. Za pacijente istočno-/jugoistočno- azijskog porijekla, eltrombopag treba započeti u smanjenoj dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija u dobi od 1 do 5 godina

Preporučena početna doza eltrombopaga je 25 mg jednom dnevno.

Praćenje i prilagođavanje doze

Nakon uvođenja eltrombopaga, doza lijeka se mora prilagoditi da bi se postigao i održao broj trombocita $\geq 50.000/\mu\text{l}$, kako bi bio smanjen rizik od krvarenja. Ne smije se prekoračiti dnevna doza od 75 mg.

Klinički hematološki i jetreni testovi trebaju biti redovno praćeni tokom cijelog liječenja eltrombopagom i režim njegova doziranja korigovan prema vrijednosti trombocita, kako je navedeno u Tabeli 1. Tokom liječenja eltrombopagom, kompletna krvna slika, uključujući i broj trombocita i periferni razmaz krvi, treba biti kontrolisana jednom sedmično do postizanja stabilnog broja trombocita ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ tokom barem 4 sedmice). Nakon toga kompletnu krvnu sliku i trombocite, te periferni razmaz treba kontrolisati jednom mjesečno.

Tabela 1. Prilagođavanje doze eltrombopaga u pacijenata s ITP-om

Broj trombocita	Prilagođavanje doze ili odgovora
$< 50.000/\mu\text{l}$ nakon barem 2 sedmice liječenja	Povisiti dnevnu dozu za 25 mg do maksimalno 75 mg/dan.*
$\geq 50.000/\mu\text{l}$, do $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Primijeniti najnižu dozu eltrombopaga i/ili popratne ITP terapije za održavanje trombocita na nivou kojom se može izbjeći ili smanjiti krvarenje.
$> 150.000/\mu\text{l}$, do $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Smanjiti dnevnu dozu za 25 mg. Pričekati 2 sedmice da bi se procijenio efekat ove ili sljedećih prilagođavanja doze.♦
$> 250.000/\mu\text{l}$	Prekinuti primjenu eltrombopaga; povisiti učestalost laboratorijskog praćenja trombocita na dva puta sedmično. Kada broj trombocita bude opet $\leq 100.000/\mu\text{l}$, ponovo započnite liječenje eltrombopagom u dnevnoj dozi umanjenoj za 25 mg.

* - Za pacijente koji uzimaju 25 mg eltrombopaga svaki drugi dan, povećati dozu na 25 mg jednom dnevno.

◆ - Za pacijente koji uzimaju 25 mg eltrombopaga jednom dnevno, potrebno je razmotriti primjenu 12,5 mg jednom dnevno ili dozu od 25 mg svaki drugi dan.

Eltrombopag može biti primjenjivan uz druge lijekove za liječenje ITP-a. Shodno tome treba prilagoditi dozu ostalih lijekova za liječenje ITP-a da bi se izbjegao prekomjeren porast trombocita tokom liječenja eltrombopagom.

Da bi se vidio efekat bilo koje modifikacije doze na broju trombocita, potrebno je pričekati najmanje 2 sedmice prije nego se odluči na novo prilagođavanje doze lijeka.

Uobičajeni način prilagođavanja doze eltrombopaga, bilo da se radi o sniženju ili povišenju doze, trebao bi biti 25 mg jednom dnevno.

Prekid liječenja

Liječenje eltrombopagom treba prekinuti ako broj trombocita ne poraste do nivoa potrebnog za sprečavanje klinički značajnog krvarenja nakon 4 sedmice primjene lijeka u dozi od 75 mg jednom dnevno.

Pacijenti bi trebali biti redovno (periodično) klinički praćeni i prema nalazima bi ljekar trebao donijeti odluku o nastavku liječenja za svakog pacijenta posebno. Kod nesplenektomiranih pacijenata to treba uključivati evaluaciju povezanu sa splenektomijom. Moguća je ponovna pojava trombocitopenije nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Trombocitopenija povezana s hroničnim hepatitisom C (HCV)

Pri primjeni eltrombopaga u kombinaciji s antivirusnim lijekovima, za detalje o važnim sigurnosnim informacijama ili kontraindikacijama potrebno je vidjeti Sažetke karakteristika pojedinih lijekova koji se istovremeno primjenjuju.

U kliničkim ispitivanjima broj trombocita se obično počeo povišivati unutar prve sedmice nakon započinjanja liječenja eltrombopagom. Cilj liječenja eltrombopagom treba biti postizanje najnižih nivoa broja trombocita za započinjanje antivirusnog liječenja, u skladu s preporukama kliničke prakse. Tokom antivirusnog liječenja, cilj liječenja treba biti održavanje broja trombocita na nivou koji sprječava rizik od komplikacija krvarenja, koja je normalno oko 50.000-75.000/ μ l. Broj trombocita > 75.000/ μ l treba izbjegavati. Treba primjenjivati najnižu dozu eltrombopaga koja je dovoljna za postizanje ciljeva. Prilagođavanja doze su bazirana na odgovoru prema broju trombocita.

Početni režim doziranja

Liječenje eltrombopagom treba započeti dozom od 25 mg jednom dnevno. Nije potrebno prilagođavanje doze u pacijenata sa HCV-om istočno-/jugoistočno- azijskog porijekla ili pacijenata sa blagim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

Praćenje i prilagođavanje doze

Dozu eltrombopaga treba povećavati ako je potrebno, za 25 mg svake 2 sedmice kako bi se postigla ciljana vrijednost broja trombocita potrebna za započinjanje antivirusnog liječenja. Prije početka antivirusnog liječenja potrebno je pratiti broj trombocita svake sedmice. Nakon započinjanja antivirusnog liječenja broj trombocita može pasti tako da treba izbjegavati neposredno prilagođavanje doze eltrombopaga (vidjeti Tabelu 2).

Tokom antivirusnog liječenja treba po potrebi prilagođavati dozu eltrombopaga kako bi izbjegli smanjivanje doze peginterferona zbog smanjenja broja trombocita koje bi moglo pacijentima predstavljati rizik za krvarenje (vidjeti Tabelu 2). Broj trombocita tokom antivirusnog liječenja potrebno je pratiti svake sedmice, sve do postizanja stabilne vrijednosti broja trombocita, obično oko 50.000-75.000/ μ l. Nakon toga treba kontrolisati jednom mjesečno kompletnu krvnu sliku uključujući broj trombocita, te razmaz periferne krvi. Ako broj trombocita pređe zadanu vrijednost treba se razmotriti smanjivanje dnevne doze za 25 mg. Preporučuje se pričekati 2 sedmice kako bi se vidjeli efekti ove i svih narednih prilagođavanja doza.

Doza od 100 mg eltrombopaga jednom dnevno se ne smije prekoračiti.

Tabela 2. Prilagođavanje doze eltrombopaga u pacijenata sa HCV-om tokom antivirusnog liječenja

Broj trombocita	Prilagođavanje doze ili odgovor
< 50.000/ μ l nakon barem 2 sedmice liječenja	Povećati dnevnu dozu za 25 mg do maksimalno 100 mg/dan.
\geq 50.000/ μ l do \leq 100.000/ μ l	Primijeniti najnižu dozu eltrombopaga koja je potrebna da bi se izbjeglo smanjivanje doze peginterferona
> 100.000/ μ l do \leq 150.000/ μ l	Smanjiti dnevnu dozu za 25 mg. Pričekati 2 sedmice za procjenu efekta ove ili sljedećih prilagođavanja doza [♦] .
> 150.000/ μ l	Prekinuti primjenu eltrombopaga, povećati učestalost praćenja trombocita na dva puta sedmično. Kada broj trombocita bude opet \leq 100.000/ μ l, ponovo započnite liječenje eltrombopagom u dnevnoj dozi smanjenoj za 25 mg [*] .

* - U pacijenata koji uzimaju 25 mg eltrombopaga jednom dnevno, treba razmotriti ponovno uvođenje liječenja dozom od 25 mg svakog drugog dana.

♦ - Nakon započinjanja antivirusnog liječenja broj trombocita može pasti, tako da treba izbjegavati neposredno smanjivanje doze eltrombopaga

Prekid liječenja

Liječenje eltrombopagom treba prekinuti ako se nakon 2 sedmice primjene lijeka u dozi od 100 mg ne postigne broj trombocita potreban za započinjanje antivirusnog liječenja.

Liječenje eltrombopagom treba prekinuti nakon prekidanja antivirusnog liječenja, osim ako drugačije nije opravdano. Prekid liječenja nužan je i kod odgovora s pretjeranim porastom

broja trombocita ili kod značajnih abnormalnosti testova jetrene funkcije.

Teška aplastična anemija

Početni režim doziranja

Liječenje eltrombopagom bi trebalo započeti dozom od 50 mg jednom dnevno. Za bolesnike istočno-/jugoistočno-azijskog porijekla, liječenje eltrombopagom bi trebalo započeti u smanjenoj dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2). Liječenje se ne bi trebalo započinjati u bolesnika s postojećim citogenetskim abnormalnostima na hromosomu 7.

Praćenje i prilagođavanje doze

Hematološki odgovor zahtijeva titraciju doze, općenito do 150 mg, i može potrajati do 16 sedmica nakon početka primjene eltrombopaga (vidjeti dio 5.1). Dozu eltrombopaga bi trebalo prilagoditi povećavajući je prema potrebi za po 50 mg svake 2 sedmice kako bi se postigla ciljana vrijednost broja trombocita $\geq 50.000/\mu\text{l}$. Bolesnicima koji uzimaju 25 mg jednom dnevno trebalo bi povećati dozu na 50 mg dnevno prije povećavanja doze za 50 mg. Doza od 150 mg eltrombopaga dnevno se ne smije prekoračiti. Klinički hematološki i jetreni testovi trebaju se redovno pratiti tokom cijelog liječenja eltrombopagom i korigovati režim doziranja prema vrijednostima trombocita, kako je navedeno u Tabeli 3.

Tabela 3. Prilagođavanje doze eltrombopaga u bolesnika s teškom aplastičnom anemijom

Broj trombocita	Prilagođavanje doze ili odgovor
< 50.000/ μl nakon barem 2 sedmice liječenja	Povećati dnevnu dozu za 50 mg do maksimalno 150 mg/dan. Za bolesnike koji uzimaju 25 mg jednom dnevno, povećati dozu na 50 mg dnevno prije povećanja doze za 50 mg.
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ do $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Primijeniti najnižu dozu eltrombopaga za održavanje broja trombocita.
> 150.000/ μl do $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Smanjiti dnevnu dozu za 50 mg. Pričekati 2 sedmice za procjenu učinka ove ili naknadnih prilagođavanja doze.
> 250.000/ μl	Prekinuti primjenu eltrombopaga; najmanje jednu sedmicu. Kada broj trombocita bude opet $\leq 100.000/\mu\text{l}$, ponovo započeti liječenje eltrombopagom u dnevnoj dozi smanjenoj za 50 mg.

Snižavanje doze za bolesnike s odgovorom u sve tri loze (leukociti, eritrociti i trombociti)

Kod bolesnika koji postignu odgovor u sve tri loze, uključujući transfuzijsku neovisnost, koji traje najmanje 8 sedmica: doza eltrombopaga može se smanjiti za 50%.

Ako krvna slika ostane stabilna nakon 8 sedmica na smanjenoj dozi, liječenje eltrombopagom se mora prekinuti, a krvna slika pratiti. Ako nivo trombocita padne na $< 30.000/\mu\text{l}$, hemoglobin na $< 9 \text{ g/dl}$ ili apsolutni broj neutrofila (engl.: *absolute neutrophil count* ABN) na $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$, liječenje eltrombopagom može biti ponovo započeto prethodnom učinkovitom dozom.

Prekid liječenja

Ako se nije pojavio hematološki odgovor nakon 16 sedmica terapije eltrombopagom, trebalo bi prekinuti terapiju. Ako se uoče nove citogenetske abnormalnosti, mora se ocijeniti je li primjeren nastavak liječenja eltrombopagom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Odgovori s prekomjernim brojem trombocita (kako je navedeno u Tabeli 3) ili značajne abnormalnosti jetrenih testova također zahtijevaju prekid primjene eltrombopaga (vidjeti dio 4.8).

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze za pacijente s oštećenjem bubrega. Pacijenti s oštećenom bubrežnom funkcijom moraju uzimati eltrombopag s oprezom i biti detaljno praćeni, npr. kontrolom kreatinina u krvi i/ili analizom urina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Eltrombopag ne smiju uzimati ITP pacijenti s oštećenjem jetre (Child-Pugh skor ≥ 5) osim ako očekivana korist ne nadmašuje već poznati rizik za trombozu portalne vene (vidjeti dio 4.4).

Ako se primjena eltrombopaga smatra neophodnom za ITP pacijente sa oštećenjem jetre, početna doza mora biti 25 mg jednom dnevno. Nakon započetog liječenja kod pacijenata koji imaju oštećenje jetre potrebno je pacijenta pratiti u razdoblju od tri sedmice prije povećavanja doze.

Nije potrebno prilagođavanje doze u pacijenata s trombocitopenijom i hroničnim HCV-om i blagim oštećenjem jetre (≤ 6 bodova po Child-Pugh skali). Pacijenti sa hroničnim HCV-om i bolesnici sa teškom aplastičnom anemijom s oštećenjem jetre trebaju započeti liječenje eltrombopagom u dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2). Nakon započinjanja liječenja eltrombopagom u pacijenata sa oštećenjem jetre, potrebno je pacijenta pratiti u razdoblju od 2 sedmice prije povećavanja doze.

U trombocitopeničnih pacijenata s uznapredovalom hroničnom bolešću jetre koji su na liječenju eltrombopagom, bilo tokom priprema za invazivne zahvate ili u pacijenata sa HCV-om na antivirusnom liječenju, postoji povišen rizik od neželjenih događaja, uključujući dekompenzaciju jetre i tromboembolijske događaje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Starije osobe

Ograničen je broj podataka za primjenu eltrombopaga kod pacijenata sa ITP-om starijih od 65 godina i nema kliničkog iskustva s primjenom eltrombopaga u pacijenata sa ITP-om starijih od 85 godina. U kliničkim ispitivanjima eltrombopaga, sveukupno, nisu primijećene

klinički značajne razlike u sigurnosti njegove primjene između osoba sa ili iznad 65 godina i mlađih ispitanika. Druga objavljena klinička iskustva nisu identificirala razlike u odgovoru između starijih i mlađih pacijenata, ali povećana osjetljivost nekih starijih pacijenata se ne može u potpunosti isključiti (vidjeti dio 5.2).

Podaci o upotrebi eltrombopaga u pacijenata s HCV-om i bolesnika sa teškom aplastičnom anemijom starijih od 75 godina su ograničeni. Potreban je oprez pri primjeni lijeka kod tih pacijenata (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti iz Istočne-/Jugoistočne - Azije

Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata istočno-/jugoistočno- azijskog porijekla, uključujući i one sa oštećenjem jetre, liječenje eltrombopagom treba započeti u dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2).

Vrijednost trombocita treba redovno pratiti i slijediti uobičajene preporuke o prilagođavanju doze.

Pedijatrijska populacija

Revolade se ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od godinu dana sa ITP-om zbog nedovoljnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. Sigurnost i djelotvornost eltrombopaga kod djece i adolescenata (< 18 godina) sa trombocitopenijom povezanom sa hroničnim HCV-om ili teškom aplastičnom anemijom nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni kod djece.

Način primjene

Peroralna primjena. Eltrombopag tablete treba uzeti barem dva sata prije ili četiri sata nakon bilo kojeg preparata/proizvoda kao što su antacidi, mliječni proizvodi (ili druge vrste hrane koje sadrže kalcij), nadomjesni preparati minerala koji sadrže polivalentne katione (željezo, kalcijum, magnezijum, aluminijum, selen i cink) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Prosjetljivost na eltrombopag ili bilo koju od pomoćnih komponenti navedenih u poglavlju 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

U trombocitopeničnih pacijenata sa HCV-om sa uznapređovalom hroničnom bolešću jetre definisanom sa niskim nivoima albumina ≤ 35 g/l ili MELD (*engl. model for end stage liver disease*) indeksom (indeksom modela završne faze bolesti jetre) ≥ 10 , pri liječenju eltrombopagom u kombinaciji s terapijom zasnovanoj na interferonima postoji povećan rizik od razvoja neželjenih dejstava, uključujući i potencijalno letalnu dekompenzaciju jetre i tromboembolijske događaje. Koristi liječenja prema udjelu dobivenog održanog virološkog odgovora (SVR-a) u tih pacijenata su bile skromne u poređenju sa placebom (pogotovo za one čija je početna vrijednost albumina ≤ 35 g/l) kada je upoređeno sa cijelom skupinom (vidjeti dio 5.1). Liječenje eltrombopagom u tih pacijenata trebaju započinjati samo ljekari koji imaju iskustva u liječenju uznapređovalog HCV-a i to samo onda kada rizik od

trombocitopenije ili uskraćivanje antivirusnog liječenja zahtijeva intervenciju. Ako se liječenje smatra klinički opravdanim, neophodno je pomno praćenje tih pacijenata.

Kombinacija s antivirusnim lijekovima direktnog djelovanja

Sigurnost i djelotvornost primjene eltrombopaga nisu utvrđene za primjenu lijeka u kombinaciji s direktno djelujućim antivirusnim lijekovima koji su odobreni za liječenje hronične infekcije hepatitisom C.

Rizik hepatotoksičnosti

Primjena eltrombopaga može poremetiti jetrenu funkciju i uzrokovati tešku hepatotoksičnost, koja može biti opasna po život (vidjeti dio 4.8).

Serumske vrijednosti alanin aminotrasferaze (ALT), aspartat aminotrasferaze (AST) i bilirubina trebaju biti izmjerene prije započinjanja liječenja eltrombopagom, svake 2 sedmice tokom prilagođavanja doze i jednom mjesečno nakon postizanja stabilne doze lijeka. Eltrombopag inhibira UGT1A1 i OATP1B1 što može dovesti do indirektne hiperbilirubinemije. Ako je bilirubin povišen, trebalo bi provesti određivanje frakcija bilirubina. Abnormalni nalazi jetrenih enzima trebaju se ponoviti unutar 3-5 dana. Ukoliko se potvrdi da su vrijednosti van referentnih, jetrene enzime treba pratiti do nestanka tih abnormalnih vrijednosti, stabilizacije ili normalizacije nalaza. Eltrombopag treba ukinuti ako vrijednost ALT poraste ($\geq 3x$ iznad gornje granice normale u pacijenata s normalnom funkcijom jetre ili $\geq 3x$ od početne vrijednosti ili $> 5x$ iznad gornje granice normale, koja god je niža, u pacijenta koji su prije započinjanja terapije imali povišene vrijednosti transaminaza) i ako je porast:

- progresivan
- perzistentan - traje duže od 4 sedmice
- praćen porastom direktnog bilirubina
- praćen kliničkim simptomima oštećenja jetre ili znakovima jetrene dekompenzacije

Treba biti oprezan ako se eltrombopag primjenjuje kod pacijenata sa oštećenjem jetre. U pacijenata sa ITP-om i teškom aplastičnom anemijom trebalo bi uzeti nižu početnu dozu eltrombopaga. Potrebno je pažljivo pratiti kada se primjenjuje u pacijenata sa oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2.).

Dekompenzacija jetre (primjena s interferonom)

Dekompenzacija jetre u pacijenata sa hroničnim hepatitisom C: potrebno je pratiti pacijente sa niskim inicijalnim nivoima albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeksom ≥ 10 .

Hronični pacijenti s HCV-om i cirozom jetre tokom primanja terapije interferonom alfa mogu imati rizik od razvoja jetrene dekompenzacije. U dva kontrolisana klinička ispitivanja trombocitopeničnih pacijenata sa HCV-om, dekompenzacija jetre (ascites, hepatička encefalopatija, krvarenje iz varikoziteta, spontani bakterijski peritonitis) je češće u skupini koja je primala eltrombopag (11%) nego u skupini koja je primala placebo (6%). U pacijenata sa niskim početnim vrijednostima albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeksom ≥ 10 , zabilježen je tri puta veći rizik od jetrene dekompenzacije i povećanje rizika od letalnih štetnih događaja u

poređenju sa pacijentima sa manje uznapredovalom jetrenom bolešću. Koristi od liječenja prema udjelu dobivenog SVR-a u tih pacijenata su bile skromne u poređenju sa placebom (pogotovo za one čija je početna vrijedost albumina $\leq 35\text{g/l}$) kada je upoređeno s cijelom skupinom. U tih pacijenata eltrombopag treba primjenjivati samo nakon pažljivog razmatranja očekivane koristi u odnosu na rizik primjene. Pacijente sa takvim parametrima treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma dekompenzacije jetre. Kriterije za prestanak terapije treba pogledati u sažetku karakteristika za lijek interferon. Eltrombopag treba prestati davati ako se prekine liječenje antivirusnim lijekovima zbog dekompenzacije jetre.

Trombotičke/Tromboembolijske komplikacije

U kontroliranim ispitivanjima pacijenata sa trombocitopenijom i HCV-om koji su primali terapiju zasnovanu na interferonu ($n = 1439$), 38 od 955 ispitanika (4%) koji su primali eltrombopag, te 6 od 484 ispitanika (1%) u grupi s placebom imalo je tromboembolijske događaje (TED). Zabilježene trombotičke/tromboembolijske komplikacije uključivale su i venske i arterijske događaje. Većina TED-a nije bila ozbiljna i riješena je do kraja ispitivanja. Tromboza portalne vene bila je najčešći TED u obje terapijske skupine (2% u pacijenata koji su primali eltrombopag u odnosu na $< 1\%$ za placebo). Nije uočena specifična vremenska povezanost između početka liječenja i pojave TED-a. Pacijenti koji su imali niske nivoe albumina ($\leq 35\text{g/l}$) ili MELD indeks ≥ 10 imali su 2 puta veći rizik za TED nego oni s višim nivoima albumina; stariji od 60 godina imali su dvostruko veći rizik za TED u poređenju sa mlađim pacijentima. Eltrombopag se može dati tim pacijentima tek nakon pažljive procjene odnosa očekivane koristi nasuprot rizika. Pacijente treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma TED-a.

Zabilježen je povećan rizik TED-a kod pacijenata s hroničnom bolesti jetre liječenih dozom od 75 mg eltrombopaga jednom na dan, tokom 2 sedmice priprema za invazivne zahvate. Šest od 143 (4%) odrasla pacijenta sa hroničnim oštećenjem jetre koristeći eltrombopag su doživjeli tromboembolijski događaj (svi u portalnom venskom sistemu) i dva od 145 (1%) ispitanika iz placebo grupe su doživjela tromboembolijski događaj (jedan u portalnom venskom sistemu i jedan infarkt miokarda). Pet od 6 pacijenata liječenih eltrombopagom su doživjeli trombocitne komplikacije na nivou trombocita $> 200.000/\mu\text{l}$ i unutar 30 dana od posljednje doze eltrombopaga. Eltrombopag nije indiciran za liječenje trombocitopenije u pacijenata sa hroničnom bolešću jetre kao priprema za invazivne postupke.

U kliničkim ispitivanjima eltrombopaga u pacijenata sa ITP-om, tromboembolijski događaji (TED) su primijećeni i pri niskim i normalnim vrijednostima trombocita. Oprez je potreban ako se eltrombopag primjenjuje pacijentima sa već poznatim visokim rizikom za nastanak TED-a uključujući nasljedne (npr. faktor V Leiden) ili stečene faktore rizika (npr. nedostatak AT III, antifosfolipidni sindrom), visoku dob, dugotrajnu imobilizaciju, maligne bolesti, primjenu oralnih kontraceptiva ili hormonskog nadomjesnog liječenja, operativni zahvat, traumau, pretilost i pušenje. Broj trombocita treba pažljivo pratiti i razmisliti o smanjenju doze ili prekidu liječenja eltrombopagom ako broj trombocita pređe ciljne vrijednosti (vidjeti dio 4.2). Treba razmotriti omjer rizika i koristi kod pacijenata koji imaju povećani rizik za tromboembolijske događaje (TED-ove) bilo koje etiologije.

U kliničkim ispitivanjima refraktorne teške aplastične anemije nije bilo prepoznatih TED-ova, međutim, rizik od tih događaja ne može se isključiti u ovoj populaciji bolesnika zbog ograničenog broja izloženih bolesnika. Obzirom da je najveća odobrena doza indicirana za

bolesnike s teškom aplastičnom anemijom (150 mg/dan) i zbog prirode te reakcije, TED-ovi se mogu očekivati u ovoj populaciji bolesnika.

Eltrombopag ne treba primjenjivati kod pacijenata sa ITP-om i oštećenjem jetre (≥ 5 bodova po Child-Pugh skali), osim ako očekivana korist ne nadmašuje već poznati rizik za nastanak tromboze portalne vene. Kada se liječenje smatra prikladnim, potreban je oprez kod primjene eltrombopaga kod pacijenata sa oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Krvarenje nakon prestanka primjene eltrombopaga

Nakon prekida liječenja ITP pacijenata eltrombopagom najvjerovatnije će se ponovo javiti trombocitopenija. Nakon prekida, kod većine pacijenata, vrijednost trombocita se vraća na početnu unutar 2 sedmice, što povećava rizik od krvarenja, a u nekim slučajevima može dovesti i do manifestnog krvarenja. Ovaj se rizik još više povećava ukoliko pacijent istovremeno prima antikoagulanse ili antitrombocitne lijekove. Preporučuje se da se po prestanku liječenja eltrombopagom nastavi liječenje ITP-a prema važećim smjernicama za liječenje ove bolesti. Dodatne medicinske mjere mogu uključivati prestanak primjene antikoagulanasa i/ili antitrombocitnih lijekova, poništavanje dejstva antikoagulanasa ili potporu trombocitima. Trombocite je neophodno pratiti jednom sedmično tokom 4 sedmice nakon ukidanja eltrombopaga.

U kliničkim ispitivanjima HCV-a, nakon prestanka uzimanja peginterferona, ribavirina i eltrombopaga ustanovljena je povećana incidenca krvarenja iz gastrointestinalnog sistema, uključujući ozbiljne i po život opasne slučajeve. Nakon prestanka liječenja pacijente treba pratiti zbog moguće pojave znakova ili simptoma krvarenja u gastrointestinalnom sistemu.

Retikulinska formacija koštane srži i rizik od fibroze

Eltrombopag može povisiti rizik od razvoja ili progresivnog umnožavanja retikulinskih niti u koštanoj srži. Značaj ovog nalaza, kao i u slučaju ostalih agonista trombopoetinskih receptora (TPO-R), nije još utvrđen.

Prije uvođenja eltrombopaga, potreban je detaljan pregled razmaza periferne krvi radi utvrđivanja početnog stepena morfoloških abnormalnosti ćelija. Nakon postizanja stabilne doze eltrombopaga, jednom mjesečno treba raditi analizu kompletne krvne slike i diferencijalne slike leukocita. Ako se primijete nezrele ili displastične ćelije, potrebno je prekontrolisati periferni razmaz krvi radi eventualne pojave novih ili pogoršanja postojećih morfoloških abnormalnosti (npr. pojava eritrocita s jezgrom ili u obliku suze, nezrelih leukocita) ili citopenije. Ukoliko se kod pacijenta razvije novo ili dođe do pogoršanja morfoloških abnormalnosti ili citopenije, liječenje eltrombopagom treba prekinuti i razmotriti odluku o biopsiji koštane srži uključujući i bojenje koje otkriva fibrozu.

Progresija postojećeg mijelodisplastičnog sindroma (MDS)

Postoji teorijska zabrinutost da bi agonisti trombopoetinskih receptora (TPO-R) mogli stimulirati progresiju postojećih hematoloških malignih bolesti poput MDS-a. TPO-R agonisti su faktori rasta koji uzrokuju ekspanziju progenitorskih trombopoetskih ćelija, njihovu diferencijaciju i stvaranje trombocita. TPO-R su prvenstveno prezentovani (izraženi) na površini ćelija mijeloidne loze.

U kliničkim studijama sa TPO-R agonistima kod pacijenata sa MDS-om, zapažen je prolazan porast broja blastocitnih ćelija i prijavljeni su slučajevi progresije MDS bolesti u akutnu mijeloidnu leukemiju (AML).

Dijagnozu ITP-a ili teške aplastične anemije kod odraslih i starijih pacijenata bi trebalo potvrditi isključivanjem drugih kliničkih entiteta predstavljenih sa trombocitopenijom, posebno moraju biti isključene dijagnoze MDS-a. Treba uzeti u razmatranje izvođenje aspiracije koštane srži i biopsije tokom bolesti i liječenja, posebno kod pacijenata starijih od 60 godina, sa sistemskim simptomima, ili abnormalnim znacima kao što su povećanje perifernih ćelija blastocita.

Efikasnost i sigurnost Revolade-a nije ustanovljena kod upotrebe u liječenju trombocitopenije kao posljedice MDS-a. Revolade ne bi trebalo koristiti izvan kliničkih ispitivanja u terapiji trombocitopenije uzrokovane MDS-om.

Citogenetske abnormalnosti i progresija u MDS/AML u bolesnika s teškom aplastičnom anemijom

U bolesnika s teškom aplastičnom anemijom mogu se pojaviti citogenetske abnormalnosti. Nije poznato povećava li eltrombopag rizik od citogenetskih abnormalnosti u bolesnika s teškom aplastičnom anemijom. U kliničkom ispitivanju faze II refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom sa početnom dozom od 50 mg/dan (koja je povećavana svake 2 sedmice do najviše 150 mg/dan) (ELT112523), incidencija novih citogenetskih abnormalnosti bila je uočena u 17,1% odraslih bolesnika [7/41 (pri čemu je 4 od njih imalo promjene u hromosomu 7)]. Medijan vremena provedenog u ispitivanju do citogenetske abnormalnosti bio je 2,9 mjeseci.

U kliničkom ispitivanju faze II refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom pri dozi od 150 mg/dan (s etničkim ili s dobi povezanim modifikacijama doze po potrebi) (ELT116826), incidencija novih citogenetskih abnormalnosti bila je uočena u 22,6% odraslih bolesnika [7/31 (gdje su 3 od njih imala promjene na hromosomu 7)]. Svih 7 bolesnika imalo je normalnu citogenetiku na početku. Šest bolesnika imalo je citogenetsku abnormalnost u 3. mjesecu terapije eltrombopagom i jedan bolesnik je imao citogenetsku abnormalnost u 6. mjesecu.

U kliničkim ispitivanjima s eltrombopagom kod teške aplastične anemije, u 4% bolesnika (5/133) dijagnosticiran je MDS. Medijan vremena do dijagnoze bio je 3 mjeseca od početka liječenja eltrombopagom.

Za bolesnike s teškom aplastičnom anemijom koji su refraktorni na prethodnu imunosupresivnu terapiju ili jako pretiretirani istom, preporučuje se pregled koštane srži s aspiracijama za citogenetiku prije započinjanja primjene eltrombopaga, nakon 3 mjeseca liječenja te nakon 6 mjeseci. Ako se uoče nove citogenetske abnormalnosti, mora se ocijeniti je li nastavak liječenja eltrombopagom primjeren.

Promjene na očima

Pojava katarakte zapažena je u toksikološkim studijama eltrombopaga na glodarima (vidjeti dio 5.3). U kontrolisanim ispitivanjima pacijenata sa trombocitopenijom i HCV-om koji su primali terapiju interferonom (n = 1439) progresija već postojeće (ishodišno prisutne) katarakte ili pojava katarakte zabilježena je u 8% pacijenata u skupini koja je primala eltrombopag, te 5% u skupini koja je primala placebo. Retinalna krvarenja, većinom 1. i 2. stepena zabilježena su u pacijenata sa HCV-om koji su primali interferon, ribavirin i eltrombopag (2% u skupini koja je primala eltrombopag i 2% u placebo skupini). Krvarenja su se javljala na površini mrežnice (preretinalno), ispod mrežnice (subretinalno) ili unutar samog tkiva mrežnice. Preporučuje se rutinsko oftalmološko praćenje pacijenata.

Produžavanje QT/QTc intervala

Ispitivanje QTc intervala na zdravim dobrovoljcima koji su primali 150 mg eltrombopaga dnevno nisu pokazala klinički značajan efekat na repolarizaciju srca. Produženje QTc intervala je zabilježeno u kliničkim ispitivanjima pacijenata s ITP-om i trombocitopeničnih pacijenata s HCV-om. Nije poznata klinička značajnost ovih produženja QTc intervala.

Izostanak odgovora na eltrombopag

Gubitak početnog odgovora ili njegov izostanak tokom liječenja eltrombopagom u preporučenim dozama nalaže potrebu traženja uzroka navedenog, uključujući i pojavu eventualnog umnožavanja retikulinskih niti u koštanoj srži.

Pedijatrijska populacija

Prethodno navedena upozorenja i mjere opreza za ITP odnose se i na pedijatrijsku populaciju.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Eltrombopag je jako obojen i stoga ima potencijal za interferenciju s nekim laboratorijskim testovima. U bolesnika koji uzimaju Revolade zabilježeni su diskoloracija seruma i interferencija s testovima za ukupni bilirubin i kreatinin. Ako su rezultati laboratorijskih testova nekonzistentni s kliničkim opažanjima, ponovno provođenje testova primjenom druge metode može pomoći u određivanju ispravnosti rezultata.

Natrijum

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, što podrazumijeva zanemarive količine natrijuma.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uticaj eltrombopaga na druge lijekove

Inhibitori HMG CoA reduktaze

Primjena 75 mg eltrombopaga jednom dnevno kroz 5 dana, uz jednokratnu dozu od 10 mg OATP1B1 i BCRP supstrata rosuvastatina u 39 zdravih odraslih ispitanika, povisila je plazmatski C_{max} rosuvastatina 103% (90%-ni interval pouzdanosti (CI): 82%, 126%) i $AUC_{0-\infty}$

55% (90% CI: 42%, 69%). Interakcije se također očekuju s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, uključujući atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin i simvastatin. Ako se statini primjenjuju uz eltrombopag, treba razmotriti smanjenje doze statina uz praćenje eventualnog pojavljivanja njihovih neželjenih dejstava (vidjeti dio 5.2).

OATP1B1 i BCRP supstrati

Istovremena primjena eltrombopaga i OATP1B1 (npr. metotreksata) i BCRP supstrata (npr. topotekana i metotreksata) mora se provoditi s oprezom (vidjeti dio 5.2).

Supstrati citohroma P450

U ispitivanjima na humanim jetrenim mikrozomima eltrombopag (do 100 μ M) nije pokazao *in vitro* inhibiciju CYP450 enzima 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 i 4A9/11, ali je bio inhibitor CYP2C8 i CYP2C9, mjereno koristeći supstrate paklitaksel i diklofenak. Primjena eltrombopaga u dozi od 75 mg jednom dnevno tokom 7 dana, kod 24 zdrava muškarca nije inhibirala ili inducirala metabolizam proba za 1A2 (kofein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) ili 3A4 (midazolam) u ljudi. Ne očekuju se klinički značajne interakcije prilikom istovremene primjene eltrombopaga i CYP450 supstrata (vidjeti dio 5.2).

Inhibitori HCV proteaze

Nije potrebno prilagođavanje doze kada se eltrombopag primjenjuje istovremeno s telaprevirom ili boceprevirom. Istovremena primjena jedne doze eltrombopaga od 200 mg s telaprevirom u dozi od 750 mg svakih 8 sati nije promijenila izloženost telapreviru u plazmi.

Istovremena primjena jedne doze eltrombopaga od 200 mg s boceprevirom u dozi od 800 mg svakih 8 sati nije promijenila $AUC_{(0-t)}$ boceprevira u plazmi, ali mu je povećala C_{max} za 20% i smanjila C_{min} za 32%. Klinički značaj smanjenja C_{min} nije utvrđen, a preporučuje se pojačano kliničko i laboratorijsko praćenje supresije HCV-a.

Uticaj drugih lijekova na eltrombopag

Ciklosporin

Smanjenje izloženosti eltrombopagu uočeno je kod istovremene primjene s ciklosporinom (BCRP inhibitor) u dozi od 200 mg i 600 mg. Istovremena primjena 200 mg ciklosporina smanjila je C_{max} eltrombopaga za 25% i $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 18%. Istovremena primjena 600 mg ciklosporina smanjila je C_{max} eltrombopaga za 39% i $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 24%. Prilagođavanje doze eltrombopaga dopušteno je tokom liječenja na osnovu broja trombocita svakog pojedinog pacijenta (vidjeti dio 4.2). Potrebno je praćenje broja trombocita najmanje jednom sedmično tokom 2 do 3 sedmice kada se eltrombopag istovremeno primjenjuje sa ciklosporinom. Možda će biti potrebno povećanje doze eltrombopaga na osnovu broja trombocita.

Polivalentni kationi (helacija)

Eltrombopag stvara helate s polivalentnim kationima poput željeza, kalcija, magnezija, aluminija, selenija i cinka. Primjena jedne doze eltrombopaga od 75 mg s antacidom koji

sadrži polivalentne katione (1524 mg aluminijeva hidroksida i 1425 mg magnezijeva karbonata) smanjila je plazmatski $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 70% (90% CI: 64%, 76%) i C_{max} za 70% (90% CI: 62%, 76%). Eltrombopag treba uzeti najmanje 2 sata prije ili 4 sata nakon bilo kojeg preparata/proizvoda kao što su: antacidi, mliječni proizvodi ili nadomjesni preparati minerala koji sadrže polivalentne katione, kako bi se izbjeglo značajno smanjenje apsorpcije eltrombopaga uslijed stvaranja helata (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Istovremena primjena eltrombopaga s lopinavirom/ritonavikom može uzrokovati smanjenje koncentracije eltrombopaga. Ispitivanje s 40 zdravih dobrovoljaca pokazalo je da istovremena primjena jedne doze eltrombopaga od 100 mg s ponovljenim dozama lopinavira/ritonavira od 400/100 mg dva puta dnevno rezultira smanjenjem plazmatskog $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 17% (90% CI: 6,6%, 26,6%). Stoga je potreban oprez prilikom istovremene primjene eltrombopaga i lopinavira/ritonavira. Potrebno je pažljivo praćenje broja trombocita kako bi se osigurala primjena odgovarajuće doze eltrombopaga kada se započinje ili prekida liječenje lopinavirom/ritonavikom.

Inhibitori i induktori CYP1A2 i CYP2C8

Eltrombopag se metabolizira kroz mnogobrojne metaboličke puteve koji uključuju CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1, i UGT1A3 (vidjeti dio 5.2). Dok je malo vjerovatno da lijekovi koji inhibiraju ili induciraju jedan enzim značajno utiču na koncentracije eltrombopaga u plazmi, lijekovi koji inhibiraju ili induciraju više enzima imaju sposobnost povećati (npr. fluvoksamin) ili smanjiti (npr. rifampicin) koncentracije eltrombopaga.

Inhibitori HCV proteaze

Rezultati ispitivanja farmakokinetičkih interakcija lijek-lijek pokazuju da istovremena primjena ponovljenih doza bocaprevira 800 mg svakih 8 sati ili telaprevira 750 mg svakih 8 sati s jednom dozom eltrombopaga od 200 mg nije promijenila u klinički značajnoj mjeri koncentraciju eltrombopaga u plazmi.

Lijekovi za liječenje ITP-a

Lijekovi koji su korišteni u liječenju ITP-a u kombinaciji s eltrombopagom tokom kliničkih ispitivanja uključivali su kortikosteroide, danazol i/ili azatioprin, intravenske imunoglobuline (IVIG) i anti-D imunoglobuline. Potrebno je praćenje broja trombocita kada se eltrombopag kombinuje s drugim lijekovima za liječenje ITP-a, da bi se izbjegao poremećaj broja trombocita izvan preporučenih vrijednosti (vidjeti dio 4.2).

Interakcije s hranom

Primjena eltrombopag tablete ili praška za oralnu suspenziju uz obrok s visokim udjelom kalcija (npr. obrok koji je uključivao mliječne proizvode) značajno je smanjio plazmatski $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} eltrombopaga. Nasuprot tome, primjena eltrombopaga 2 sata prije ili 4 sata nakon obroka s visokim udjelom kalcija ili s hranom s niskim udjelom kalcija [< 50 mg kalcija] nije promijenila plazmatski nivo eltrombopaga u klinički značajnoj mjeri (vidjeti dio 4.2).

Primjena jedne doze od 50 mg eltrombopaga u obliku tablete sa standardnim visoko kaloričnim doručkom s visokim udjelom masnoća koji je uključivao mliječne proizvode smanjila je srednji plazmatski $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 59% te srednji C_{max} za 65%.

Primjena jedne doze od 25 mg eltrombopaga u obliku praška za oralnu suspenziju uz obrok s visokim udjelom kalcija, umjerenim udjelom masnoća i umjerenom kalorijskom vrijednošću, smanjila je srednji plazmatski $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 75% i srednji C_{max} za 79%. To smanjenje izloženosti bilo je ublaženo kada je jednokratna doza od 25 mg eltrombopag praška za oralnu suspenziju bila primijenjena 2 sata prije obroka koji sadrži visok udio kalcija (srednji $AUC_{0-\infty}$ bio je smanjen za 20%, a srednji C_{max} za 14%).

Hrana s niskim udjelom kalcija (<50 mg kalcija), uključujući voće, nemasnu šunku, govedinu i neobogaćeni (bez dodanog kalcija, magnezija ili željeza) voćni sok, neobogaćeno sojino mlijeko i neobogaćene žitarice, nije značajno uticala na plazmatsku izloženost eltrombopagu, bez obzira na kalorijsku vrijednost i sadržaj masnoća (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

4.6 Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi eltrombopaga kod trudnica ili su vrlo oskudni. Ispitivanja na životinjama pokazale su njegovu reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Upotreba lijeka Revolade se ne preporučuje za vrijeme trudnoće.

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija za muškarce i žene

Primjena lijeka Revolade se ne preporučuje u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se eltrombopag ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se eltrombopag vjerojatno izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3); prema tome, ne može se isključiti postojanje rizika za dojenče. Odluka o prekidu dojenja ili o nastavku/prekidu liječenja lijekom Revolade mora biti donesena uzimajući u obzir korist dojenja za dijete u odnosu na korist liječenja za majku.

Plodnost

Pri nivoima izloženosti lijeku koja je uporediva s onima kod ljudi nije utvrđen uticaj na plodnost bilo kod ženki ili mužjaka štakora. Međutim, ne može se isključiti rizik za ljude (vidjeti dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Eltrombopag ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Kada se razmatra sposobnost pacijenta da izvodi zadatke koji zahtjevaju donošenje odluka,

motoričke i kognitivne sposobnosti treba imati na umu klinički status pacijenta i profil neželjenih reakcija eltrombopaga, uključujući omaglicu i smanjenu pripravnost.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Imuna trombocitopenija kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika

Sigurnost Revoladea procijenjena kod odraslih pacijenata (N=763) je pomoću udruženih dvostruko slijepih, placebom kontrolisanih ispitivanja TRA100773A i B, TRA102537 (RAISE) i TRA113765, u kojima su 403 bolesnika bila izložena Revoladeu i 179 placebo, uz podatke iz završenih otvorenih ispitivanja (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) i TRA112940 (vidjeti dio 5.1). Bolesnici su primali ispitivani lijek do 8 godina (u ispitivanju EXTEND). Najvažnija ozbiljna neželjena dejstva bila su hepatotoksičnost i trombotički/tromboembolijski događaji. Najčešća neželjena dejstva koja su se pojavila u najmanje 10% bolesnika uključivala su: mučninu, dijareju, povišenu alanin aminotransferazu i bol u leđima.

Sigurnost Revoladea kod pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 17 godina) s prethodno tretiranim ITP-om je dokazana u dva ispitivanja (N=171) (vidjeti dio 5.1). PETIT2 (TRA115450) je bilo ispitivanje u dva dijela, dvostruko slijepo i otvoreno, randomizirano, placebom kontrolisano. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 i primali su Revolade (n=63) ili placebo (n=29) do 13 sedmica u randomiziranom razdoblju ispitivanja. PETIT (TRA108062) je bilo ispitivanje od tri dijela, raspoređena prema kohortama, otvoreno i dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolisano. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 i primali su Revolade (n=44) ili placebo (n=21), do 7 sedmica. Profil neželjenih dejstava bio je uporediv sa onim uočenim kod odraslih, a bila su uočena i neka dodatna neželjena dejstva navedena u tabeli u nastavku, označena znakom ♦. Najčešća neželjena dejstva kod pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om u dobi od 1 i više godina ($\geq 3\%$ i više od placebo) bila su infekcija gornjeg dijela respiratornog sistema, nazofaringitis, kašalj, pireksija, bol u abdomenu, orofaringealna bol, zubobolja, i rinoreja.

Trombocitopenija s HCV infekcijom u odraslih bolesnika

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 liječeno eltrombopagom) i ENABLE 2 (TPL108390 n=805) su bila randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana ispitivanja u više centara za procjenu učinkovitosti i sigurnosti Revoladea kod trombocitopeničnih bolesnika sa HCV infekcijom koji su inače bili podobni za započeti antiviralnu terapiju. U ispitivanjima HCV-a sigurnosnu populaciju su činili svi randomizirani bolesnici koji su primali lijek iz dvostruko slijepog ispitivanja tokom 2. dijela ENABLE 1 (liječenje Revoladeom n=450, liječenje placebo n=232) i ENABLE 2 ispitivanja (liječenje Revoladeom n=506, liječenje placebo n=252). Bolesnici su analizirani na temelju primljenog liječenja (ukupna sigurnosna populacija iz dvostruko slijepog ispitivanja, Revolade n=955 i placebo n=484). Najvažnije uočene ozbiljne neželjene reakcije bile su hepatotoksičnost i trombotički/tromboembolijski događaji. Najčešće neželjene reakcije koje su se pojavile u najmanje 10% pacijenata uključivale su: glavobolju, anemiju, smanjeni apetit, kašalj, mučninu, dijareju, hiperbilirubinemiju, alopeciju, pruritus, mijalgiju, pireksiju, umor, bolest sličnu gripi, asteniju, zimicu i edeme.

Teška aplastična anemija u odraslih bolesnika

Sigurnost Revolade-a kod teške aplastične anemije ocijenjena je u otvorenom ispitivanju s

jednom grupom (N=43) u kojem se 11 bolesnika (26%) liječilo > 6 mjeseci, a 7 bolesnika (16%) liječilo se > 1 godine (vidjeti dio 5.1). Najvažnija ozbiljna neželjena dejstva bila su febrilna neutropenija i sepsa/infekcija. Najčešća neželjena dejstva koja su se pojavila (kod najmanje 10% pacijenata) uključivala su: glavobolju, omaglicu, kašalj, orofaringealnu bol, rinoreju, mučninu, dijareju, bol u abdomenu, povećane vrijednosti transaminaza, artralgiiju, bol u udovima, mišićne spazme, umor i pireksiju.

Popis neželjenih dejstava

Neželjena dejstva iz ispitivanja odraslih sa ITP-om (N=763), pedijatrijskih ispitanika sa ITP-om (N=171), iz ispitivanja HCV-a (N=1520), iz ispitivanja teške aplastične anemije (N=43) te izvješća nakon stavljanja lijeka u promet navedene su ispod, prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema i učestalosti. Unutar svake klasifikacije organskih sistema, neželjena dejstva na lijek su navedena prema učestalosti, navodeći prvo najčešća. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svako neželjeno dejstvo na lijek je zasnovana na sljedećoj konvenciji (CIOMS III): vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Ispitivana populacija s ITP-om

Klasifikacija organskog sistema	Učestalost	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	vrlo često	nazofaringitis [♦] , infekcija gornjeg dijela respiratornog sistema [♦]
	često	faringitis, influenza, herpes u ustima, pneumonija, sinusitis, tonzilitis, infekcije disajnih puteva, gingivitis
	manje često	kožne infekcije
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)	manje često	rak rektosigmoidnog dijela debelog crijeva
Poremećaji krvi i limfnog sistema	često	anemija, eozinofilija, leukocitoza, trombocitopenija, sniženje hemoglobina, smanjenje broja leukocita
	manje često	anizocitoza, hemolitička anemija, mijelocitoza, povišenje broja nesegmentiranih neutrofila, pojava mijelocita, porast broja trombocita, povišenje hemoglobina
Poremećaji imunološkog sistema	manje često	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	hipokalijemija, smanjen apetit, povišen nivo mokraćne kiseline u krvi
	manje često	anoreksija, giht, hipokalcijemija
Psihijatrijski poremećaji	često	poremećaji spavanja, depresija
	manje često	apatija, promjene raspoloženja, plačljivost
Poremećaji nervnog sistema	često	parestezija, hipoestezija, somnolencija, migrena
	manje često	tremor, poremećaji ravnoteže, dizestezija, hemipareza, migrena s aurom, periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, poremećaji govora, toksična neuropatija, vaskularna glavobolja
Poremećaji oka	često	suhoća očiju, zamagljen vid, bol oka, smanjenje vidne oštrine
	manje često	opaciteti leće, astigmatizam, kortikalna katarakta, pojačano suzenje, krvarenje u retini, retinalna pigmentna epiteliopatija, poremećaji vida, abnormalni testovi vidne oštrine, blefaritis, suhi keratokonjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta	često	bol u uhu, vrtoglavica
Srčani poremećaji	manje često	tahikardija, akutni infarkt miokarda, kardiovaskularni poremećaj, cijanoza, sinusna tahikardija, produženje QT intervala u EKG-u
Vaskularni poremećaji	često	duboka venska tromboza, hematomi, navale vrućine (valunzi)
	manje često	embolija, površinski tromboflebitis, navale crvenila
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	vrlo često	kašalj [♦]
	često	orofaringealna bol, rinoreja [♦]
	manje često	plućna embolija, plućni infarkt, nelagoda u nosu, mjehurići u orofarinksu, poremećaji sinusa, sindrom apneje tokom spavanja
Poremećaji probavnog sistema	vrlo često	mučnina, proljev [♦]
	često	ulceracije u ustima, zubobolja [♦] , povraćanje, bol u abdomenu*, krvarenje u ustima, flatulencija *Vrlo često kod pedijatrijskog ITP-a

	manje često	suha usta, glosodinija, osjetljivost abdomena (na dodir), promjene boje stolice, trovanje hranom, učestalo pražnjenje crijeva, hematemeza, nelagoda u ustima
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često	porast alanin aminotransferaze†
	često	porast aspartat aminotransferaze†, hiperbilirubinemija, poremećaj jetrene funkcije
	manje često	holestaza, lezija jetre, hepatitis, oštećenje jetre uzrokovano lijekom
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip, alopecija, hiperhidroza, generalizirani svrbež, petehije
	manje često	urtikarija, dermatoze, hladan znoj, eritem, melanoza, poremećaji pigmentacije, diskoloracija kože, ljuštenje kože
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	vrlo često	bolovi u leđima
	često	mialgija, spazmi mišića, mišićno-koštana bol, bolovi u kostima
	manje često	mišićna slabost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	često	proteinurija, porast kreatinina u krvi, trombotična mikroangiopatija sa zatajenjem bubrega‡
	manje često	zatajenje bubrega, leukociturija, lupusni nefritis, nokturija, porast ureje u krvi, povišen omjer protein/kreatinin u urinu
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	često	menoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	pireksija*, bol u prsima, astenija *Vrlo često kod pedijatrijskog ITP-a
	manje često	osjećaj vrućine, krvarenje na mjestu uboda iglom, osjećaj nervoze, upala rane, malaksalost, osjećaj stranog tijela
Pretrage	često	porast alkalne fosfataze u krvi
	manje često	porast albumina u krvi, povišenje ukupnih proteina, sniženje albumina u krvi, porast pH mokraćne
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	manje često	opekline od sunca

♦ Dodatne neželjene reakcije uočene u pedijatrijskim ispitivanjima (u dobi od 1 do 17 godina).

† Porast alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze može se dogoditi usporedno, iako s vrlo niskom učestalošću.

‡ Grupni pojam s preporučenim pojmovima akutna povreda bubrega i zatajenje bubrega.

Ispitivana populacija s HCV-om (u kombinaciji s antivirusnim liječenjem interferonom i ribavirinom)

Klasifikacija organskog sistema	Učestalost	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	često	infekcije mokraćnog sistema, infekcije gornjih disajnih puteva, bronhitis, nazofaringitis, influenza, herpes u ustima
	manje često	gastroenteritis, faringitis
Benigne, maligne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)	često	maligna neoplazma jetre
Poremećaji krvi i limfnog sistema	vrlo često	anemija
	često	limfopenija
	manje često	hemolitička anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjeni apetit
	često	hiperglikemija, nenormalni gubitak težine
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija, anksioznost, poremećaj spavanja
	manje često	stanje konfuzije, agitacija
Poremećaji nervnog sistema	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica, poremećaj pažnje, disgeuzija, jetrena encefalopatija, letargija, poremećaj pamćenja, parestezije
Poremećaji oka	često	katarakta, retinalni eksudati, suhoća očiju, okularni ikterus, retinalno krvarenje
Poremećaji uha i labirinta	često	vrtoglavica
Srčani poremećaji	često	palpitacije
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	vrlo često	kašalj
	često	dispneja, orofaringealna bol, dispneja pri naporu, produktivni kašalj
Poremećaji probavnog sistema	vrlo često	mučnina, proljev
	često	povraćanje, ascites, bol u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, dispepsija, suha usta, konstipacija, distenzija abdomena, zubobolja, stomatitis, gastroezofagealna refluksna bolest, hemoroidi, nelagoda u abdomenu, varikoziteti jednjaka
	manje često	krvarenje varikoziteta jednjaka, gastritis, aftozni stomatitis
Poremećaji jetre i žuči	često	hiperbilirubinemija, žutica, oštećenje jetre uzrokovano lijekom
	manje često	tromboza portalne vene, zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	svrbež
	često	osip, suha koža, ekcem, pruritički osip, eritem, hiperhidroza, generalizirani svrbež, alopecija
	manje često	oštećenje kože, diskoloracija kože, hiperpigmentacija kože, noćno znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija
	često	artralgija, spazmi mišića, bolovi u leđima, bolovi u udovima, bolovi mišića i kostiju, bol u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	manje često	trombotična mikroangiopatija sa zatajenjem bubrega [†] , dizurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	pireksija, umor, bolest slična influenci, astenija, zimica
	često	iritabilnost, bol, malaksalost, reakcija na mjestu uboda iglom, bolovi u prsima koji nisu kardijalnog porijekla, edem, periferni edem
	manje često	svrbež na mjestu injiciranja, osip na mjestu injiciranja, nelagoda u prsima

Pretrage	često	povećan nivo bilirubina u krvi, smanjenje tjelesne težine, sniženi broj leukocita, sniženi hemoglobin, snižen broj neutrofila, povećan INR, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, povišena koncentracija glukoze u krvi, snižen albumin u krvi
	manje često	produženje QT intervala u elektrokardiogramu

† Grupni pojam s preporučenim pojmovima oligurija, zatajenje bubrega i oštećenje bubrega

Ispitivana populacija s teškom aplastičnom anemijom

Klasifikacija organskog sistema	Učestalost	Neželjene reakcije
Poremećaji krvi i limfnog sistema	često	neutropenija, infarkt slezene
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	preopterećenje željezom, smanjen apetit, hipoglikemija, povećani apetit
Psihijatrijski poremećaji	često	anksioznost, depresija
Poremećaji nervnog sistema	vrlo često	glavobolja, omaglica
	često	sinkopa
Poremećaji oka	često	suhoća oka, katarakta, očni ikterus, zamagljen vid, oštećenje vida, leteće mutnine u vidnom polju
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	vrlo često	kašalj, orofaringealna bol, rinoreja
	često	epistaksa
Poremećaji probavnog sistema	vrlo često	proljevi, mučnina, krvarenje desni, bol u abdomenu
	često	mjehurići na oralnoj sluznici, bol u ustima, povraćanje, nelagoda u abdomenu, konstipacija, distenzija abdomena, disfagija, promjena boje stolice, oticanje jezika, poremećaj gastrointestinalnog motiliteta, flatulencija
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često	porast transaminaza
	često	porast bilirubina u krvi (hiperbilirubinemija), žutica
	nepoznato	oštećenje jetre uzrokovano lijekom* * Slučajevi oštećenja jetre uzrokovano lijekom prijavljeni su u bolesnika s ITP-om i HCV-om
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	petehije, osip, pruritus, urtikarija, kožne lezije, makularni osip
	nepoznato	diskoloracija kože, hiperpigmentacija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija, bolovi u ekstremitetu, spazmi mišića
	često	bolovi u leđima, mijalgija, bolovi u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	često	hromaturija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor, pireksija, zimica
	često	astenija, periferni edem, malaksalost
Pretrage	često	povišena kreatin fosfokinaza u krvi

Opis odabranih neželjenih dejstava

Trombotički/tromboembolijski događaji (TED)

U 3 kontrolisana i 2 nekontrolisana klinička ispitivanja, među odraslim pacijentima s ITP-om koji su primali eltrombopag (n = 446), 17 ispitanika je doživjelo ukupno 19 TED, koji su uključivali (navedeno u opadajućoj učestalosti): duboku vensku trombozu (n = 6), plućnu

emboliju (n = 6), akutni infarkt miokarda (n = 2), moždani udar (cerebralni infarkt) (n = 2), emboliju (n = 1) (vidjeti dio 4.4).

U placebom kontrolisanoj studiji (n=288, sigurnosna populacija), nakon 2 sedmice liječenja u okviru priprema za invazivne zahvate, 6 od 143 (4%) pacijenata s hroničnom bolesti jetre, koji su primali eltrombopag doživjelo je 7 TED u sistemu portalne vene, i 2 od 145 (1%) ispitanika u placebo grupi je doživjelo 3 TED. Pet od 6 pacijenata liječenih eltrombopagom su doživjeli TED pri nivou trombocita > 200.000/ μ l.

Nisu zabilježeni specifični rizični faktori kod ispitanika koji su doživjeli TED, izuzev onih kod kojih je nivo trombocita bio \geq 200.000/ μ l (vidjeti dio 4.4.).

U kontrolisanim ispitivanjima trombocitopenični pacijenti s HCV-om (n = 1439), 38 od 955 ispitanika (4%) liječenih eltrombopagom doživjelo je TED, dok je u placebo skupini TED imalo 6 od 484 ispitanika (1%). Tromboza portalne vene bio je najčešći TED u obje terapijske skupine (2% u pacijenata koji su primali eltrombopag u odnosu na < 1% za placebo) (vidjeti dio 4.4). Pacijenti koji su imali niske nivoe albumina (\leq 35 g/l) ili MELD indeks \geq 10 imali su 2 puta veći rizik od TED nego oni s visokim nivoima albumina; oni stariji od \geq 60 godina imali su dva puta veći rizik od TED u odnosu na mlađe pacijente.

Jetrena dekompenzacija (primjena s interferonom)

Pacijenti sa hroničnim hepatitisom C i cirozom za vrijeme primanja terapije interferonom alfa mogu imati rizik od jetrene dekompenzacije. U 2 kontrolisana klinička ispitivanja trombocitopeničnih pacijenata sa HCV-om, jetrena dekompenzacija (ascites, jetrena encefalopatija, krvarenje iz varikoziteta, spontani bakterijski peritonitis) je češće prijavljena u skupini s eltrombopagom (11 %) nego u skupini s placebom (6 %). U pacijenata sa niskim početnim vrijednostima albumina (\leq 35 g/l) ili MELD indeksom \geq 10 na početku liječenja, rizik od jetrene dekompenzacije bio je 3 puta veći uz povećanje rizika pojave po život opasnog štetnog događaja u poređenju sa onima koji su imali manje uznapređovalu bolest jetre. Takvim pacijentima eltrombopag se može propisati samo nakon pažljivog razmatranja očekivanih koristi u odnosu na rizike. Pacijente sa tim karakteristikama treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma jetrene dekompenzacije (vidjeti dio 4.4).

Hepatotoksičnost

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima hroničnog ITP-a s eltrombopagom, opažena su povišenja serumskog ALT-a, AST-a i bilirubina (vidjeti dio 4.4).

Ta povišenja su bila uglavnom blaga (1.-2. stepena), reverzibilna i nisu bila udružena s klinički značajnim simptomima koji bi ukazivali na oštećenje jetrene funkcije. U preko 3 placebo kontrolirana ispitivanja kod odraslih s hroničnim ITP-om, abnormalnost jetrenog testa 4. stepena doživjeli su 1 bolesnik u placebo grupi i 1 bolesnik u eltrombopag grupi. U dva placebo kontrolisana ispitivanja kod pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 17 godina) s hroničnim ITP-om, povišenje ALT-a \geq 3 x GGN bilo je prijavljeno u 4,7% slučajeva u eltrombopag grupi i 0% slučajeva u placebo grupi.

U 2 kontrolisana klinička ispitivanja kod bolesnika s HCV-om, povišenje ALT-a ili AST-a od \geq 3 x GGN bilo je prijavljeno u 34% slučajeva u eltrombopag grupi i 38% slučajeva u placebo grupi. Većina bolesnika koji su primali eltrombopag u kombinaciji s terapijom

peginterferonom / ribavirinom doživjela je indirektnu hiperbilirubinemiju. Sveukupno, ukupni bilirubin $\geq 1,5 \times$ GGN dogodio se u 76% slučajeva u eltrombopag grupi i 50% u placebo grupi.

U ispitivanju refraktorne teške aplastične anemije faze II s jednom grupom, istovremeni ALT ili AST $>3 \times$ GGN s ukupnim (indirektnim) bilirubinom $>1,5 \times$ GGN bio je prijavljen kod 5% bolesnika. Ukupni bilirubin $>1,5 \times$ GGN dogodio se kod 14% bolesnika.

Trombocitopenija nakon prekida liječenja

U 3 kontrolisana ITP klinička ispitivanja, nakon prekida liječenja zabilježen je prolazni pad broja trombocita na vrijednosti niže od polaznih kod 8% pacijenata liječenih eltrombopagom i 8% ispitanika na placebo (vidjeti dio 4.4).

Povećanje količine retikulina u koštanoj srži

Tokom programa ispitivanja, niti jedan pacijent nije imao dokazanu klinički značajnu abnormalnost koštane srži ili klinički nalaz koji bi upućivao na disfunkciju koštane srži.

Kod malog broja pacijenata sa ITP-om liječenje eltrombopagom je prekinuto usljed retikulina u koštanoj srži (vidjeti dio 4.4).

Citogenetske abnormalnosti

U fazi II kliničkog ispitivanja refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom s početnom dozom od 50 mg/dan (povećavana je svake 2 sedmice do najviše 150 mg/dan) (ELT112523), opažena je incidencija novih citogenetskih abnormalnosti kod 17,1% odraslih bolesnika [7/41 (gdje su 4 njih imala promjene na hromosomu 7)]. Medijan vremena ispitivanja do pojave citogenetske abnormalnosti bio je 2,9 mjeseci.

U fazi II kliničkog ispitivanja refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom pri dozi od 150 mg/dan (s etničkim ili s dobi povezanim modifikacijama doze po potrebi) (ELT116826), incidencija novih citogenetskih abnormalnosti bila je uočena u 22,6% odraslih bolesnika [7/31 (gdje su 3 od njih imala promjene na hromosomu 7)]. Svih 7 bolesnika imalo je normalnu citogenetiku na početku. Šest bolesnika imalo je citogenetsku abnormalnost u 3. mjesecu terapije eltrombopagom i jedan bolesnik je imao citogenetsku abnormalnost u 6. mjesecu.

Hematološke malignosti

U otvorenom ispitivanju teške aplastične anemije s jednom grupom, u troje (7%) bolesnika dijagnosticiran je MDS nakon liječenja eltrombopagom, u dva ispitivanja koja su u toku (ELT116826 i ELT116643), u 1/28 (4%) i 1/62 (2%) ispitanika dijagnosticiran je MDS ili AML u svakom od ispitivanja.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se

traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, broj trombocita se može prekomjerno povisiti i izazvati trombotičke/tromboembolijske komplikacije. U slučaju predoziranja, potrebno je razmotriti oralnu primjenu preparata koji sadrže katione metala kao što su kalcijum, aluminijum ili magnezijum, koji će helirati eltrombopag i tako smanjiti njegovu apsorpciju. Potrebno je pažljivo pratiti broj trombocita. Potrebno je ponovo započeti liječenje eltrombopagom u skladu s preporukama o doziranju i načinu primjene (vidjeti dio 4.2).

U kliničkim ispitivanjima, prijavljen je jedan slučaj predoziranja, u kojem je ispitanik popio 5000 mg eltrombopaga. Prijavljene neželjene reakcije uključivale su blagi osip, prolaznu bradikardiju, porast ALT i AST i opštu slabost. Jetreni enzimi mjereni između 2. i 18. dana od ingestije, dostigli su najvišu vrijednost (peak) i to: 1,6 x iznad gornje granice normale za AST; 3,9 x iznad gornje granice normale za ALT i 2,4 x iznad gornje granice normale za ukupni bilirubin. Broj trombocita je 18. dana nakon ingestije iznosio 672.000/ μ l, a najviši izmjereni broj trombocita je bio 929.000/ μ l. Svi navedeni događaji su prošli bez posljedica.

Obzirom da se eltrombopag ne izlučuje značajnije bubregom i da je u visokom postotku vezan za proteine plazme, ne očekuje se da bi hemodijaliza bila efikasna metoda za poboljšanje eliminacije eltrombopaga.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antihemoragici, ostali sistemski hemostatici
ATC kod: B02BX05.

Mehanizam djelovanja

TPO je glavni citokin uključen u regulaciju megakariopoeze i stvaranje trombocita i endogeni je ligand za TPO-R. Eltrombopag reaguje s transmembranskom domenom humanog TPO-R i započinje signalnu kaskadu sličnu, iako ne i identičnu, djelovanju endogenog trombopoetina (TPO), podstičući proliferaciju i diferencijaciju iz progenitorskih ćelija koštane srži.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja imune (primarne) trombocitopenije (ITP)

Dva randomizirana, dvostruko-slijepa, placebo kontrolisana ispitivanja faze III, RAISE (TRA102537) i TRA100773B, i dvije otvorene studije REPEAT (TRA108057) i EXTEND (TRA105325), procjenjivale su efikasnost i sigurnost eltrombopaga u odraslih pacijenata s prethodno liječenom ITP-om. Eltrombopag je primijenjen kod ukupno 277 ITP pacijenta tokom najmanje 6 mjeseci i u 202 pacijenta tokom najmanje 1 godine.

Dvostruko-slijepa, placebo kontrolisana ispitivanja

RAISE: 197 ITP pacijenata randomizirano je u odnosu 2:1, na eltrombopag (n=135) i placebo (n=62). Ispitanici su stratificirani na osnovu provedene ili neprovedene splenektomije pacijenata, upotrebe lijekova za ITP na početku ispitivanja i polaznog broja trombocita. Doza eltrombopaga je prilagođavana tokom perioda liječenja od 6 mjeseci, a na osnovu individualnog broja trombocita. Svi pacijenti su započeli liječenje s 50 mg eltrombopaga. Od 29. dana do kraja liječenja 15 do 28% pacijenata koji su primali eltrombopag bilo je na dozi održavanja ≤ 25 mg, a 29 do 53% je primalo dozu od 75 mg.

Uz to, pacijenti su mogli postupno smanjiti pridružene lijekove za ITP, kao i primiti dodatnu (*rescue*) terapiju, sve prema lokalnim principima zbrinjavanja takvih pacijenata. Više od polovine svih pacijenata u svakoj ispitivanoj grupi je imalo ≥ 3 prethodnih pokušaja liječenja ITP, a u 36% je prethodno urađena splenektomija.

Medijana početnih vrijednosti trombocita iznosila je 16.000/ μ l za obje ispitivane grupe. U grupi liječenoj eltrombopagom njihov broj održavan je iznad 50.000/ μ l na svim kontrolnim pregledima tokom liječenja počevši od 15. dana, dok je medijana broja trombocita u placebo grupi ostala $< 30.000/\mu$ l tokom cijelog ispitivanja.

Tokom 6 mjeseci liječenja, kod značajno većeg broja pacijenata na terapiji sa eltrombopagom, postignut je odgovor s brojem trombocita između 50.000 i 400.000/ μ l, bez dodatne (*rescue*) terapije, $p < 0,001$. Pedeset četiri posto pacijenata liječenih eltrombopagom i 13% pacijenata na placebo postiglo je ovaj stepen odgovora nakon 6 sedmica liječenja. Sličan je odgovor (prema broju trombocita) održan tokom cijelog ispitivanja, tj. 52% pacijenata na eltrombopagu, odnosno 16% pacijenata na placebo odgovorilo je na liječenje na kraju šestomjesečnog perioda.

Tabela 4. Sekundarni rezultati efikasnosti iz RAISE studije

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
Ključni sekundarni ciljevi ispitivanja		
Kumulativni broj sedmica s brojem trombocita ≥ 50.000 - 400.000/ μ l, srednja vrijednost (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacijenti sa $\geq 75\%$ procijene ciljnog raspona vrijednosti (50.000 do 400.000/ μ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
p-vrijednost a	$< 0,001$	
Pacijenti s krvarenjem (WHO stadij 1-4) u bilo koje vrijeme tokom 6 mjeseci, n (%)	106 (79)	56 (93)
p-vrijednost ^a	0,012	

Pacijenti s krvarenjem (WHO stadij 2-4) u bilo koje vrijeme tokom 6 mjeseci, n (%)	44 (33)	32 (53)
p-vrijednost ^a	0,002	
Potreba za dodatnom (rescue) terapijom, n (%)	24 (18)	25 (40)
p-vrijednost ^a	0,001	
Pacijenti koji su primali ITP terapiju na početku ispitivanja (bazalna terapija) (n)	63	31
Pacijenti kojima je pokušano smanjenje ili prekid bazalne terapije, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
p-vrijednost ^a	0,016	

a Model logističke regresije prilagođen za varijable randomizirane u stratusu

b 21 od 63 (33%) pacijenata liječenih eltrombopagom, koji su uzimali druge lijekove za liječenje ITP na početku ispitivanja, trajno je prekinulo svu prethodnu (bazalnu) ITP terapiju.

Na početku ispitivanja, više od 70% pacijenata u svakoj ispitivanoj grupi prijavilo je bilo koji oblik krvarenja (WHO stadij 1-4), a više od 20% je prijavilo klinički značajno krvarenje (WHO stadij 2-4). Proporcija pacijenata liječenih eltrombopagom s bilo kojim oblikom krvarenja (stadij 1-4) i klinički značajnim krvarenjem (stadij 2-4) je smanjena u odnosu na polaznu vrijednost za otprilike 50% od 15. dana do kraja ispitivanja, tokom svih 6 mjeseci liječenja.

TRA100773B: Primarni cilj odnosno mjera efikasnosti bila je proporcija tzv. 'respondera', osoba u kojih je do 43. dana ispitivanja, s početne vrijednosti od 30.000/ μ l, došlo do porasta trombocita na \geq 50.000/ μ l; pacijenti koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje zbog porasta broja trombocita $>$ 200.000/ μ l su također smatrani 'responderima', a oni koji su prekinuli učestvovanje u ispitivanju iz bilo kojeg drugog razloga smatrani su 'non-responderima', bez obzira na broj trombocita. Ukupno 114 pacijenata s prethodno liječenom ITP randomizirano je u odnosu 2:1, u grupu na eltrombopagu (n = 76) i grupu na placebo (n = 38).

Tabela 5. Rezultati efikasnosti iz studije TRA100773B

	Eltrombopag N = 74	Placebo N = 38
Ključni primarni ciljevi ispitivanja		
Pogodni za analizu efikasnosti, n	73	37
Pacijenti s brojem trombocita \geq 50.000/ μ l, do 42. dana liječenja (u poređenju s početnom vrijednošću $<$ 30.000/ μ l), n (%)	43 (59)	6 (16)
p-vrijednost ^a	$<$ 0,001	
Ključni sekundarni ciljevi ispitivanja		
Pacijenti s procjenom krvarenja 43. dana, n	51	30
Krvarenje (WHO stadiji 1-4), n (%)	20 (39)	18 (60)
p-vrijednost ^a	0,029	

a - Model logističke regresije prilagođen za varijable randomizirane u stratusu

U oba ispitivanja - RAISE i TRA100773B, odgovor na eltrombopag u odnosu na placebo je bio sličan, bez obzira na primjenu drugih lijekova za liječenje ITP-a, splenektomiranost

pacijenata ili polaznu vrijednost trombocita ($\leq 15.000/\mu\text{l}$, $> 15.000/\mu\text{l}$) na početku randomizacije.

U ispitivanjima RAISE i TRA100773B, u podgrupi pacijenata s polaznom vrijednošću trombocita $\leq 15.000/\mu\text{l}$, medijan nije dosegao ciljnu vrijednost ($> 50.000/\mu\text{l}$), iako je u obje studije 43% od tih pacijenata liječenih eltrombopagom odgovorilo na liječenje nakon 6 sedmica. Osim toga, u RAISE studiji 42% pacijenata s bazalnom vrijednošću trombocita $\leq 15.000/\mu\text{l}$ liječenih eltrombopagom, odgovorilo je na kraju šestomjesečnog perioda ispitivanja. Četrdeset dva do 60% pacijenata liječenih eltrombopagom u RAISE studiji, primalo je dozu lijeka od 75 mg, od 29. dana do kraja ispitivanog perioda liječenja.

Otvoreno ispitivanje s ponavljanim dozama (3 ciklusa po 6 sedmica liječenja, nakon kojih su uslijedile 4 sedmice bez liječenja) pokazalo je da periodična upotreba eltrombopaga u višekratnim ciklusima ne pokazuje gubitak odgovora.

Eltrombopag je primijenjen kod 302 ITP pacijenata u produžetku otvorenog ispitivanja EXTEND (TRA105325), 218 pacijenata je završilo 1 godinu, 180 je završilo 2 godine, 107 je završilo 3 godine, 75 je završilo 4 godine, 34 je završilo 5 godina a 18 je završilo 6 godina. Medijan početne vrijednosti trombocita iznosio je $19.000/\mu\text{l}$ prije primjene eltrombopaga. Medijan broja trombocita nakon 1, 2, 3, 4, 5, 6 i 7 godine praćenja iznosio je redom $85.000/\mu\text{l}$, $85.000/\mu\text{l}$, $105.000/\mu\text{l}$, $64.000/\mu\text{l}$, $75.000/\mu\text{l}$, $119.000/\mu\text{l}$ i $76.000/\mu\text{l}$.

Nisu provedena klinička ispitivanja koja upoređuju eltrombopag s drugim opcijama liječenja (npr. splenektomija). Prije uvođenja terapije treba razmotriti dogotrajnu sigurnost eltrombopaga.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do 17 godina)

Sigurnost i djelotvornost eltrombopaga kod pedijatrijskih ispitanika bile su istraživane u dva ispitivanja.

TRA115450 (PETIT2): Mjera primarnog ishoda bila je održani odgovor, definisan kao udio ispitanika koji su primali eltrombopag, u poređenju s placebo, koji su postigli nivo trombocita $\geq 50.000/\mu\text{l}$ tokom najmanje 6 od 8 sedmica (bez simptomatske terapije), između 5. i 12. sedmice tokom dvostruko slijepog randomiziranog razdoblja. Ispitanicima je dijagnosticiran hronični ITP najmanje 1 godinu i bili su refraktorni ili imali relaps na najmanje jednoj prethodnoj terapiji za ITP ili nisu mogli nastaviti druge terapije za ITP zbog medicinskog razloga te su imali broj trombocita $< 30.000/\mu\text{l}$. Devedeset dva ispitanika bilo je randomizirano prema tri stratuma dobnih kohorti (2:1) na primanje eltrombopaga (n=63) ili placebo (n=29). Doza eltrombopaga mogla se prilagođavati na osnovu pojedinačnih nivoa trombocita.

Ukupno je značajno veći udio ispitanika na eltrombopagu (40%) u poređenju s onima na placebo (3%) postigao mjeru primarnog ishoda (omjer izgleda: 18,0 [95% CI: 2,3; 140,9] $p < 0,001$), što je bilo slično u sve tri dobne kohorte (Tabela 6).

Tabela 6. Stope održanog trombocitnog odgovora prema dobnoj kohorti u pedijatrijskih ispitanika sa hroničnim ITP-om

	Eltrombopag n/N (%) [95% CI]	Placebo n/N (%) [95% CI]
Kohorta 1 (12 do 17 godina)	9/23 (39%) [20%, 61%] 11/26 (42%) [23%, 63%]	1/10 (10%) [0%, 45%] 0/13 (0%) [N/A]
Kohorta 2 (6 do 11 godina)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [N/A]
Kohorta 3 (1 do 5 godina)		

Statistički manje ispitanika na eltrombopagu trebalo je simptomatsku terapiju tokom randomiziranog razdoblja u poređenju sa ispitanicima na placebo (19% [12/63] vs. 24% [7/29], $p=0,032$).

Na početku je 71% ispitanika u eltrombopag skupini te 69% u placebo skupini prijavilo bilo kakvo krvarenje (WHO stadij 1-4). U 12. sedmici udio ispitanika na eltrombopagu koji su prijavili bilo kakvo krvarenje smanjen je na polovinu od početnog (36%). Za poređenje, u 12. sedmici 55% ispitanika na placebo prijavilo je neko krvarenje.

Ispitanici su smjeli smanjiti ili prekinuti početnu terapiju za ITP samo tokom otvorene faze ispitivanja i 53% (8/15) ispitanika uspjelo je smanjiti ($n=1$) ili prekinuti ($n=7$) početnu terapiju za ITP, uglavnom kortikosteroide, bez potrebe za simptomatskom terapijom.

TRA108062 (PETIT): Mjera primarnog ishoda bila je udio ispitanika koji su postigli nivo trombocita $\geq 50.000/\mu\text{l}$ najmanje jedanput između 1. i 6. sedmice randomiziranog razdoblja. Ispitanici su bili dijagnosticirani sa ITP-om u trajanju od najmanje 6 mjeseci i bili su refraktorni ili su imali relaps na najmanje jednoj prethodnoj terapiji za ITP s brojem trombocita $< 30.000/\mu\text{l}$ ($n=67$). Tokom randomiziranog razdoblja ispitivanja ispitanici su bili randomizirani prema 3 stratuma dobnih kohorti (2:1) na eltrombopag ($n=45$) ili placebo ($n=22$). Doza eltrombopaga mogla se prilagođavati na osnovu pojedinačnih nivoa trombocita.

Ukupno je značajno veći udio ispitanika na eltrombopagu (62%) u poređenju sa ispitanicima na placebo (32%) ostvario mjeru primarnog ishoda (omjer izgleda: 4,3 [95% CI: 1,4; 13,3] $p=0,011$).

Održiv odgovor je uočen kod 50% pacijenata s odgovorom na početku tokom 20 od 24 sedmice u ispitivanju PETIT 2 i tokom 15 od 24 sedmice u ispitivanju PETIT.

Ispitivanja hroničnog hepatitisa C povezanog s trombocitopenijom

U dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana ispitivanja procjenjivana je djelotvornost i sigurnost primjene eltrombopaga u liječenju trombocitopenije u pacijenata sa HCV infekcijom. U ispitivanju ENABLE 1 je kao antivirusni tretman korišten peginterferon alfa-2a uz ribavirin, a u ispitivanju ENABLE 2 peginterferon alfa-2b uz ribavirin. Pacijenti nisu primali antivirusne lijekove koji djeluju direktno. U oba ispitivanja su pacijenti sa brojem trombocita $< 75.000/\mu\text{l}$ uključeni i stratificirani prema broju trombocita ($< 50.000/\mu\text{l}$ i $\geq 50.000/\mu\text{l}$ do $< 75.000/\mu\text{l}$), po skriningu HCV RNA (< 800.000 IU/ml i ≥ 800.000 IU/ml) te HCV genotipu (genotip 2/3, i genotip 1/4/6).

Ishodišne karakteristike bolesti bile su slične u oba ispitivanja i bile su u skladu s HCV populacijom pacijenata sa kompenziranom cirozom. Većina pacijenata imala je HCV genotip 1 (64%) i premoštavajuću ('bridging') fibrozu/cirozu. Trideset jedan posto pacijenata je ranije liječeno terapijom za HCV, primarno pegiliranim interferonom uz ribavirin. Medijan početne vrijednosti broja trombocita bio je 59.500/ μ l u obje terapijske skupine: 0,8% uključenih pacijenata imalo je broj trombocita < 20.000/ μ l, 28% < 50.000/ μ l, a 72% \geq 50.000/ μ l.

Ispitivanja su se sastojala od dvije faze - faze prije antivirusnog liječenja i faze tokom antivirusnog liječenja. U fazi prije antivirusnog liječenja, ispitanici su otvoreno primali eltrombopag kako bi povećali broj trombocita na \geq 90.000/ μ l u ENABLE 1 i \geq 100.000/ μ l u ENABLE 2 ispitivanju. Medijan vremena potrebnog da se dostigne ciljani broj trombocita \geq 90.000/ μ l (ENABLE 1) ili \geq 100.000/ μ l (ENABLE 2) bio je 2 sedmice.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja je bila održani virološki odgovor (SVR, engl. *sustained virologic response*), definisan kao postotak pacijenata sa nemjerljivim nivoom HCV-RNA u 24. sedmice nakon završetka planiranog perioda liječenja.

U oba HCV ispitivanja, značajno veći procenat pacijenata koji je liječen eltrombopagom (n = 201, 21%), postigao je SVR u odnosu na pacijente koji su primali placebo (n = 65, 13%) (vidjeti Tabelu 7). Poboljšanje u udjelu pacijenata koji su postigli SVR bilo je konzistentno kroz sve podskupine u randomizacijskom stratumu (početna vrijednost broja trombocita (< 50.000 nasuprot > 50.000), količina virusa (< 800.000 IU/ml nasuprot \geq 800.000 IU/ml) i genotip (2/3 nasuprot 1/4/6)).

Tabela 7. Virusološki odgovor pacijenata sa HCV-om u ENABLE 1 i ENABLE 2

	Zbirni podaci		ENABLE 1 ^a		2 ^b	
Pacijenti koji su dostigli ciljni broj trombocita i započeli antivirusno liječenje ^c	1439/1520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Ukupni broj pacijenata koji ulaze u fazu antivirusnog liječenja	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
	% pacijenata koji su postigli virusološki odgovor					
Ukupni SVR ^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV RNA Genotip</i>						
Genotip 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotip 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Nivo albumina^f</i>						
\leq 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
<i>MELD indeks^f</i>						
\geq 10	18	10				

< 10	23	17	
------	----	----	--

- a Eltrombopag dat u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a (180 µg jednom sedmično tokom 48 sedmica za genotip 1/4/6; 24 sedmice za genotip 2/3) uz ribavirin (800 do 1200 mg dnevno u 2 odvojene peroralne doze)
- b Eltrombopag dat u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b (1,5 µg/kg jednom sedmično tokom 48 sedmice za genotip 1/4/6; 24 sedmice za genotip 2/3) uz ribavirin (800 do 1400 mg peroralno u 2 odvojene doze)
- c Ciljni broj trombocita bio je $\geq 90.000/\mu\text{l}$ u ENABLE 1 i $\geq 100.000/\mu\text{l}$ u ENABLE 2. U ENABLE 1 ispitivanju, 682 pacijenta su randomizirana za fazu antivirusnog liječenja; međutim, 2 su ispitanika povukla pristanak prije početka uzimanja antivirusnog liječenja.
- d *P* vrijednost < 0,05 za eltrombopag u odnosu na placebo
- e 64% ispitanika koji su sudjelovali u ENABLE 1 i ENABLE 2 imali su genotip 1
- f post-hoc analize

Ostali sekundarni nalazi ispitivanja uključivali su sljedeće: značajno manje pacijenata koji su primali terapiju eltrombopagom je ranije prekinulo antivirusno liječenje u poređenju s placebom (45% nasuprot 60%, $p = < 0,0001$). U poređenju sa placebom veći udio pacijenata na eltrombopagu nije trebao smanjiti dozu antivirusnog lijeka (45% nasuprot 27%). Liječenje eltrombopagom je odgodilo i smanjilo broj smanjenja doze peginterferona.

Teška aplastična anemija

Eltrombopag se proučavao u otvorenom ispitivanju s jednom grupom koje se provodilo u jednom centru, u 43 bolesnika s teškom aplastičnom anemijom s refrakternom trombocitopenijom nakon najmanje jedne prethodne imunosupresivne terapije (IST), koji su imali broj trombocita $\leq 30.000/\mu\text{l}$.

Za većinu ispitanika, 33 (77%), smatralo se da imaju 'primarnu refraktornu bolest', definisanu kao izostanak prethodnog odgovarajućeg odgovora na IST u bilo kojoj lozi. Preostalih 10 ispitanika imalo je nedovoljan odgovor trombocita na prethodne terapije. Svih 10 primilo je najmanje 2 prethodna IST režima, a 50% primilo je najmanje 3 prethodna IST režima. Bolesnici s dijagnozom Fanconijeve anemije, infekcije koja ne odgovara na primjerenu terapiju, s veličinom klona PNH u neutrofilima od $\geq 50\%$, bili su isključeni iz sudjelovanja.

Na početku je medijan broja trombocita bio $20.000/\mu\text{l}$, hemoglobin je bio 8,4 g/dl, ABN je bio $0,58 \times 10^9/\text{l}$, a apsolutni broj retikulocita bio je $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Osamdeset šest posto bolesnika bilo je ovisno o transfuziji eritrocita, a 91% je bilo ovisno o transfuziji trombocita. Većina bolesnika (84%) primila je najmanje 2 prethodne imunosupresivne terapije. Troje bolesnika imalo je citogenetske abnormalnosti na početku.

Primarni ishod bio je hematološki odgovor procijenjen nakon 12 sedmica liječenja eltrombopagom. Hematološki odgovor bio je definisan kao ispunjavanje jednog ili više od sljedećih kriterija: 1) povećanje broja trombocita do $20.000/\mu\text{l}$ iznad početne vrijednosti ili stabilni brojevi trombocita uz neovisnost o transfuziji u trajanju od najmanje 8 sedmica; 2) povišenje hemoglobina za $> 1,5 \text{ g/dl}$, ili smanjenje u ≥ 4 jedinice transfuzije eritrocita tokom 8 uzastopnih sedmica; 3) povišenje apsolutnog broja neutrofila (ABN) od 100% ili povišenje ABN-a od $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Stopa hematološkog odgovora bila je 40% (17/43 bolesnika; 95% CI 25, 56), pri čemu je većina bila s odgovorom u jednoj lozi (13/17, 76%) te su bila 3 odgovora u dvije loze i 1 odgovor u tri loze u 12. sedmici. Primjena eltrombopaga prekinuta je nakon 16 sedmica ukoliko nije bio uočen hematološki odgovor ili neovisnost o transfuziji. Bolesnici koji su imali odgovor nastavili su terapiju u produženoj fazi ispitivanja. Ukupno je 14 bolesnika uključeno u produženu fazu ispitivanja. Devetero od tih bolesnika postiglo je odgovor u više loza, 4 od 9 je nastavilo liječenje, a 5 je postupno prekinulo terapiju eltrombopagom i održalo odgovor (medijan praćenja: 20,6 mjeseci, raspon: 5,7 do 22,5 mjeseci). Preostalih 5 bolesnika prekinulo je liječenje, troje zbog relapsa prilikom posjete u 3. mjesecu produžene faze.

Tokom liječenja eltrombopagom 59% (23/39) postalo je neovisno o transfuziji trombocita (28 dana bez transfuzije trombocita), a 27% (10/37) postalo je neovisno o transfuziji eritrocita (566 dana bez transfuzije eritrocita). Najduže razdoblje bez transfuzije trombocita za bolesnike bez odgovora bilo je 27 dana (medijan). Najduže razdoblje bez transfuzije trombocita za bolesnike s odgovorom bilo je 287 dana (medijan). Najduže razdoblje bez transfuzije eritrocita za bolesnike bez odgovora bilo je 29 dana (medijan). Najduže razdoblje bez transfuzije eritrocita za bolesnike s odgovorom bilo je 266 dana (medijan).

Više od 50% bolesnika s odgovorom koji su na početku bili ovisni o transfuziji imalo je smanjenje od > 80% u potrebama za transfuzijom i trombocita i eritrocita u poređenju sa početnim stanjem.

Preliminarni rezultati iz potpornog ne-randomiziranog otvorenog ispitivanja faze II s jednom grupom (ispitivanje ELT116826) u refrakternih ispitanika s teškom aplastičnom anemijom koje je trenutno u toku, pokazali su konzistentne rezultate. Podaci su ograničeni na 21 od planiranih 60 bolesnika s hematološkim odgovorima prijavljenim u 52% bolesnika u 6 mjeseci. U 45% bolesnika zabilježeni su odgovori u više loza.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetika

Podaci o koncentraciji eltrombopaga u plazmi kroz vrijeme, prikupljeni u 88 pacijenata sa ITP-om u studijama TRA100773A i TRA100773B, udruženi su s podacima 111 zdravih odraslih ispitanika u analizi farmakokinetike. U tabeli 8. prikazani su $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi i C_{max} procjene za pacijente sa ITP-om.

Tabela 8. Geometrijska sredina (95%-ni interval pouzdanosti) farmakokinetičkih parametara eltrombopaga u stanju stabilne ravnoteže, za odrasle osobe s ITP-om.

Doza eltrombopaga, jednom dnevno	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 $AUC_{(0-\tau)}$ i C_{max} baziranih na post-hoc procjenama farmakokinetike populacije.

Podaci o koncentraciji eltrombopaga u plazmi tokom vremena za 590 ispitanika sa HCV-om uključenih u fazu III ispitivanja TPL103922/ENABLE 1 i TPL108390/ENABLE 2 bile su

združene s podacima pacijenata sa HCV-om uključenih u fazu II ispitivanja TPL102357 i zdravih odraslih ispitanika u populaciji za PK analizu. Procjene C_{max} i $AUC_{(0-t)}$ eltrombopaga u plazmi za pacijente sa HCV-om uključene u fazu III ispitivanja za svaku ispitivanu dozu prikazane su u Tabeli 9.

Tabela 9. Geometrijska srednja vrijednost (95% CI) stanja dinamičke ravnoteže farmakokinetičkih parametara eltrombopaga u plazmi kod pacijenta s hroničnim HCV-om

Doza eltrombopaga (jednom dnevno)	N	$AUC_{(0-t)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	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)

Podaci predstavljeni kao geometrijska srednja vrijednost (95% CI).

$AUC_{(0-t)}$ i C_{max} zasnovan na populacijskoj PK post-hoc procjeni pri najvišoj dozi u podacima za svakog pacijenta.

Apsorpcija i bioraspoloživost

Apsorbirani eltrombopag dostiže maksimalnu koncentraciju 2-6 sati nakon oralne primjene. Istovremena primjena eltrombopaga s antacidima i ostalim proizvodima koji sadrže polivalentne katione poput mliječnih proizvoda ili preparata minerala, značajno smanjuju izloženost eltrombopagu (vidjeti dio 4.2). U ispitivanju relativne bioraspoloživosti kod odraslih, eltrombopag prašak za oralnu suspenziju uzrokovao je 22% viši plazmatski $AUC_{(0-\infty)}$ od formulacije film tablete. Apsolutna oralna bioraspoloživost eltrombopaga nakon primjene kod ljudi nije ustanovljena. Na osnovu izlučivanja mokraćom i metabolita eliminisanih stolicom, oralna apsorpcija lijeka nakon primjene jedne doze otopine eltrombopaga od 75 mg, procijenjena je da iznosi barem 52%.

Distribucija

Eltrombopag se izrazito veže za proteine ljudske plazme (> 99,9 %), prvenstveno za albumin. Eltrombopag je supstrat BCRP-a, ali ne i P-glikoprotein-a ili OATP1B1.

Biotransformacija

Eltrombopag se primarno metabolizira cijepanjem, oksidacijom i konjugacijom s glukuronskom kiselinom, glutationom ili cisteinom. Kod ispitivanja na ljudima radioaktivno obilježenim lijekom, eltrombopag je bio odgovoran za otprilike 64% $AUC_{0-\infty}$ radioaktivnog ugljika u plazmi. Manje značajni metaboliti nastali glukuronidacijom i oksidacijom su također detektirani. *In vitro* ispitivanja upućuju na to da su CYP1A2 i CYP2C8 odgovorni za oksidativni metabolizam eltrombopaga. Uridin difosfoglukuronil transferaze UGT1A1 i

UGT1A3 su odgovorne za glukuronidaciju, a bakterije u donjem dijelu probavnog sistema bi mogle biti odgovorne za put odstranjivanja cijepanjem.

Eliminacija

Apsorbovani eltrombopag se vrlo opsežno metabolizira. Glavni put izlučivanja je putem stolice (59%), dok se 31% doze nađe u mokraći u obliku metabolita. Nepromijenjeni eltrombopag se ne nalazi u urinu. Nepromijenjeni eltrombopag izlučen stolicom čini otprilike 20% doze. Poluvrijeme eliminacije eltrombopaga iz plazme iznosi otprilike 21-32 sata.

Farmakokinetičke interakcije

Prema humanim ispitivanjima s radioaktivno obilježenim eltrombopagom, glukuronidacija igra malu ulogu u metabolizmu eltrombopaga. Ispitivanja na humanim mikrozomima jetre identificirala su UGT1A1 i UGT1A3 kao enzime odgovorne za glukuronidaciju eltrombopaga. Eltrombopag je bio i inhibitor niza UGT enzima *in vitro*. Klinički značajne interakcije s lijekovima, koje bi uključivale glukuronidaciju, se ne očekuju zbog ograničenog doprinosa pojedinih UGT enzima glukuronidaciji eltrombopaga.

Otprilike 21% primijenjene doze eltrombopaga je podvrgnuto oksidativnom metaboliziranju. Ispitivanja na humanim jetrenim mikrozomima identificirala su CYP1A2 i CYP2C8 kao enzime odgovorne za oksidaciju eltrombopaga. Na osnovu *in vitro* i *in vivo* podataka, eltrombopag ne inhibira niti inducira CYP enzime (vidjeti dio 4.5).

In vitro ispitivanja pokazuju da je eltrombopag inhibitor OATP1B1 transportera i inhibitor BCRP transportera i da je eltrombopag povećao izloženost supstrata OATP1B1 i BCRP rosuvastatina u kliničkom ispitivanju interakcije lijekova (vidjeti dio 4.5). U kliničkim ispitivanjima s eltrombopagom, preporučena je bila redukcija doze statina za 50%.

Eltrombopag helira sa polivalentnim kationima poput željeza, kalcija, magnezija, aluminija, seleno i cinka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

In vitro ispitivanja pokazala su da eltrombopag nije supstrat za polipeptidni transporter organskih aniona OATP1B1, nego je njegov inhibitor (IC_{50} vrijednost od 2,7 μ M (1,2 μ g/ml)). *In vitro* ispitivanja su također pokazala da je eltrombopag supstrat i inhibitor proteina rezistencije raka dojke (BCRP) (IC_{50} vrijednost od 2,7 μ M (1,2 μ g/ml)).

Posebne grupe pacijenata

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika eltrombopaga proučavana je nakon primjene eltrombopaga odraslim osobama s bubrežnim oštećenjem. Nakon jednokratne primjene doze od 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga je bila 32% do 36% niža u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega, i 60% niža u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega, u odnosu na zdrave dobrovoljce. Postojala je i značajna varijabilnost i preklapanje u izloženostima između bubrežnih pacijenata i zdravih dobrovoljaca. Koncentracije nevezanog eltrombopaga (aktivni oblik), koji se inače u visokom postotku veže za proteine plazme, nisu bile mjerene. Pacijenti s oštećenom bubrežnom funkcijom moraju uzimati eltrombopag s oprezom i biti detaljno

praćeni, npr. kontrolom kreatinina u krvi i/ili analizom urina (vidjeti dio 4.2). Djelotvornost i sigurnost eltrombopaga nije ustanovljena za pacijente sa umjerenim do teškim oštećenjem bubrega i jetre.

Oštećenje jetre

Farmakokinetika eltrombopaga proučavana je nakon primjene eltrombopaga odraslim osobama s oštećenjem jetre. Nakon jednokratne primjene doze od 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga je bila 41% viša kod ispitanika s blagim oštećenjem jetre, i 80% do 93% viša kod ispitanika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre, u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Postojala je i značajna varijabilnost i preklapanje u izloženostima između pacijenata s oštećenjem jetre i zdravih dobrovoljaca. Koncentracije nevezanog eltrombopaga (aktivnog oblika), koji se inače u visokom postotku veže za proteine plazme, nisu bile mjerene.

Uticaj oštećenja jetre na farmakokinetiku eltrombopaga nakon ponovljene upotrebe je ispitivana koristeći populacijsku farmakokinetičku analizu u 28 zdravih dobrovoljaca i 714 pacijenata sa oštećenjem jetre (673 pacijenata sa HCV-om i 41 pacijent sa hroničnom bolešću jetre druge etiologije). Od 714 pacijenata, 642 su bili s blagim oštećenjem jetre, 67 s umjerenim oštećenjem jetre i 2 s teškim oštećenjem jetre. U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, pacijenti sa blagim oštećenjem jetre imali su približno 111% (95 % CI: 45 % do 283 %) više vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi, dok su pacijenti sa umjerenim oštećenjem jetre imali 183% (95 % CI: 90 % do 459 %) više vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi.

Stoga, eltrombopag ne bi smjeli uzimati ITP pacijenti s oštećenjem jetre (Child-Pugh vrijednost ≥ 5) osim ako očekivana korist ne nadmašuje već poznati rizik za trombozu portalne vene (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Za pacijente sa HCV-om treba započeti terapiju eltrombopagom dozom od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.2).

Rasa

Uticaj istočno-azijske etničke pripadnosti na farmakokinetiku eltrombopaga procjenjivan je koristeći podatke iz populacijske analize farmakokinetike 111 zdravih odraslih osoba (31 osoba iz Istočne Azije) i 88 pacijenata s ITP-om (18 osoba iz Istočne Azije). Na osnovu procjena iz spomenute analize istočno-azijski pacijenti s ITP-om, imali su otprilike 49% više plazmatske vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u odnosu na pacijente druge rasne pripadnosti pretežno bijele rase (vidjeti dio 4.2).

Uticaj pripadnosti istočne/južnoistočne -azijske etničke skupine na farmakokinetiku eltrombopaga je procijenjen koristeći analizu populacijske farmakokinetike u 635 pacijenata sa HCV-om (145 iz Istočne Azije i 69 iz Južnoistočne Azije). Na osnovu procjena analize populacijske farmakokinetike, pacijenti iz Istočne/Južnoistočne Azije imali su približno 55% veće vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi u poređenju sa pacijentima drugih rasa koji su bili većinom bijele rase (vidjeti dio 4.2).

Pol

Uticaj pola na farmakokinetiku eltrombopaga procjenjivan je koristeći podatke iz populacijske analize farmakokinetike 111 zdravih odraslih osoba (14 žena) i 88 pacijenata s ITP-om (57 žena). Na osnovu procjena iz spomenute analize, žene s ITP-om imale su otprilike 23% više plazmatske vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u odnosu na muškarce, a bez prilagođavanja obzirom na tjelesnu težinu.

Uticaj pola na farmakokinetiku eltrombopaga procijenjen je koristeći analizu populacijske farmakokinetike na 635 pacijenata sa HCV-om (260 žena). Temeljem procijenjenog modela, pacijentice sa HCV-om imale su približno 41% više vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi u poređenju sa muškim pacijentima.

Starost

Uticaj starosti na farmakokinetiku eltrombopaga procijenjen je koristeći analizu populacijske farmakokinetike na 28 zdravih ispitanika, 673 pacijenata sa HCV-om i 41 pacijent sa hroničnom bolešću jetre druge etiologije u rasponu od 19 do 74 godina starosti. Ne postoje farmakokinetički podaci o upotrebi eltrombopaga u pacijenata ≥ 75 godina. Na osnovu procijenjenog modela, stariji (≥ 65 godina) pacijenti imali su približno 41% veće vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi u poređenju sa mlađim pacijentima (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do 17 godina)

Farmakokinetika eltrombopaga ocijenjena je u 168 pedijatrijskih ispitanika s ITP-om koji su primali dozu jednom dnevno u dva ispitivanja, TRA108062/PETIT i TRA115450/PETIT-2. Pravidni klirens eltrombopaga iz plazme nakon peroralne primjene (CL/F) povećao se s povećanjem tjelesne težine. Efekti rase i spola na procjene plazmatskog CL/F-a eltrombopaga bili su dosljedni između pedijatrijskih i odraslih pacijenata. Istočno-/Jugoistočno- azijski pedijatrijski pacijenti s ITP-om imali su otprilike 43% više vrijednosti plazmatskog $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u poređenju sa ne-azijskim pacijentima. Ženski pedijatrijski pacijenti s ITP-om imali su otprilike 25% više vrijednosti plazmatskog $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u odnosu na muške pacijente.

Farmakokinetički parametri eltrombopaga kod pedijatrijskih ispitanika s ITP-om prikazani su u Tabeli 10.

Tabela 10. Geometrijska srednja vrijednost (95% CI) farmakokinetičkih parametara plazmatskog eltrombopaga u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih ispitanika s ITP-om (režim doziranja 50 mg jednom dnevno)

Dob	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g.hr/ml}$)
12 do 17 godina (n=62)	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6 do 11 godina (n=68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1 do 5 godina (n=38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)

Podaci prikazani kao geometrijske srednje vrijednosti (95%CI). $AUC_{(0-\tau)}$ i C_{max} zasnovani na post-hoc procjenama populacijske farmakokinetike

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza

Eltrombopag ne potiče stvaranje trombocita u miševa, štakora ili pasa, zbog jedinstvene specifičnosti TPO receptora. Stoga podaci od ovih životinja ne odražavaju u potpunosti moguće neželjene reakcije u ljudi, vezane uz farmakološke karakteristike eltrombopaga, uključujući i ispitivanja reprodukcije i karcinogenosti.

U glodara je zabilježena pojava katarakte vezane uz liječenje, a koja je bila ovisna o dozi i dužini primjene. Pri ≥ 6 puta većoj izloženosti od odraslih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta većoj kliničkoj izloženosti od odraslih pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerenoj AUC-om, od kliničke izloženosti ljudi, katarakta je zabilježena kod miševa nakon 6 sedmica i štakora nakon 28 sedmica primjene lijeka. Pri ≥ 4 puta većoj izloženosti, s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan dan i 2 puta većoj kliničkoj izloženosti od pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerenoj AUC-om, od kliničke izloženosti ljudi, katarakta je zabilježena u miševa nakon 13 sedmica i u štakora nakon 39 sedmica primjene lijeka. U juvenilnih štakora prije odvajanja od sise, koji su primali doze od 4.-32. dana (što otprilike odgovara 2-godišnjem djetetu na kraju razdoblja primjene doze), pri dozama koje se ne podnose dobro bila su uočena zamućenja oka (histologija nije obavljena) pri izloženosti koja je 9 puta veća od maksimalne humane kliničke izloženosti u pedijatrijskih pacijenata s ITP-om pri 75 mg/dan, mjerene AUC-om. Međutim, katarakte nisu bile uočene u juvenilnih štakora kojima su davane podnošljive doze koje su 5 puta veće od humane kliničke izloženosti u pedijatrijskih pacijenata s ITP-om, mjerene AUC-om. Katarakte nisu nađene u odraslih pasa nakon 52 sedmice primjene lijeka pri 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i ekvivalentom kliničkoj izloženosti pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerena AUC-om.

Toksičnost za bubrežne tubule primijećena je u ispitivanjima u trajanju do 14 dana, u miševa i štakora, pri izloženostima koje su uopšteno bile povezane s morbiditetom i mortalitetom. Toksičnost za tubule je također primijećena u dvogodišnjem oralnom ispitivanju karcinogenosti na miševima, u dozama od 25, 75 i 150 mg/kg/dan. Uticaji su bili manje teški pri nižim dozama i bili su karakterizirani nizom regenerativnih promjena. Zasnovana na AUC, izloženost pri najnižim dozama bila je 1,2 ili 0,8 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 0,6 puta kliničke izloženosti pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan. Uticaji na bubrege nisu primijećeni kod štakora nakon 28 sedmica niti kod pasa nakon 52 sedmice pri 4, odnosno 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti odraslih pacijenata sa ITP-om te 3, odnosno 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti, odnosno ekvivalentnoj kliničkoj izloženosti bolesnika sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerenoj AUC-om.

Degeneracija i/ili nekroza hepatocita, često praćena porastom jetrenih enzima, zabilježena je kod miševa, štakora i pasa, pri dozama koje su bile povezane s morbiditetom i mortalitetom ili su bile slabo podnošljive. Nisu zabilježeni uticaji na jetru pri hroničnoj primjeni kod štakora (28 sedmica) i u pasa (52 sedmice) pri izloženosti većoj 4 ili 2 puta od kliničke izloženosti odraslih pacijenata sa ITP-om te 3 ili 2 puta većoj od kliničke izloženosti pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti ili, ekvivalentnoj kliničkoj izloženosti u pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjereno AUC-om.

U slabo podnošljivim dozama u štakora i pasa (više od 10 ili 7 puta kliničke izloženosti u odraslih ili pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i > 4 puta kliničke izloženosti pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjereno AUC-om) zabilježeni su smanjen broj retikulocita i regenerativna eritroidna hiperplazija koštane srži, (samo u štakora), tokom kratkoročnih studija. Nije bilo značajnijih efekata na ukupan broj crvenih krvnih ćelija ili broj retikulocita nakon primjene lijeka do 28 sedmica kod štakora, 52 sedmice kod pasa ili 2 godine kod miševa ili štakora, u maksimalnim tolerisanim dozama koje su bile 2-4 puta više od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i ≤ 2 puta kliničke izloženosti pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerene AUC-om.

Endostealna hiperostoza je zabilježena u 28-sedmičnom ispitivanju toksičnosti na štakorima, pri ne-tolerirajućim dozama od 60 mg/kg/dan (6 ili 4 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta kliničke izloženosti pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, osnovano na AUC). Nisu nađene promjene na kostima miševa i štakora nakon izloženosti tokom cijelog života (2 godine) pri 4 ili 2 puta većoj kliničkoj izloženosti odraslih ili pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, osnovano na AUC.

Karcinogenost i mutagenost

Eltrombopag nije bio karcinogen za miševe u dozama do 75 mg/kg/dan ili u štakora pri dozama do 40 mg/kg/dan (izloženost veća do 4 ili 2 puta od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjereno AUC). Eltrombopag nije pokazao mutageno ili klastogeno svojstvo u eseu bakterijskih mutacija ili u dva *in vivo* esea na štakorima (DNA sinteza u mikronukleusima i nepredviđena DNA sinteza pri izloženosti 10 ili 8 puta većoj nego klinička izloženost u odraslih ili pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 7 puta kliničke izloženosti pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, zasnovano na C_{max}). U *in vitro* eseu mišjeg limfoma, eltrombopag je bio granično pozitivan (porast učestalosti mutacija < 3 puta). Ovi *in vitro* i *in vivo* nalazi govore u prilog tome da eltrombopag ne predstavlja genotoksični rizik za ljude.

Reproduktivna toksičnost

Eltrombopag nije uticao na plodnost ženki, rani embrionalni razvoj ili embriofetalni razvoj štakora u dozama do 20 mg/kg/dan (dva puta veća nego klinička izloženost odraslih ili pedijatrijskih (12-17 godina) pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i ekvivalent kliničke izloženosti pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, zasnovano na AUC). Takođe nije bilo dejstva na embriofetalni razvoj zečeva u dozama do 150 mg/kg/dan, najvišoj testiranoj dozi (0,3 - 0,5 puta veća nego klinička izloženost u pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, ljudi zasnovano na AUC). Međutim u dozama toksičnim za majku štakora od 60 mg/kg/dan (6 puta veća nego klinička izloženost pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta kliničke izloženosti pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan zasnovano na AUC), primjena eltrombopaga je bila povezana s letalitetom embrija (povišeni pre- i post-implantacijski gubitak), smanjenjem fetalne tjelesne težine i težine gravidnog uterusu u studiji plodnosti ženki, te niskom incidencijom cervikalnih rebara i smanjenjem fetalne tjelesne težine u studijama embriofetalnog razvoja. Eltrombopag

se tokom trudnoće može koristiti samo ako očekivana korist opravdava potencijalni rizik za fetus (vidjeti dio 4.6). Eltrombopag nije uticao na plodnost mužjaka štakora u dozama do 40 mg/kg/dan, najvišoj testiranoj dozi (3 puta veća nego klinička izloženost u pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, ljudi zasnovano na AUC). U studiji pre- i post-natalnog razvoja štakora, nije bilo nepoželjnih efekata na trudnoću, porod ili laktaciju F₀ ženki štakora, u netoksičnim dozama po majku (10 i 20 mg/kg/dan), i nije bilo dejstva na rast, razvoj, neurobihevioralnu ili reproduktivnu funkciju potomstva (F₁). Eltrombopag je detektiran u plazmi svih F₁ mladunaca štakora, tokom sva 22 sata uzimanja uzoraka nakon primjene lijeka u F₀ grupi, što upućuje na to da je izloženost mladunaca eltrombopagu nastupila putem mlijeka (laktacijom).

Fototoksičnost

In vitro ispitivanja s eltrombopagom sugerišu potencijalni rizik od fototoksičnosti; međutim, u glodara nije bilo dokaza kožne fototoksičnosti (10 ili 7 puta veća nego klinička izloženost u odraslih ili pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 5 puta kliničke izloženosti pacijenta sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan zasnovano na AUC) ili fototoksičnosti za oči (≥ 4 puta veća nego klinička izloženost u odraslih ili pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta kliničke izloženosti pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, zasnovano na AUC). Nadalje, kliničko-farmakološko ispitivanje na 36 ispitanika nije pokazalo da je fotoosjetljivost povećana nakon primjene 75 mg eltrombopaga. Isto je mjereno indeksom odgođene fototoksičnosti. Ipak, potencijalni rizik od fotoalergija se ne može isključiti, obzirom da se specifične predkliničke studije nisu mogle provesti.

Ispitivanja juvenilnih životinja

Kod štakora prije odbijanja od sise, pri dozama koje se ne podnose dobro bili su uočeni opaciteti oka. Pri podnošljivim dozama nisu uočeni opaciteti oka (vidjeti podnaslov „Sigurnosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza“). Zaključno, uzimajući u obzir granice izloženosti na osnovu AUC-a, rizik od katarakti povezanih s eltrombopagom kod pedijatrijskih bolesnika ne može se isključiti. Nema nalaza u juvenilnih štakora koji bi upućivali na veći rizik od toksičnosti za liječenje eltrombopagom pedijatrijskih u odnosu na odrasle bolesnike s ITP-om.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

25 mg filmom obložene tablete

Jezgra

Magnezijum stearat

Manitol (E421)

Celuloza, mikrokristalna

Povidon (K30)

Natrijum skrobni glikolat, vrsta A

Ovojnica

Hipromeloza (E464)
Makrogol 400 (E1521)
Polisorbat 80 (E433)
Titanijum dioksid (E171)

50 mg filmom obložene tablete

Jezgra

Magnezijev stearat
Manitol (E421)
Celuloza, mikrokristalna
Povidon (K30)
Natrijum skrobni glikolat, vrsta A

Ovojnica

Hipromeloza (E464)
Željezni oksid crveni (E172)
Željezni oksid žuti (E172)
Makrogol 400 (E1521)
Titanijum dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Lijek čuvati van dohvata djece!

Lijek čuvati na temperaturi do 30°.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Kutija s 28 filmom obloženih tableta od 25 mg u blister pakovanju.

Kutija s 28 filmom obloženih tableta od 50 mg u blister pakovanju.

6.6 Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima za zbrinjavanje medicinskog otpada.

6.7. Režim izdavanja

Izdaje se na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Administrativno sjedište:

Novartis Pharma Services AG
Lichtstrasse 35, Basel, Švicarska

Mjesto puštanja serije lijeka u promet:

Glaxo Wellcome, S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero Burgos, Španija
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nuremberg, Njemačka
Novartis Farmacéutica, S.A., Gran Vía de les Corts Catalanes, 764, 08013 Barcelona, Španija
Lek d.d, Verovškova Ulica 57, Ljubljana - 1526, Slovenija
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

Nositelj odobrenja:

Novartis BA d.o.o., Fra Andela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

REVOLADE 25 mg filmom obložene tablete: 04-07.3-2-9400/20 od 15.11.2021.
REVOLADE 50 mg filmom obložene tablete: 04-07.3-2-9401/20 od 15.11.2021.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.05.2024.