SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA
Geltro
25 mg
50 mg
75 mg
film tableta
eltrombopag

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV
Geltro 25 mg
Jedna film tableta sadrži 31,90 mg eltrombopag olamina što odgovara 25 mg eltrombopaga.

Geltro 50 mg
Jedna film tableta sadrži 63,80 mg eltrombopag olamina što odgovara 50mg eltrombopaga.

Geltro 75 mg
Jedna film tableta sadrži 95,70 mg eltrombopag olamina što odgovara 75 mg eltrombopaga.

Za kompletan popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK
Film tableta.

Geltro 25 mg
Bijele, okrugle, bikonveksne film tablete sa podionom linijom na obje strane.

Geltro 50 mg
Narandžaste, okrugle, bikonveksne film tablete.

Geltro 75 mg
Smećkasto roze, okrugle, bikonveksne film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije
Geltro je indiciran za liječenje odraslih pacijenata s primarnom imunom trombocitopenijom (ITP) koji su refraktorni na druge vidove liječenja (npr. kortikosteroide, imunoglobuline) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Geltro je indiciran za liječenje pedijatrijskih pacijenata u dobi od 1 godine i starijih s 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).

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

Geltro je indiciran kod odraslih pacijenata 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 s iskustvom u liječenju hematoloških bolesti ili s 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.

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

Imuna (primarna) trombocitopenija
Mora se koristiti najniža doza eltrombopaga kojom se postiže i održava broj trombocita ≥ 50 000/µl. 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/jugoistočnoazijskog 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 mora biti prilagođena kako bi se postigao i održao broj trombocita ≥ 50 000/µl, koliko je potrebno da bi se smanjio rizik od nastupa 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 njegovog doziranja korigovan prema broju trombocita, kako je navedeno u Tabeli 1. Tokom liječenja eltrombopagom, kompletnu krvnu sliku (KKS), uključujući i broj trombocita i razmaz periferne krvi, treba kontrolisati jednom sedmično do postizanja stabilnog broja trombocita (≥ 50 000/µl tokom barem 4 sedmice). Nakon toga KKS i broj trombocita te razmaz periferne krvi treba kontrolisati jednom mjesečno.

Tabela 1. Prilagođavanje doze eltrombopaga kod pacijenata sa ITP-om

Broj trombocita	Prilagođavanje doze ili odgovora
< 50 000/µl nakon barem 2 sedmice liječenja	Povećati dnevnu dozu za 25 mg do maksimalno 75 mg/dan*
≥ 50 000/µl do ≤ 150 000/µl	Primijeniti najnižu dozu eltrombopaga i/ili popratnog ITP liječenja za održavanje broja trombocita na nivou kojom se može izbjeći ili smanjiti krvarenje.
> 150 000/µl do ≤ 250 000/µl	Smanjiti dnevnu dozu za 25 mg. Sačekati 2 sedmice da bi se procijenio efekat ove ili sljedećih prilagođavanja doze♦.
> 250 000/µl	Prekinuti primjenu eltrombopaga, povećati učestalost laboratorijskog praćenja trombocita na dva puta sedmično. Kada broj trombocita opet bude ≤ 100 000/µl, ponovo započnite liječenje eltrombopagom u dnevnoj dozi umanjenoj za 25 mg.

* Za pacijente koji uzimaju 25 mg eltrmbopaga 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 se može primijeniti uz druge lijekove za liječenje ITP-a. Shodno tome treba prilagoditi dozu ostalih lijekova za liječenje ITP-a kako bi se izbjegao prekomjerni porast broja trombocita tokom terapije eltrombopagom.

Da biste kod pacijenta vidjeli odgovor trombocita na bilo koje prilagodbe doze, potrebno je sačekati barem 2 sedmice prije nego se odlučite na novo prilagođavanje doze lijeka.

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

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

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 periodički biti klinički evaluirani i nadležni ljekar bi trebao, ovisno o nalazima, donijeti odluku o nastavku liječenja za svakog pacijenta ponaosob. Kod nesplenektomiranih pacijenata to treba uključivati evaluaciju povezanu sa splenektomijom. Moguća je pojava trombocitopenije nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Trombocitopenija povezana s hroničnim hepatitisom C (HCV)
Pri primjeni eltrombopaga u kombinaciji s antiviroticima, 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 povisivati unutar prve sedmice nakon započinjanja liječenja eltrombopagom. Cilj liječenja eltrombopagom treba biti postizanje najnižeg 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, koji je normalno oko 50 000-75 000/µl. Broj trombocita > 75 000/µl 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 kod pacijenata s HCV-om istočno/jugoistočnoazijskog porijekla ili pacijenata s 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 ciljna 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 stabilnog broja trombocita, obično oko 50 000-75 000/µl. Nakon toga, KKS uključujući broj trombocita, te razmaz periferne krvi treba kontrolisati jednom mjesečno. Ako broj trombocita pređe zadanu vrijednost treba se razmotriti smanjivanje dnevne doze za 25 mg. Preporučeno je sačekati 2 sedmice kako bi vidjeli efekte ove i svih narednih prilagođavanja doza.

Ne smije se prekoračiti doza od 100 mg eltrombopaga jednom dnevno.

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

Broj trombocita	Prilagođavanje doze ili odgovora
< 50 000/µl nakon barem 2 sedmice liječenja	Povećati dnevnu dozu za 25 mg do maksimalno 100 mg/dan
≥ 50 000/µl do ≤ 100 000/µl	Primijeniti najnižu dozu eltrombopaga koja je potrebna da bi se izbjeglo smanjivanje doze pegintereferona.
> 100 000/µl do ≤ 150 000/µl	Smanjiti dnevnu dozu za 25 mg. Sačekati 2 sedmice da bi se procijenio efekat ove ili

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

	sljedećih prilagođavanja doze♦.
> 150 000/µl	Prekinuti primjenu eltrombopaga, povećati učestalost praćenja trombocita na dva puta sedmično. Kada broj trombocita opet bude ≤ 100 000/µl, ponovo započnite liječenje eltrombopagom u dnevnoj dozi umanjenoj za 25 mg.*

* Kod pacijenata koji uzimaju 25 mg eltrmbopaga jednom dnevno, treba razmotriti ponovno uvođenje liječenja dozom od 25 mg svaki drugi dan.

♦ 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 neophodan je i kod odgovora s pretjeranim porastom broja trombocita ili kod značajnih abnormalnosti testova jetrene funkcije.

Teška aplastična anemija

Početni režim doziranja

Liječenje eltrombopagom potrebno je započeti dozom od 50 mg jednom dnevno. Za pacijente istočno/jugoistočnoazijskog porijekla, eltrombopag treba započeti u smanjenoj dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2). Liječenje se ne smije započinjati kod pacijenata s postojećim citogenetskim abnormalnostima na hromosomu 7.

Praćenje i prilagodba 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 potrebno je prilagoditi povećavajući je prema potrebi za po 50 mg svake 2 sedmice kako bi se postigla ciljana vrijednost broja trombocita ≥ 50 000/µl. Pacijentima koji uzimaju 25 mg jednom dnevno, potrebno je povećati dozu na 50 mg dnevno prije povećavanja doze za 50 mg. Ne smije se prekoračiti doza od 150 mg eltrombopaga dnevno. Klinički hematološki i jetreni testovi trebaju se redovno pratiti tokom cijelog liječenja eltrombopagom i korigovati režim njegova doziranja prema broju trombocita, kako je navedeno u Tabeli 3.

Tabela 3. Prilagođavanje doze eltrombopaga kod pacijenata s teškom aplastičnom anemijom

Broj trombocita	Prilagođavanje doze ili odgovora
< 50 000/µl nakon barem 2 sedmice liječenja	Povećati dnevnu dozu za 50 mg do maksimalno 150 mg/dan. Za pacijente koji uzimaju 25 mg jednom dnevno, povećati dozu na 50 mg dnenvo prije povećanja doze za 50 mg.
≥ 50 000/µl do ≤ 150 000/µl	Primijeniti najnižu dozu eltrombopaga za održavanje broja trombocita.
> 150 000/µl do ≤ 250 000/µl	Smanjiti dnevnu dozu za 50 mg. Sačekati 2 sedmice da bi se procijenio efekat ove ili sljedećih prilagođavanja doze.
> 250 000/µl	Prekinuti primjenu eltrombopaga: najmanje na 1 sedmicu. Kada broj trombocita opet bude ≤ 100 000/µl, ponovo započnite liječenje eltrombopagom u dnevnoj dozi umanjenoj za 50 mg.

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

Snižavanje doze za pacijente s odgovorom u sve tri loze (leukociti, eritrociti i trombociti)
Kod pacijenata koji postignu odgovor u sve tri loze, uključujući transfuzijsku neovisnost, koja traje najmanje 8 sedmica: doza eltrombopaga može se smanjiti za 50 %.

Ako krvna slika ostane stabilna nakon 8 sedmica na smanjenoj dozi, mora se prekinuti liječenje eltrombopagom i pratiti krvna slika. Ako broj trombocita padne na < 30 000/µl, hemoglobin padne na < 9 g/dl ili apsolutni broj neutrofila (ABN) na < 0,5 x 10^9/l, liječenje eltrombopagom može biti ponovo započeto prethodnom učinkovitom dozom.

Prekid liječenja
Ako se nije pojavio hematološki odgovor nakon 16 sedmica terapije eltrombopagom, potrebno je 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 bubrežnim oštećenjem. Pacijenti s oštećenom bubrežnom funkcijom moraju uzimati eltrombopag s oprezom i biti detaljno praćeni, npr. kontrolom serumskog kreatinina i/ili analizom urina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre
Eltrombopag ne smiju uzimati pacijenti s ITP-om s oštećenjem jetre (≥ 5 bodova po Child-Pugh skali) osim ako očekivana dobrobit ne nadmašuje već poznati rizik za trombozu portalne vene (vidjeti dio 4.4).

Ako se primjena eltrombopaga smatra neophodnom za pacijente s ITP-om s oštećenjem jetre, početna doza mora biti 25 mg jednom dnevno. Nakon uvođenja svake nove doze kod pacijenata s oštećenjem jetre, pacijenta je potrebno pratiti u razdoblju od 3 sedmice prije povećavanja doze.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata s trombocitopenijom i hroničnim HCV-om i blagim oštećenjem jetre (≤ 6 bodova po Child-Pugh ljestvici). Pacijenti s hroničnim HCV-om i pacijenti s 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 kod pacijenata s oštećenjem jetre, pacijenta je potrebno pratiti u periodu od 2 sedmice prije povećavanja doze.

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

Starije osobe
Podaci o primjeni eltrombopaga kod pacijenata s ITP-om u dobi od 65 godina i starijih su ograničeni i nema kliničkog iskustva s primjenom eltrombopaga kod pacijenata s ITP-om starijih od 85 godina. U kliničkim ispitivanjima eltrombopaga, sveukupno nisu primijećene klinički značajne razlike u sigurnosti njegove primjene između pacijenata od 65 ili više godina i mlađih pacijenata. Druga objavljena klinička iskustva nisu identificirala razlike u odgovoru između starijih i mlađih pacijenata, ali povećana osjetljivost nekih starijih pacijenata ne može se u potpunosti isključiti (vidjeti dio 5.2).

Podaci o upotrebi eltrombopaga kod pacijenata s HCV-om i pacijenata s 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/jugoistočnoazijskog porijekla, uključujući i onih s oštećenjem jetre, liječenje eltrombopagom treba započeti u dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2).

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

Broj trombocita kod pacijenata i dalje treba redovno pratiti i slijediti uobičajene preporuke o daljnjim prilagođavanjima doze.

Pedijatrijska populacija
Geltro se ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od godinu dana s ITP-om zbog nedovoljnih podataka o sigurnosti i efikasnosti. Sigurnost i efikasnost eltrombopaga kod djece i adolescenata (< 18 godina) s trombocitopenijom povezanom s hroničnim HCV-om ili teškom aplastičnom anemijom nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.
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 katjone (npr. željezo, kalcij, magnezij, aluminij, selen i cink) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije
Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kod trombocitopeničnih pacijenata sa HCV-om sa uznapredovalom 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 djelovanja, uključujući i potencijalno letalnu dekompenzaciju jetre i tromboembolijske događaje. U nastavku, koristi od liječenja prema udjelu postignutog održanog virološkog odgovora (SVR-a) kod tih pacijenata su bile skromne u poređenju sa placebom (pogotovo za one čija je početna vrijednost albumina ≤ 35g/l) kada je upoređeno sa cijelom grupom (vidjeti dio 5.1). Liječenje eltrombopagom kod tih pacijenata trebaju započinjati samo ljekari koji imaju iskustva u liječenju uznapredovalog 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 efikasnost primjene eltrombopaga nisu utvrđene za primjenu lijeka u kombinaciji s direktno djelujućim antivirusnim lijekovima koji su odobreni za liječenje hronične infekcije hepatitisom C.

Rizik od hepatotoksičnosti
Primjena eltrombopaga može poremetiti normalnu funkciju jetre i uzrokovati tešku hepatotoksičnost, koja može biti opasna po život (vidjeti dio 4.8).

Serumske vrijednosti alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST) i bilirubin trebaju biti izmjereni 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, potrebno je provesti određivanje frakcija bilirubina. Ukoliko su nalazi jetrenih enzima abnormalni, testiranje se treba ponoviti unutar 3-5 dana. Ako se abnormalne vrijednosti jetrenih enzima potvrde ponovnim testiranjem, jetrene enzime treba pratiti do nestanka tih abnormalnih vrijednosti, stabilizacije ili vraćanja na početne vrijednosti. Eltrombopag treba prekinuti ako nivo ALT poraste (≥ 3 puta iznad gornje granice normale [x GGN] kod pacijenata s normalnom funkcijom jetre, ili ≥ 3 x od početne vrijednosti ili > 5 x GGN, koja god je niža, kod pacijenata koji su prije započinjanja terapije imali povišene vrijednosti transaminaza) i ako je porast:

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

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

Potreban je oprez kod primjene eltrombopaga kod pacijenata s bolešću jetre. Kod pacijenata s ITP-om i teškom aplastičnom anemijom potrebno je koristiti niže početne doze eltrombopaga. Potrebno je pomno pratiti pacijente s oštećenjem jetre kod kojih se primjenjuje eltrombopag (vidjeti dio 4.2).

Dekompenzacija jetre (primjena s interferonom)
Dekompenzacija jetre kod pacijenata s hroničnim hepatitisom C: potrebno je pratiti pacijente s niskim početnim 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 s HCV-om, dekompenzacija jetre (ascites, hepatička encefalopatija, krvarenje iz varikoziteta, spontani bakterijski peritonitis) pojavila se češće u grupi koja je primala eltrombopag (11 %) nego u grupi koja je primala placebo (6 %). Kod pacijenata s niskim početnim vrijednostima albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeksom ≥ 10, primijećen je 3 puta veći rizik od jetrene dekompenzacije i povećanje rizika od letalnih štetnih događaja u poređenju s pacijentima s manje uznapredovalom jetrenom bolešću. Dodatno, koristi od liječenja prema udjelu postignutog SVR-a kod tih pacijenata su bile skromne u poređenju s placebom (pogotovo za one čija je početna vrijednost albumina ≤ 35 g/l) kada je poređeno sa cijelom grupom. Kod tih pacijenata eltrombopag treba primjenjivati samo nakon pomnog razmatranja očekivane koristi u odnosu na rizik primjene. Pacijente s takvim parametrima treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma dekompenzacije jetre. Kriterije za prestanak terapije treba pogledati u sažetku karakteristika za lijek za određeni interferon. Eltrombopag treba prestati davati ako se prekine liječenje antivirusnim lijekovima zbog dekompenzacije jetre.

Trombotičke/tromboembolijske komplikacije
U kontrolisanim ispitivanjima pacijenata s trombocitopenijom i HCV-om koji su primali terapiju zasnovanu na interferonu (n=1439), 38 od 955 pacijenata (4 %) koji su primali eltrombopag, te 6 od 484 pacijenata (1 %) u grupi s placebom imalo je 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 kod obje terapijske grupe (2% kod pacijenata koji su primali eltrombopag u odnosu na < 1 % za placebo). Nije uočena specifična vremenska povezanost početka liječenja i pojave TED. Pacijenti koji su imali niske nivoe albumina (≤ 35 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 s mlađim pacijentima. Eltrombopag se može dati tim pacijentima tek nakon pažljive procjene odnosa očekivane koristi naspram rizika. Pacijente treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma TED.

Nađen je povećani rizik za TED kod pacijenata s hroničnom bolešću jetre liječenih dozom od 75 mg eltrombopaga jednom na dan tokom 2 sedmice priprema za invazivne zahvate. TED je doživjelo šest od 143 (4 %) odraslih pacijenata s hroničnom bolešću jetre koji su primali eltrombopag (svi u sistemu vene porte), te dva od 145 (1 %) pacijenata u grupi s placebom (jedan u sistemu vene porte i jedan infarkt miokarda). Pet od 6 pacijenata liječenih eltrombopagom je imalo trombotičke komplikacije pri broju trombocita > 200 000/µl i unutar 30 dana od posljednje doze eltrombopaga. Eltrombopag nije indiciran za liječenje trombocitopenije kod pacijenata s hroničnom bolešću jetre kao priprema za invazivne postupke.

U kliničkim ispitivanjima eltrombopaga kod pacijenata s ITP-om, tromboembolijski događaji (TED) su primijećeni i pri niskom i normalnom broju trombocita. Oprez je potreban ako se eltrombopag primjenjuje pacijentima s već poznatim visokim rizikom za nastanak TED uključujući nasljedne (npr. faktor V Leiden) ili stečene faktore rizika (npr. nedostatak AT III, antifosfolipidni sindrom), visoku dob, dugotrajnu imobilizaciju, zloćudne bolesti, primjenu oralnih kontraceptiva ili hormonskog nadomjesnog liječenja, operativni zahvat, traumu, 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 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 pacijenata zbog ograničenog broja izloženih

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

pacijenata. S obzirom da je najveća odobrena doza indicirana za pacijente s teškom aplastičnom anemijom (150 mg/dan) i zbog prirode te reakcije, TED-ovi se mogu očekivati u ovoj populaciji pacijenata.

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

Krvarenje nakon prestanka primjene eltrombopaga
Nakon prekida liječenja eltrombopagom kod pacijenata s ITP-om najvjerovatnije će se ponovo javiti trombocitopenija.
Nakon prekida, kod većine pacijenata broj trombocita se vraća na početni nivo 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 antikoagulantnih i/ili antitrombocitnih lijekova, poništavanje efekta antikoagulansa ili potporu trombocitima. Broj trombocita je neophodno pratiti jednom sedmično tokom 4 sedmice nakon prestanka uzimanja eltrombopaga.

U kliničkim ispitivanjima HCV-a, nakon prestanka uzimanja peginterferona, ribavirina i eltrombopaga ustanovljena je povećana incidencija krvarenja iz probavnog sistema, uključujući ozbiljne i slučajeve opasne po život. Nakon prestanka liječenja pacijente treba pratiti zbog moguće pojave znakova ili simptoma krvarenja u probavnom sistemu.
Retikulinska formacija koštane srži i rizik od fibroze koštane srži
Eltrombopag može povisiti rizik od razvoja ili progresivnog umnožavanja retikulinskih niti u koštanoj srži. Značenje ovog nalaza, kao i u slučaju ostalih agonista trombopoetinskih receptora (TPO-R), nije još utvrđeno.

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 provoditi analizu kompletne krvne slike i diferencijalne slike leukocita. Ako se primijete nezrele ili displastične stanice, 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 pacijent razvije pogoršanje ili nove morfološke abnormalnosti ili citopeniju, liječenje eltrombopagom treba prekinuti i razmotriti biopsiju koštane srži, uključujući bojenje kojim se otkriva fibroza.

Progresija postojećeg mijelodisplastičkog sindroma (MDS)
Postoji teorijska zabrinutost da bi agonisti trombopoetinskih receptora (TPO-R) mogli stimulisati progresiju postojećih hematoloških zloćudnih bolesti poput MDS-a. Agonisti TPO-R su faktori rasta koji uzrokuju ekspanziju progenitorskih trombopoetskih ćelija, njihovu diferencijaciju i stvaranje trombocita. TPO-R su prvenstveno prisutni na površini ćelija mijeloidne loze.

U kliničkim ispitivanjima s TPO-R agonistima u pacijenata s MDS-om pronađeni su slučajevi s prolaznim povećanjem broja blasta te postoje izvještaji o slučajevima progresije MDS-a u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML).

Dijagnoza ITP-a ili teške aplastične anemije kod odraslih i starijih pacijenata treba biti potvrđena isključivanjem drugih kliničkih stanja koja se prezentiraju trombocitopenijom, a posebno se mora isključiti dijagnozu MDS-a. Kod pacijenata starijih od 60 godina, sa sistemskim simptomima ili abnormalnim znakovima kao što su povećanje broja perifernih blasta, tokom bolesti i liječenja trebalo bi razmotriti punkciju koštane srži i biopsiju.

Efikastnost i sigurnost eltrombopaga nisu utvrđene za liječenje trombocitopenije koja je posljedica MDS-a. Geltro se ne smije koristiti izvan kliničkih ispitivanja za liječenje trombocitopenije koja je posljedica MDS-a.

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

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

Kod pacijenata s teškom aplastičnom anemijom mogu se pojaviti citogenetske abnormalnosti. Nije poznato povećava li eltrombopag rizik od citogenetskih abnormalnosti kod pacijenata s teškom aplastičnom anemijom. U kliničkom ispitivanju faze II refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom s 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 pacijenata [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 pacijenata [7/31 (gdje su 3 od njih imala promjene na hromosomu 7)]. Svih 7 pacijenata imalo je normalnu citogenetiku na početku.
Šest pacijenata imalo je citogenetsku abnormalnost u 3. mjesecu terapije eltrombopagom i jedan pacijent je imao citogenetsku abnormalnost u 6. mjesecu.

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

Za pacijente s teškom aplastičnom anemijom koji su refraktorni na prethodnu imunosupresivnu terapiju ili jako pretretirani 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 primijećena je u toksikološkim studijama eltrombopaga na glodavcima (vidjeti dio 5.3). U kontrolisanim ispitivanjima pacijenata s trombocitopenijom i HCV-om koji su primali terapiju interferonom (n=1439) progresija već postojeće (ishodišno prisutne) katarakte ili pojava katarakte zabilježena je kod 8 % pacijenata u grupi koja je primala eltrombopag, te 5 % u grupi koja je primala placebo. Retinalna krvarenja, većinom 1. i 2. stepena zabilježena su kod pacijenata s HCV-om koji su primali interferon, ribavirin i eltrombopag (2 % u grupi koja je primala eltrombopag i 2 % u placebo grupi). 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 učinak 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
Izostanak odgovora na liječenje eltrombopagom ili neuspjeh održavanja broja trombocita 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. Kod pacijenata koji uzimaju eltrombopag 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 valjanosti rezultata.

Sadržaj natrija
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj dozi, u osnovi ne sadrži natrij.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

Efekti 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 kod 39 zdravih odraslih ispitanika, povisila je plazmatski C_{max} rosuvastatina za 103% (90%-ni interval pouzdanosti [CI]: 82%, 126%) i $AUC_{0-\infty}$ za 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 istovremeno s eltrombopagom, treba razmotriti smanjenje doze statina uz praćenje eventualne pojave nuspojava statina (vidjeti dio 5.2).

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

Supstrati citokroma P450
U ispitivanjima na humanim jetrenim mikrosomima eltrombopag (do 100 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 paklitakselom i diklofenakom kao supstratima. Primjena eltrombopaga u dozi od 75 mg jednom dnevno tokom 7 dana kod 24 zdravih muškarca nije inhibirala niti inducirala metabolizam supstrata za 1A2 (kofein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) ili 3A4 (midazolam) kod 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 kad 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 $AUC_{(0-\tau)}$ 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.

Efekat 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 s ciklosporinom. Možda će biti potrebno povećanje doze
eltrombopaga na osnovu broja trombocita.

Polivalentni katijni (helacija)
Eltrombopag stvara helate s polivalentnim katjonima poput željeza, kalcija, magnezija, aluminija, selena i cinka. Primjena jedne doze eltrombopaga od 75 mg s antacidom koji sadrži polivalentne katjone (1524 mg aluminij hidroksida i 1425 mg magnezij 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 dva sata prije ili četiri sata nakon bilo kojeg preparata/proizvoda kao što su antacidi, mliječni proizvodi ili nadomjesni preparati minerala koji sadrže polivalentne katjone kako bi se izbjeglo značajno smanjenje apsorpcije eltrombopaga uslijed stvaranja helata (vidjeti dijelove 4.2
i 5.2).

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

Lopinavir/ritonavir
Istovremena primjena eltrombopaga s lopinavirom/ritonavirom može uzrokovati smanjenje koncentracije eltrombopaga. Ispitivanje sa 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/ritonavirom.

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 boceprevira od 800 mg svakih 8 sati ili telaprevira od 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 preporučenog raspona (vidjeti dio 4.2).

Interakcije s hranom

Primjena eltrombopag tableta 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 plazmatsku koncentraciju eltrombopaga u klinički značajnoj mjeri (vidjeti dio 4.2).

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje
Trudnoća
Nema podataka ili su podaci o primjeni eltrombopaga kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Primjena lijeka Geltro se ne preporučuje za vrijeme trudnoće.

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija za muškarce i žene
Primjena lijeka Geltro se ne preporučuje kod žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju kontracepciju.

Dojenje

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

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. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Geltro uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

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 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama
Eltrombopag zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Kada se razmatra sposobnost pacijenta da izvodi zadatke koji zahtijevaju donošenje odluka, motoričke i kognitivne sposobnosti treba imati na umu klinički status pacijenta i profil neželjenih djelovanja eltrombopaga, uključujući omaglicu i smanjenu budnost.

4.8 Neželjena djelovanja
Sažetak sigurnosnog profila

Imuna trombocitopenija kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata
Sigurnost eltrombopaga procijenjena je kod odraslih pacijenata (N=763) pomoću udruženih dvostruko slijepih, placebom kontrolisanih ispitivanja TRA100773A i B, TRA102537 (RAISE) i TRA113765, u kojima su 403 pacijenta bila izložena eltrombopagu i 179 placebu, uz podatke iz završenih otvorenih ispitivanja (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) i TRA112940 (vidjeti dio 5.1). Pacijenti su primali ispitivani lijek do 8 godina (u ispitivanju EXTEND). Najvažnija ozbiljna neželjena djelovanja bila su hepatotoksičnost i trombotični/tromboembolijski događaji. Najčešća neželjena djelovanja koja su se pojavila u najmanje 10% pacijenata uključivala su mučninu, proljev, povišenu alanin aminotransferazu i bolove u leđima.

Sigurnost eltrombopaga kod pedijatrijskih pacijenata (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. Pacijenti su bili randomizirani u omjeru 2:1 i primali su eltrombopag (n=63) ili placebo (n=29) do 13 sedmica u randomiziranom razdoblju ispitivanja. PETIT (TRA108062) je bilo ispitivanje od tri dijela, raspoređena kohorta, otvoreno i dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolisano. Pacijenti su bili randomizirani u omjeru 2:1 i primali su eltrombopag (n=44) ili placebo (n=21), do 7 sedmica. Profil neželjenih djelovanja bio je uporediv s onim uočenim kod odraslih, a bile su uočene i neka dodatna neželjena djelovanja navedena u tabeli u nastavku i označena znakom ♦. Najčešća neželjena djelovanja kod pedijatrijskih pacijenata s ITP-om u dobi od 1 i više godina (≥ 3 % i više od placeba) bile su infekcija gornjeg dijela dišnog sistema, nazofaringitis, kašalj, pireksija, bol u abdomenu, orofaringealna bol, zubobolja i rinoreja.

Trombocitopenija s HCV infekcijom kod odraslih pacijenata
ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 liječenih eltrombopagom) i ENABLE 2 (TPL108390 n=805) su bila randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana ispitivanja u više centara za procjenu efikasnosti i sigurnosti eltrombopaga kod pacijenata s trombocitopenijom i HCV infekcijom koji su inače imali pravo započeti antivirusnu terapiju. U ispitivanjima HCV-a sigurnosnu populaciju su činili svi randomizirani pacijenti koji su primali lijek iz dvostruko slijepog ispitivanja tokom 2. dijela ENABLE 1 (liječenje eltrombopagom n=450, liječenje placebom n=232) i ENABLE 2 ispitivanja (liječenje eltrombopagom n=506, liječenje placebom n=252). Pacijentisu analizirani na osnovu primljenog liječenja (ukupna sigurnosna populacija iz dvostruko slijepog ispitivanja, eltrombopag n=955 i placebo n=484). Najvažnija uočena ozbiljna neželjena djelovanja bila su hepatotoksičnost i trombotični/tromboembolijski događaji. Najčešća neželjena djelovanja koja su se pojavila kod najmanje 10% pacijenata uključivala su glavobolju, anemiju, smanjeni apetit, kašalj, mučninu, proljev, hiperbilirubinemiju, alopeciju, svrbež, mialgiju, pireksiju, umor, bolest sličnu gripi, asteniju, zimicu i edeme.

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

Teška aplastična anemija kod odraslih pacijenata
Sigurnost eltrombopaga kod teške aplastične anemije ocijenjena je u otvorenom ispitivanju s jednom grupom (N=43) u kojem se 11 pacijenata (26%) liječilo > 6 mjeseci, a 7 pacijenata (16 %) liječilo se > 1 godine (vidjeti dio 5.1). Najčešća neželjena djelovanja koja su se pojavila kod najmanje 10% pacijenata uključivala su glavobolju, omaglicu, kašalj, orofaringealnu bol, rinoreju, mučninu, proljev, bol u abdomenu, porast transaminaza, artralgiju, bol u ekstremitetima, spazme mišića, umor, i pireksiju.

Popis neželjenih djelovanja
Neželjena djelovaja 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 izvještaja nakon stavljanja lijeka u promet navedene su ispod, prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema i učestalosti. Unutar svake klasifikacije organskih sistema, neželjena djelovanja na lijek su navedena prema učestalosti, navodeći prvo najčešća. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svako neželjeno djelovanje na lijek je zasnovana na sljedećoj konvenciji (CIOMS III): vrlo često (≥1/10); često (≥ 1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10 000 i <1/1000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Ispitivana populacija s ITP-om

Klasifikacija organskog sistema	Učestalost	Neželjeno djelovanje
Infekcije i infestacije	vrlo često	nazofaringitis♦, infekcija gornjeg dijela respiratornog sistema♦
	često	faringitis, influenca, herpes u ustima, pneumonija, sinusitis, tonzilitis, infekcije disajnih puteva, gingivitis
	manje često	kožne infekcije
Dobroćudne, 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, smanjeni apetit, povišen nivo mokraćne kiseline u krvi
	manje često	anoreksija, giht, hipokalcemija
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,

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

		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 uzorkovano 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	mijalgija, 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
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	pireksija*, bol u grudima, 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 mokraće
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	manje često	Opekotine od sunca

♦ Dodatna neželjena djelovanja uočena u pedijatrijskim ispitivanjima (u dobi od 1 do 17 godina)

† Porast alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze može se dogoditi uporedo, iako sa vrlo niskom učestalošću.

‡ Grupni pojam s preporučenim pojmovima akutna ozljeda bubrega i zatajenje bubrega

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

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

Klasifikacija organskog sistema	Učestalost	Neželjena djelovanja
Infekcije i infestacije	često	infekcije mokraćnog sistema, infekcije gornjih disajnih puteva, bronhitis, nazofaringitis, influenca, herpes u ustima
	manje često	gastroenteritis, faringitis
Dobroćudne, zloćudne 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	smanjen 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	mijalgija
	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
Opšti 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 grudima koji nisu kardijalnog porijekla, edem, periferni edem
	manje često	svrbež na mjestu injiciranja, osip na mjestu injiciranja, nelagoda u grudima
Pretrage	često	Povećan nivo bilirubina u krvi, smanjenje tjelesne težine, sniženi broj leukocita, sniženi hemoglobin,

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

		snižen broj neutrofila, povećan INR, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, povišena koncentracija glukoze u krvi, sniženi albumin u krvi
	manje često	produženje QT intervala u elektrokardiogramu

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

Ispitivana populacija sa teškom aplastičnom anemijom

Klasifikacija organskog sistema	Učestalost	Neželjeno djelovanje
Poremećaji krvi i limfnog sistema	često	neutropenija, infarkt slezene
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	preopterećenje željezom, smanjen apetit, hipoglikemija, povećani apetit
Psihijatrijski poremećaji	često	anskioznost, depresija
Poremećaji nervnog sistema	vrlo često	glavobolja, omaglica
	često	sinkopa
Poremećaji oka	često	suhoća oka, katarakta, očni ikterus, zamagljeni 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	proljev, 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 uzorkovano lijekom* * Slučajevi oštećenja jetre uzrokovanog lijekom prijavljeni su kod pacijenata 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	hormaturija
Opšti 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 nuspojava

Trombotični/tromboembolijski događaji (TED)
U 3 kontrolisana i 2 nekontrolisana klinička ispitivanja, među odraslim pacijentima s ITP-om koji su primali eltrombopag (n=446), 17 pacijenata je doživjelo ukupno 19 TED, koji su uključivali (navedeni prema padajućem redoslijedu pojavljivanja): duboku vensku trombozu (n=6), plućnu emboliju (n=6), akutni infarkt miokarda (n=2), cerebralni infarkt (n=2), emboliju (n=1) (vidjeti dio 4.4).

U placebom kontrolisanoj studiji (n=288, sigurnosna skupina), nakon 2 sedmice liječenja u okviru priprema za invazivne zahvate, 6 od 143 (4 %) odraslih pacijenata s hroničnom jetrenom bolešću koji su primali eltrombopag, doživjelo je 7 tromboembolijskih događaja u sistemu portalne vene dok su 2 od 145 (1%) pacijenata u placebo grupi doživjela 3 tromboembolijska događaja. Pet od 6 pacijenata liječenih eltrombopagom doživjelo je tromboembolijski događaj pri broju trombocita > 200 000/µl.

Nisu identificirani specifični faktori rizika kod pacijenata koji su doživjeli tromboembolijski događaj s izuzetkom broja trombocita ≥ 200 000/µl (vidjeti dio 4.4).

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

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

Jetrena dekompenzacija (primjena s interferonom)
Pacijenti s hroničnim hepatitisom C i cirozom za vrijeme primanja terapije interferonom alfa mogu imati rizik od jetrene dekompenzacije. U 2 kontrolisana klinička ispitivanja trombocitopeničnih pacijenata s HCV-om, jetrena dekompenzacija (ascites, jetrena encefalopatija, krvarenje iz varikoziteta, spontani bakterijski peritonitis) je češće prijavljena u grupi s eltrombopagom (11%) nego u grupi s placebom (6%). Kod pacijenata s niskim početnim vrijednostima albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeksom ≥ 10 na početku liječenja, rizik od jetrene dekompenzacije bio je 3 puta veći uz povećanje rizika pojave po život opasnog štetnog događaja u poređenju s onima koji su imali manje uznapredovalu bolest jetre. Takvim pacijentima eltrombopag se može propisati samo nakon pažljivog razmatranja očekivanih koristi u odnosu na rizike. Pacijente s tim karakteristikama treba pažljivo motriti 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. stupnja), reverzibilna i nisu bila udružena s klinički značajnim simptomima koji bi ukazivali na oštećenje jetrene funkcije. U preko 3 placebom kontrolisana ispitivanja kod odraslih s hroničnim ITP-om, abnormalnost jetrenog testa 4. stepena doživjeli su 1 pacijent u placebo grupi i 1 pacijent u eltrombopag grupi. U dva placebo kontrolisana ispitivanja kod pedijatrijskih pacijenata (u dobi od 1 do 17 godina) s hroničnim ITP-om, povišenje ALT-a 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 pacijenata s HCV-om, povišenje ALT-a ili AST-a od 3 x GGN bilo je prijavljeno u 34 % slučajeva u eltrombopag grupi i 38 % slučajeva u placebo grupi. Većina pacijenata koji su primali eltrombopag u kombinaciji s terapijom peginterferonom/ribavirinom doživjela je indirektnu hiperbilirubinemiju. Sveukupno, ukupni bilirubin ≥ 1,5 x 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 x GGN s ukupnim (indirektnim) bilirubinom >1,5 x GGN bio je prijavljen kod 5% pacijenata. Ukupni bilirubin >1,5 x GGN dogodio se kod 14% pacijenata.

Trombocitopenija nakon prekida liječenja
U 3 kontrolisana klinička ispitivanja ITP-a, nakon prekida liječenja zabilježen je prolazni pad broja trombocita na vrijednosti niže od ishodišnih kod 8% pacijenata na eltrombopagu i 8% ispitanika na placebu (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 s ITP-om liječenje eltrombopagom je prekinuto zbog umnožavanja 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), primijećena je incidencija novih citogenetskih abnormalnosti kod 17,1% odraslih pacijenata [7/41 (gdje su 4 njih imala promjene na hromosomu 7)]. Medijan vremena ispitivanja do pojave citogenetske abnormalnosti bio je 2,9 mjeseci.

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

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 kod 22,6 % odraslih pacijenata [7/31 (gdje su 3 od njih imala promjene na hromosomu 7)]. Svih 7 pacijenata imalo je normalnu citogenetiku na početku. Šest pacijenata imalo je citogenetsku abnormalnost u 3. mjesecu terapije eltrombopagom i jedan pacijent je imao citogenetsku abnormalnost u 6. mjesecu.

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

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka
Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, od velike je važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/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 Mlađenovića bb, Banja Luka ili putem 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 katjone metala kao što su kalcij, aluminij ili magnezij, koji će helirati eltrombopag i tako smanjiti njegovu apsorpciju. Potrebno je pažljivo pratiti broj trombocita. Potrebno je ponovno 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 pacijent uzeo 5000 mg eltrombopaga. Prijavljena neželjena djelovanja uključivala su blagi osip, prolaznu bradikardiju, porast ALT i AST i umor. Jetreni enzimi mjereni između 2. i 18. dana od ingestije, dosegli su najvišu vrijednost 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/µl, a najviši izmjereni broj trombocita je bio 929 000/µl. Svi navedeni događaji prošli su bez posljedica i bez potrebe za daljnjim liječenjem.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamske krakteristike

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

Mehanizam djelovanja

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

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

Klinička efikasnost i sigurnost

Ispitivanja imune (primarne) trombocitopenije (ITP)
Dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana ispitivanja faze III, RAISE (TRA102537) i TRA100773B, i dvije otvorene studije REPEAT (TRA108057) i EXTEND (TRA105325), procjenjivale su sigurnost i efikasnost eltrombopaga kod odraslih pacijenata s prethodno liječenim ITP-om. Sveukupno, eltrombopag je primijenjen u ukupno 277 pacijenata s ITP-om tokom najmanje 6 mjeseci i kod 202 pacijenta tokom najmanje 1 godine. Ispitivanje faze II s jednom grupom TAPER (CETB115J2411) procjenjivalo je sigurnost i efikasnost eltrombopaga i njegovu sposobnost izazivanja održanog odgovora nakon prekida liječenja kod 105 odraslih pacijenata s ITP-om koji su imali relaps ili nisu imali odgovor na kortikosteroide u prvoj liniji liječenja.

Dvostruko slijepa, placebom kontrolisana ispitivanja
RAISE: 197 pacijenata s ITP-om randomizirano je u omjeru 2:1 na eltrombopag (n=135) i placebo (n=62). Pacijenti su stratificirani na osnovu provedene ili neprovedene splenektomije, primjene lijekova za ITP na početku ispitivanja i početnog broja trombocita. Doza eltrombopaga je prilagođavana tokom perioda liječenja od 6 mjeseci na osnovu individualnog broja trombocita. Svi su pacijenti 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 75 mg.

Uz to, pacijentima se moglo postepeno smanjiti ostale lijekove za ITP, kao i primijeniti dodatno (*rescue*) liječenje u slučaju potrebe, sve prema lokalnim principima zbrinjavanja takvih pacijenata. Više od pola svih pacijenata u svakoj ispitivanoj grupi je imalo ≥ 3 prethodna pokušaja liječenja ITP-a, a 36 % je prethodno bilo splenektomirano.

Medijan početnog broja trombocita je iznosio 16 000/μl za obje ispitivane grupe, i u grupi liječenoj eltrombopagom njihov je broj održavan iznad 50 000/μl na svim kontrolnim pregledima tokom liječenja počevši od 15. dana; nasuprot tome medijan broja trombocita u placebo grupi ostao je < 30 000/μl tokom cijelog ispitivanja.

Tokom 6 mjeseci liječenja, kod značajno većeg broja pacijenata koji su primali eltrombopag je postignut odgovor na liječenje s brojem trombocita između 50 000 i 400 000/μl, bez dodatnog (*rescue*) liječenja, p < 0,001. Pedeset četiri posto pacijenata liječenih eltrombopagom i 13% pacijenata koji su primali placebo postiglo je ovaj stepen odgovora nakon 6 sedmica liječenja. Sličan je odgovor (prema broju trombocita) održan tokom cijelog ispitivanja, odnosno 52% pacijenata koji su primali eltrombopag, i 16% pacijenata koji su primali placebo odgovorilo je na liječenje na kraju šestomjesečnog perioda.

Tabela 4 Rezultati sekundarne efikasnosti iz RAISE studije

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Ključni sekundarni ishodi ispitivanja		
Kumulativni broj sedmica sa brojem trombocita ≥50 000-400 000/μl, srednja vrijednost (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacijenti sa ≥75% nalaza unutar ciljnog raspona vrijednosti (50 000 do 400 000/μl), n (%)	51 (38)	4 (7)
p-vrijednost[a]	< 0,001	
Pacijenti s krvarenjem (WHO stepen 1-4) u bilo koje vrijeme tokom 6 mjeseci, n (%)	106 (79)	56 (93)
p-vrijednost[a]	0,012	
Pacijenti s krvarenjem (WHO stepen 2-4) u bilo koje vrijeme tokom 6 mjeseci, n (%)	44 (33)	32 (53)

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

p-vrijednost[a]	0,002	
Potreba za dodatnim (*rescue*) liječenjem, n (%)	24 (18)	25 (40)
p-vrijednost[a]	0,001	
Pacijenti koji su primali terapiju za ITP na početku ispitivanja (n)	63	31
Pacijenti kojima je pokušano smanjenje ili prekid ishodišnog liječenja, n (%)[b]	37 (59)	10 (32)
p-vrijednost[a]	0,016	

a Model logističke regresije prilagođen za varijable randomizirane u strature
b 21 od 63 (33%) pacijenata liječenih eltrombopagom koji su uzimali druge lijekove za liječenje ITP na početku ispitivanja, trajno je prekinulo sve prethodno liječenje

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

TRA100773B: Primarna mjera ishoda efikasnosti bila je udio pacijenata koji su odgovorili na liječenje (tzv. „respondera“), osoba s ITP-om kod kojih je do 43. dana ispitivanja s početne vrijednosti od < 30 000/l, došlo do porasta broja trombocita na 50 000/l; pacijenti koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje zbog porasta broja trombocita 200 000/µl su također smatrani „responderima“, a oni koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju iz bilo kojeg drugog razloga smatrani su „non-responderima“, bez obzira na broj trombocita. Ukupno 114 pacijenata s prethodno liječenim ITP-om randomizirano je u omjeru 2:1, u grupu koja je dobivala eltrombopag (n=76) i grupu koja je dobivala placebo (n=38).

Tabela 5 Rezultati efikasnosti iz studije TRA100773B

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
Ključni sekundarni ishodi ispitivanja		
Pogodni za analizu efikasnosti, n	73	37
Pacijenti sa brojem trombocita ≥50 000/µl, do 42. dana liječenja (u poređenju s početnim brojem <30 000/µl), n(%)	43 (59)	6 (16)
p-vrijednost[a]	< 0,001	
Ključni sekundarni ishodi ispitivanja		
Pacijenti s procjenom krvarenja 43. dana, n	51	30
Krvarenje (WHO stepen 1-4), n (%)	20 (39)	18 (60)
p-vrijednost[a]	0,029	

a Model logističke regresije prilagođen za varijable randomizirane u strature

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 početni broj trombocita (≤ 15 000/µl, > 15 000/µl) na početku randomizacije.

U ispitivanjima RAISE i TRA100773B, u podgrupi pacijenata s ITP-om s početnim brojem trombocita ≤ 15 000/µl, medijan broja trombocita nije dosegao ciljnu vrijednost (> 50 000/µl), iako je u obje studije 43% od pacijenata liječenih eltrombopagom odgovorilo na liječenje nakon 6 sedmica. Osim toga, u RAISE studiji 42% pacijenata s početnim brojem trombocita ≤ 15 000/µl 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.

Otvorena nekontrolisana ispitivanja

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

REPEAT (TRA108057): Ovo otvoreno ispitivanje s ponavljanim dozama (3 ciklusa po 6 sedmica liječenja, nakon kojih su uslijedile 4 sedmice bez liječenja) pokazalo je da periodična primjena eltrombopaga u višekratnim ciklusima ne pokazuje gubitak odgovora.

EXTEND (TRA105325): Eltrombopag je primijenjen kod 302 pacijenta s ITP-om u produžetku otvorenog ispitivanja, 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 i 18 je završilo 6 godina ispitivanja. Medijan početnog broja trombocita iznosio je 19 000/µl prije primjene eltrombopaga. Medijan broja trombocita nakon 1, 2, 3, 4, 5, 6 i 7 godina ispitivanja iznosio je redom 85 000/µl, 85 000/µl, 105 000/µl, 64 000/µl, 75 000/µl, 119 000/µl i 76 000/µl.

TAPER (CETB115J2411): Ovo je bilo ispitivanje faze II s jednom grupom koje je uključivalo pacijente s ITP-om koji su liječeni eltrombopagom nakon neuspjeha liječenja kortikosteroidima u prvoj liniji neovisno o vremenu od dijagnoze. U ispitivanje je uključeno ukupno 105 pacijenata i započeli su liječenje s 50 mg eltrombopaga jednom dnevno (25 mg jednom dnevno za pacijente istočno/jugoistočnoazijskog porijekla). Doza eltrombopaga je prilagođavana tokom perioda liječenja na osnovu individualnog broja trombocita s ciljem postizanja broja trombocita ≥ 100 000/µl.

Ad-hoc analiza je provedena kod n=105 pacijenata prema vremenu od dijagnoze ITP-a kako bi se procijenio rani odgovor na eltrombopag u četiri različite kategorije trajanja ITP-a novodijagnosticirani ITP < 3 mjeseca, perzistentni ITP od 3 do < 6 mjeseci, perzistentni ITP od 6 do ≤ 12 mjeseci, i hronični ITP > 12 mjeseci). 49 % pacijenata (n=51) imalo je dijagnozu ITP-a <3 mjeseca, 20 % (n=21) od 3 do < 6 mjeseci, 17 % (n=18) od 6 do ≤ 12 mjeseci i 14 % (n=15) > 12 mjeseci.

Do zaključnog datuma (22. oktobra 2021.), pacijenti su bili izloženi eltrombopagu uz medijan (Q1-Q3) trajanja od 6,2 mjeseca (2,3-12,0 mjeseci). Medijan (Q1-Q3) broja trombocita na početku je bio 16 000/ µl (7 800-28 000/ µl).

Odgovor prema broju trombocita (definisan kao broj trombocita ≥ 50 000/µl barem jednom do 9. sedmice bez dodatnog (*rescue*) liječenja) je postignut u 84% (95% CI: 71% do 93%) novodijagnosticiranih pacijenata s ITP-om, 91% (95% CI: 70% to 99%) pacijenata s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 3 do < 6 mjeseci), 94% (95% CI: 73% do 100%) pacijenata s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 6 do ≤ 12 mjeseci), i kod 87% (95 % CI: 60% to 98%) pacijenata s hroničnim ITP-om.

Stopa potpunog odgovora, definisanog kao broj trombocita ≥ 100 000/µl barem jednom do 9. sedmice bez dodatnog (*rescue*) liječenja, bila je 75% (95 % CI: 60 % to 86 %) kod novodijagnosticiranih pacijenata ITP-om, 76% (95% CI: 53% do 92%) kod pacijenata s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 3 do < 6 mjeseci), 72 % (95% CI: 47% do 90%) kod pacijenata s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 6 do ≤ 12 mjeseci), i kod 87% (95% CI: 60% do 98%) pacijenata s hroničnim ITP-om.

Stopa dugotrajnog odgovora prema broju trombocita, definisana kao broj trombocita ≥ 50 000/µl tokom najmanje 6 od 8 uzastopnih procjena bez dodatnog (*rescue*) liječenja tokom prvih 6 mjeseci u ispitivanju, bila je 71% (95% CI: 56% do 83%) kod novodijagnosticiranih pacijenata s ITP-om, 81% (95% CI: 58% do 95%) kod pacijenata s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 3 do < 6 mjeseci), 72% (95% CI: 47% to 90,3%) kod pacijenata s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 6 do ≤ 12 mjeseci), i 80% (95% CI: 52% do 96%) kod pacijenata s hroničnim ITP-om.

Kada je ocijenjeno prema ljestvici krvarenja WHO-a, udio pacijenata s novodijagnosticiranim i perzistentnim ITP-om bez krvarenja u 4. sedmici bio je u rasponu od 88% do 95% u poređenju sa 37% do 57% na početku. Za pacijente s hroničnim ITP-om to je bilo 93% u poređenju sa 73% na početku.

Sigurnost eltrombopaga bila je konzistentna u svim kategorijama ITP-a i u skladu s njegovim poznatim sigurnosnim profilom.

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

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

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do 17 godina)
Sigurnost i efikasnost eltrombopaga kod pedijatrijskih pacijenata bili su istraživani u dva ispitivanja.
TRA115450 (PETIT2): Mjera primarnog ishoda bila je održani odgovor, definisan kao udio pacijenata koji su primali eltrombopag, u poređenju s placebom, i koji su postigli broj trombocita ≥ 50 000/µl tokom najmanje 6 od 8 sedmica (bez simptomatske terapije), između 5. i 12. sedmice tokom dvostruko slijepog randomiziranog razdoblja. Pacijentima 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 iz medicinskog razloga te su imali broj trombocita < 30 000/µl. Devedeset dvoje pacijenata bilo je randomizirano prema tri stratuma dobnih kohorti (2:1) na primanje eltrombopaga (n=63) ili placeba (n=29). Doza eltrombopaga mogla se prilagođavati na osnovu pojedinačnog broja trombocita.

Ukupno je značajno veći udio pacijenata na eltrombopagu (40%) u poređenju s onima na placebu (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 kod pedijatrijskih pacijenata s hroničnim ITP-om

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

Statistički manje pacijenata na eltrombopagu trebalo je simptomatsku terapiju tokom randomiziranog razdoblja u poređenju s pacijentima na placebu (19 % [12/63] vs. 24 % [7/29], p=0,032).

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

Pacijenti su smjeli smanjiti ili prekinuti početnu terapiju za ITP samo tokomm otvorene faze ispitivanja i 53% (8/15) pacijenata moglo 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 pacijenata koji su postigli broj trombocita ≥ 50 000/µl najmanje jednom između 1. i 6. sedmice randomiziranog perioda. Pacijentima je dijagnosticiran ITP najmanje 6 mjeseci i bili su refraktorni ili imali relaps na najmanje jednoj prethodnoj terapiji za ITP s brojem trombocita < 30 000/µl (n=67). Tokom randomiziranog perioda ispitivanja pacijenti su bili randomizirani prema tri stratuma dobnih kohorti (2:1) na eltrombopag (n=45) ili placebo (n=22). Doza eltrombopaga mogla se prilagođavati na osnovu pojedinačnog broja trombocita.

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

Održani 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.

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

Ispitivanja hroničnog hepatitisa C povezanog s trombocitopenijom
U dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana ispitivanja procjenjivana je efikasnost i sigurnost primjene eltrombopaga u liječenju trombocitopenije kod pacijenata s HCV infekcijom. U ispitivanju ENABLE 1 je kao antivirusno liječenje 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 s brojem trombocita < 75 000/µl uključeni i stratificirani prema broju trombocita (< 50 000/µl i ≥ 50 000/µl do < 75 000/µl), HCV RNA pri probiru (< 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 s 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 početnog broja trombocita bio je 59 500/µl kod obje terapijske grupe: 0,8% uključenih pacijenata imalo je broj trombocita < 20 000/µl, 28 % < 50 000/µl, a 72 % ≥ 50 000/µl.

Ispitivanja su se sastojala od dvije faze - faze prije antivirusnog liječenja i faze tokom antivirusnog liječenja. U fazi prije antivirusnog liječenja, pacijenti su otvoreno primali eltrombopag kako bi povećali broj trombocita na ≥ 90 000/µl u ENABLE 1 i ≥ 100 000/µl u ENABLE 2 ispitivanju. Medijan vremena potrebnog da se dostigne ciljni broj trombocita ≥ 90 000/µl (ENABLE 1) ili ≥ 100 000/µl (ENABLE 2) bio je 2 sedmice.

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

U oba HCV ispitivanja, značajno veći udio 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 podgrupe u randomizacijskom stratumu (početni broj trombocita (< 50 000 nasuprot > 50 000), količina virusa (< 800 000 IU/ml nasuprot 800 000 IU/ml) i genotip (2/3 nasuprot 1/4/6)).

Tabela 7 Virološki odgovor pacijenata HCV-om u ENABLE 1 i ENABLE 2

	Zbirni podaci		**ENABLE 1[a]**		**ENABLE 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 virološki odgovor					
Ukupni SVR[d]	21	13	23	14	19	13
HCV RNA Genotip						
Genotip 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotip 1/4/6[e]	15	8	18	10	13	7
Nivo albumina[f]						
≤35 g/l	11	8				
>35 g/l	25	16				
MELD indeks[f]						
>10	18	10				
≤10	23	17				

a Eltrombopag dan u kombinaciji sa 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 oralne doze)

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

b Eltrombopag dan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b (1,5 µg/kg jednom sedmično tokom 48 sedmica za genotip 1/4/6; 24 sedmice za genotip 2/3) uz ribavirin (800 do 1400 mg oralno u 2 odvojene doze)
c Ciljni broj trombocita bio je ≥ 90 000/µl u ENABLE 1 i ≥ 100 000/µl u ENABLE 2. U ENABLE 1 ispitivanju, 682 pacijenta su randomizirana za fazu antivirusnog liječenja; međutim, 2 su pacijenta povukla pristanak prije početka uzimanja antivirusnog liječenja.
d *p*-vrijednost <0,05 za eltrombopag u odnosu na placebo
e 64% pacijenata koji su sudjelovali u ENABLE 1 i ENABLE 2 imali su genotip 1
f post-hoc analize

Druga sekundarna otkrića ispitivanja uključivala 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 s 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, kod 43 pacijenta s teškom aplastičnom anemijom s refrakternom trombocitopenijom nakon najmanje jedne prethodne imunosupresivne terapije (IST), koji su imali broj trombocita ≤ 30 000/µl.

Za većinu pacijenata, 33 (77%), smatralo se da imaju „primarnu refrakternu bolest“, definisanu kao izostanak prethodnog odgovarajućeg odgovora na IST u bilo kojoj lozi. Preostalih 10 pacijenata 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. Pacijenti s dijagnozom Fanconijeve anemije, infekcije koja ne odgovara na primjerenu terapiju, s veličinom klona PNH u neutrofilima od ≥ 50 %, bili su isključeni iz sudjelovanja.

Na početku je medijan broja trombocita bio 20 000/µl, hemoglobin je bio 8,4 g/dl, ABN je bio 0,58 x 10^9/l, a apsolutni broj retikulocita bio je 24,3 x 10^9/l. Osamdeset šest posto pacijenata bilo je ovisno o transfuziji eritrocita, a 91 % je bilo ovisno o transfuziji trombocita. Većina pacijenata (84%) primila je najmanje 2 prethodne imunosupresivne terapije. Troje pacijenata 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/µl iznad početne vrijednosti ili stabilni brojevi trombocita uz neovisnost o transfuziji u trajanju od najmanje 8 sedica; 2) povišenje hemoglobina za > 1,5 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 x 10^9/l.

Stopa hematološkog odgovora bila je 40% (17/43 pacijenata; 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 ako nije bio uočen hematološki odgovor ili neovisnost o transfuziji. Pacijenti koji su imali odgovor nastavili su terapiju u produženoj fazi ispitivanja. Ukupno je 14 pacijenata uključeno u produženu fazu ispitivanja. Devetero od tih pacijenata postiglo je odgovor u više loza, 4 od 9 je nastavilo liječenje, a 5 je postepno prekinulo terapiju eltrombopagom i održalo odgovor (medijan praćenja: 20,6 mjeseci, raspon: 5,7 do 22,5 mjeseci). Preostalih 5 pacijenata 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 (56 dana bezvtransfuzije eritrocita). Najduži period bez transfuzije trombocita za pacijente bez odgovora bilo je 27 dana (medijan). Najduži period bez transfuzije trombocita za pacijente s odgovorom bilo je 287 dana (medijan). Najduži period bez transfuzije eritrocita za pacijente bez odgovora bilo je 29 dana (medijan). Najduži period bez transfuzije eritrocita za pacijente s odgovorom bilo je 266 dana (medijan).

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

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

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

5.2 Farmakološke osobine

Farmakokinetika

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

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

doza eltrombopaga, jednom dnevno	N	$AUC_{(0-\tau)}$[a], µg.h/ml	C_{max}[a], µg/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} zasnovani na post-hoc procjenama farmakokinetike u populaciji.

Podaci o koncentraciji eltrombopaga u plazmi tokom vremena za 590 pacijenata s HCV-om uključenih u fazu III ispitivanja TPL103922/ENABLE 1 i TPL108390/ENABLE 2 bile su združene s podacima pacijenata s HCV-om uključenih u fazu II ispitivanja TPL102357 i zdravih odraslih ispitanika u populaciji za PK analizu. Procjene C_{max} i $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi za pacijente s 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 pacijenata sa hroničnim HCV-om

Doza eltrombopaga (jednom dnevno)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ (µg.h/ml)	C_{max} (µg/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).
$AUC_{(0-\tau)}$ i C_{max} zasnovani na populacijskoj PK post-hoc procjeni pri najvišoj dozi u podacima za svakog pacijenta.

Apsorpcija i bioraspoloživost

Apsorbovani eltrombopag doseže vršnu koncentraciju 2-6 sati nakon peroralne primjene. Istovremena primjena eltrombopaga s antacidima i ostalim proizvodima koji sadrže polivalentne katjone poput mliječnih proizvoda ili preparata minerala, značajno smanjuju izloženost eltrombopagu (vidjeti dio 4.2).

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

U ispitivanju relativne bioraspoloživosti kod odraslih, eltrombopag prašak za oralnu suspenziju uzrokovao je 22% viši plazmatski $AUC_{(0-\infty)}$ od formulacije filmom obložene tablete. Apsolutna oralna bioraspoloživost eltrombopaga nakon primjene kod ljudi nije ustanovljena. Na osnovu izlučivanja mokraćom i metabolita eliminiranih stolicom, oralna apsorpcija lijeka nakon primjene jedne doze rastvora 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 sa glukuronskom kiselinom, glutationom ili cisteinom. U ispitivanju kod kojeg je korišten radioaktivno obilježen lijek kod ljudi, eltrombopag je bio odgovoran za otprilike 64 % $AUC_{0-\infty}$ radioaktivnog ugljika u plazmi. Manje značajni metaboliti nastali glukuronidacijom i oksidacijom su također detektovani. *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 sa radioaktivno obilježenim eltrombopagom, glukuronidacija igra malu ulogu u metabolizmu eltrombopaga. Ispitivanja na humanim mikrosomima 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 mikrosomima 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 bila je preporučena redukcija doze statina za 50%.

Eltrombopag tvori helate s polivalentnim katjonima poput željeza, kalcija, magnezija, aluminija, selena i cinka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

In vitro ispitivanja pokazala su da eltrombopag nije supstrat za polipeptidni transporter organskih anjona OATP1B1, nego je njegov inhibitor (IC50 vrijednost od 2,7 µM [1,2 µg/ml]). *In vitro* ispitivanja su također pokazala da je eltrombopag supstrat i inhibitor proteina rezistencije raka dojke (BCRP) (IC50 vrijednost od 2,7 µM [1,2 µg/ml]).

Posebne populacije pacijenata

Oštećenje bubrega
Farmakokinetika eltrombopaga proučavana je nakon primjene eltrombopaga odraslim pacijentima sa bubrežnim oštećenjem. Nakon jednokratne primjene doze od 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga je bila 32% do 36% niža kod pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega, i 60% niža kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrega, u odnosu na zdrave dobrovoljce. Postojala je i značajna varijabilnost i

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

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). Efikasnost i sigurnost eltrombopaga nije ustanovljena za pacijente s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega i jetre.

Oštećenje jetre
Farmakokinetika eltrombopaga proučavana je nakon primjene eltrombopaga odraslim pacijentima s jetrenim oštećenjem. Nakon jednokratne primjene doze od 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga je bila 41% viša kod pacijenata s blagim oštećenjem jetre, i 80% do 93% viša kod pacijenata 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 (aktivan), koji se inače u visokom postotku veže za proteine plazme, nisu bile mjerene.

Uticaj oštećenja jetre na farmakokinetiku eltrombopaga nakon ponovljene primjene procjenjivan je koristeći analize farmakokinetike u populaciji 28 zdravih odraslih osoba i 714 pacijenata s oštećenjem jetre (673 pacijenta s HCV-om i 41 pacijent s 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 s blagim oštećenjem jetre imali su približno 111% (95% CI: 45% do 283%) više vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi, dok su pacijenti s umjerenim oštećenjem jetre imali 183% (95% CI: 90% do 459%) više vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi.

Stoga, eltrombopag ne bi smjeli uzimati pacijenti s ITP-om s oštećenjem jetre (≥ 5 bodova prema Child-Pugh ljestvici) osim ako očekivana dobrobit 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 etničke (istočnoazijske) pripadnosti na farmakokinetiku eltrombopaga procjenjivan je koristeći podatke iz populacijske analize farmakokinetike 111 zdravih odraslih osoba (31 iz istočne Azije) i 88 pacijenata s ITP-om (18 iz istočne Azije). Na osnovu procjena iz spomenute analize istočnoazijski pacijenti s ITP-om, imali su otprilike 49% više plazmatske vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u odnosu na ne-istočnoazijske pacijente pretežno bijele rase (vidjeti dio 4.2).

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

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

Dob
Utjecaj dobi na farmakokinetiku eltrombopaga procijenjen je koristeći analizu populacijske farmakokinetike na 28 zdravih ispitanika, 673 pacijenta s HCV-om i 41 pacijent s hroničnom bolešću jetre druge etiologije u rasponu od 19 do 74 godina starosti. Ne postoje farmakokinetički podaci o korištenju eltrombopaga kod pacijenata ≥ 75 godina. Na osnovu procijenjenog modela, stariji (≥ 65

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

godina) pacijenti imali su približno 41% veće vrijednosti AUC($_{0-\tau}$) eltrombopaga u plazmi u poređenju s mlađim pacijentima (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do 17 godina)
Farmakokinetika eltrombopaga ocijenjena je kod 168 pedijatrijskih pacijenata s ITP-om koji su primali dozu jednom dnevno u dva ispitivanja, TRA108062/PETIT i TRA115450/PETIT-2. Prividni 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/jugoistočnoazijski pedijatrijski pacijenti s ITP-om imali su otprilike 43% više vrijednosti plazmatskog AUC($_{0-\tau}$) eltrombopaga u poređenju s 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 pacijenata s ITP-om prikazani su u Tabeli10.

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

Dob	C_{max} (µg/ml)	AUC($_{0-\tau}$) (µg.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 su na post-hoc procjenama populacijske farmakokinetike.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza

Eltrombopag ne potiče stvaranje trombocita kod miševa, štakora ili pasa, zbog jedinstvene specifičnosti TPO receptora. Stoga podaci od ovih životinja ne odražavaju u potpunosti moguće štetne učinke kod ljudi vezane uz farmakološke karakteristike eltrombopaga, uključujući i ispitivanja efekta na reprodukciju i ispitivanja karcinogenosti.

Kod glodavaca je zabilježena pojava katarakte vezane uz liječenje eltrombopagom, a koja je bila ovisna o dozi i dužini primjene. Pri ≥ 6 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti odraslih pacijenata s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta većoj kliničkoj izloženosti od odraslih pacijenata s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerenoj AUC-om, katarakta je primijećena kod miševa nakon 6 sedmica i štakora nakon 28 sedmica primjene lijeka.
Pri ≥ 4 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti pacijenata s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan dan i 2 puta većoj kliničkoj izloženosti od pacijenata s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerenoj AUC-om, katarakta je zabilježena kod miševa nakon 13 sedmica i kod štakora nakon 39 sedmica primjene lijeka. Kod juvenilnih štakora prije odbijanja 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 kliničke izloženosti kod pedijatrijskih pacijenata s ITP-om pri 75 mg/dan, mjerene AUC-om. Međutim, katarakte nisu bile uočene kod juvenilnih štakora kojima su davane podnošljive doze koje su 5 puta veće od kliničke izloženosti kod pedijatrijskih pacijenata s ITP-om, mjerene AUC-om. Katarakte nisu nađene kod odraslih pasa nakon 52 sedmice primjene lijeka pri 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih pacijenata s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i ekvivalentom kliničkoj izloženosti pacijenata s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerena AUC-om.

Toksičnost za bubrežne tubule primijećena je u ispitivanjima u trajanju do 14 dana kod miševa i štakora, pri izloženostima koje su općenito bile povezane s morbiditetom i mortalitetom. Toksičnost za

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

tubule je također primijećena u dvogodišnjem oralnom ispitivanju karcinogenosti na miševima, u dozama od 25, 75 i 150 mg/kg/dan. Efekti su bili manje teški pri nižim dozama i bili su karakterisani nizom regenerativnih promjena. Zasnovano na AUC, izloženost pri najnižim dozama bila je 1,2 ili 0,8 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih pacijenata s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 0,6 puta kliničke izloženosti pacijenata s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan. Efekti 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 s ITP-om te 3, odnosno 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti pedijatrijskih pacijenata s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti, odnosno ekvivalentnoj kliničkoj izloženosti pacijenata s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerenoj AUC-om.

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

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

Endostealna hiperostoza je zamijećena u 28-sedmičnom ispitivanju toksičnosti na štakorima, pri netolerirajućim dozama od 60 mg/kg/dan (doza 6 ili 4 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih pacijenata s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta kliničke izloženosti pacijenata s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, zasnovano na AUC). Nisu nađene promjene na kostima miševa i štakora nakon izloženosti tokom cijelog života (2 godine) pri 4 ili 2 puta većoj od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih pacijenata s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti pacijenata s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, zasnovano 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 s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti pacijenata s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjereno AUC). Eltrombopag nije pokazao mutageno ili klastogeno svojstvo u probi bakterijskih mutacija ili u dvije *in vivo* probe na štakorima (DNA sinteza u jezgricama i nepredviđena DNA sinteza pri izloženosti 10 ili 8 puta većoj od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih pacijenata s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 7 puta kliničke izloženosti pacijenata s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, zasnovano na C_{max}). U *in vitro* probi 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 (2 puta veća od kliničke izloženosti odraslih pacijenata ili adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i ekvivalent kliničke izloženosti pacijenata s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, zasnovano na AUC). Također nije bilo efekta na embriofetalni razvoj zečeva u dozama do 150 mg/kg/dan, najvišoj testiranoj dozi (0,3 do 0,5 puta veća od kliničke izloženosti pacijenata s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i pacijenata s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, zasnovano na AUC). Međutim pri dozama toksičnim za ženku štakora od 60 mg/kg/dan (6 puta veća od kliničke izloženosti pacijenata s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta kliničke izloženosti pacijenata s 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

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

tjelesne težine i težine gravidnog uterusa 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 od kliničke izloženosti pacijenata s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti pacijenata s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, zasnovano na AUC). U studiji pre- i post-natalnog razvoja štakora, nije bilo nepoželjnih efekata na trudnoću, porod ili laktaciju F0 ženki štakora, u dozama netoksičnim po majku (10 i 20 mg/kg/dan) i nije bilo efekta 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, kod glodavaca nije bilo dokaza kožne fototoksičnosti (10 ili 7 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih pacijenata s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 5 puta kliničke izloženosti pacijenata s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, zasnovano na AUC) ili fototoksičnosti za oči (≥ 4 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih pacijenata s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta kliničke izloženosti pacijenata s 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 odgođenim fototoksičnim indeksom. Ipak, potencijalni rizik od fotoalergija se ne može isključiti, obzirom da se specifične pretkliničke 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 temeljem AUC-a, rizik od katarakti povezanih s eltrombopagom u pedijatrijskih pacijenata ne može se isključiti. Nema nalaza kod juvenilnih štakora koji bi upućivali na veći rizik od toksičnosti uz liječenje eltrombopagom kod pedijatrijskih u odnosu na odrasle pacijente s ITP-om.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci
Jezgro tablete
Mikrokristalna celuloza PH 102, manitol, povidon 30 LP, silicij impregnirana mikrokristalna celuloza (Proslov HD90), natrijum škroboglikolat tip A, glicerol dibehenat, magnezijum stearat.

Film ovojnica
Geltro 25 mg:
Film oblažući materijal No: 13 (Opadry Complete YS-1-7003 bijeli): titanij dioksid (E171), hipromeloza 3Cp (E464), hipromeloza 6Cp (E464), makrogol/PEG 400 (E1521), polisorbat 80 (E433).

Geltro 50 mg:
Film oblažući materijal No: 13 (Opadry Complete 03B230046 narandžasti): hipromeloza 6Cp (E464), titanij dioksid (E171), željezo oksid žuti (E172), makrogol/PEG 400 (E1521), željezo oksid crveni (E172).

Geltro 75 mg:
Film oblažući materijal No: 128 (Opadry Complete 15B250006 crveni): hipromeloza 6Cp (E464), hipromeloza 3Cp (E464), titanij dioksid (E171), željezo oksid crveni (E172), makrogol/PEG 400 (E1521), polisorbat 80 (E433).

6.2 Inkompatibilnosti
Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja
2 godine

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka
Čuvati na temperaturi do 30˚C.

6.5 Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja (spremnika)
Al/Al blister.

Geltro 25mg, film tableta:
1 Al/Al blister sa 14 tableta, u kutiji.

Geltro 50mg, film tableta:
1 Al/Al blister sa 14 tableta, u kutiji.

Geltro 75 mg, film tableta:
1 Al/Al blister sa 14 tableta, u kutiji.

6.6 Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je ukloniti u skladu sa nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja
Rp - Lijek se izdaje uz ljekarski recept

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Proizvođač (administrativno sjedište)
NOBEL İLAÇ SANAYII VE TICARET A.Ş.
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No: 14
Ümraniye 34768 İstanbul Türkiye

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja gotovog lijeka u promet)
NOBEL İLAÇ SANAYII VE TICARET A.Ş.
Sancaklar Mahallesi Eski Akçakoca Caddesi No: 299
81100 Düzce Türkiye

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet
NOBEL LIJEK d.o.o. Sarajevo
Hasiba Brankovića 9, 71 000 Sarajevo, BiH

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
Geltro, film tableta, 14x25mg: 04-07.3-1-5587/23 od 18.09.2025.godine
Geltro, film tableta, 14x50mg: 04-07.3-1-5588/23 od 18.09.2025.godine
Geltro, film tableta, 14x75mg: 04-07.3-1-5589/23 od 18.09.2025.godine

Odobreno
ALMBIH
18.9.2025.