

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mining 25 mg
Mining 50 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Mining 25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín v množstve zodpovedajúcom 25 mg eltrombopagu.

Mining 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín v množstve zodpovedajúcom 50 mg eltrombopagu.

Pomocná látka so známym účinkom

Mining 25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 58 mg izomaltu.

Mining 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 117 mg izomaltu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Mining 25 mg filmom obalené tablety

Tmavoružová, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta s vyrazeným „II“ na jednej strane a s priemerom približne 8 mm.

Mining 50 mg filmom obalené tablety

Ružová, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta s vyrazeným „III“ na jednej strane a s priemerom približne 10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mining je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s primárnou imunitnou trombocytopéniou (ITP), ktorí sú rezistentní na inú liečbu (napr. kortikosteroidy, imunoglobulíny) (pozri časti 4.2 a 5.1).

Mining je indikovaný na liečbu pediatrických pacientov vo veku 1 roku a starších s primárnou imunitnou trombocytopéniou (ITP) trvajúcou 6 mesiacov alebo dlhšie od stanovenia diagnózy, ktorí sú rezistentní na inú liečbu (napr. kortikosteroidy, imunoglobulíny) (pozri časti 4.2 a 5.1).

Mining je indikovaný dospelým pacientom s chronickou infekciou vírusom hepatitídy C (HCV) na liečbu trombocytopénie v prípade, keď stupeň trombocytopénie je hlavným faktorom, ktorý bráni

začatiu liečby založenej na interferóne alebo obmedzuje schopnosť udržať optimálnu liečbu založenú na interferóne (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu eltrombopagom má začať a viesť lekár so skúsenosťami s liečbou hematologických ochorení alebo s liečbou chronickej hepatitídy C a jej komplikácií.

Dávkovanie

Dávkovanie eltrombopagu je individuálne, závisí od počtu krvných doštičiek pacienta. Cieľom liečby eltrombopagom nemá byť dosiahnutie normálneho počtu krvných doštičiek.

Eltrombopag je dostupný ako prášok na perorálnu suspenziu pod inými názvami lieku. Prášok na perorálnu suspenziu môže viesť k vyššej expozícii eltrombopagu ako tabletová forma (pozri časť 5.2). Pri zmene liečby z tabletovej formy na prášok na perorálnu suspenziu sa majú sledovať počty krvných doštičiek každý týždeň po dobu 2 týždňov.

Imunitná (primárna) trombocytopenia

Na dosiahnutie a udržanie počtu krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ sa má použiť najnižšia dávka eltrombopagu. Dávka sa má upravovať podľa odpovede krvných doštičiek. Eltrombopag sa nesmie používať na normalizáciu počtu krvných doštičiek. V klinických štúdiách sa počet krvných doštičiek zvyčajne zvýšil v priebehu 1 až 2 týždňov po začatí liečby eltrombopagom a znížil sa v priebehu 1 až 2 týždňov po jej ukončení.

Dospelí a pediatriká populácia vo veku 6 až 17 rokov

Úvodná odporúčaná dávka eltrombopagu je 50 mg raz denne. U pacientov východo/juhovýchodoázijského pôvodu sa odporúča začať podávať eltrombopag v zníženej dávke 25 mg raz denne (pozri časť 5.2).

Pediatriká populácia vo veku 1 až 5 rokov

Úvodná odporúčaná dávka eltrombopagu je 25 mg raz denne.

Monitorovanie a úprava dávkovania

Dávku je potrebné po začatí liečby eltrombopagom upraviť s cieľom dosiahnuť a udržať počet krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, tak ako je potrebné na zníženie rizika krvácania. Denná dávka však nesmie prekročiť 75 mg.

Počas liečby eltrombopagom je potrebné pravidelne monitorovať klinické hematologické a pečenné testy a meniť režim dávkovania eltrombopagu na základe počtu krvných doštičiek podľa tabuľky 1. Počas liečby eltrombopagom je tiež nutné vyšetřovať raz týždenne úplný krvný obraz (full blood counts, FBC), vrátane počtu krvných doštičiek a periférnych krvných náterov, až kým sa počet krvných doštičiek nestabilizuje ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ počas minimálne 4 týždňov). Následne sa odporúča raz mesačne vyhodnocovať úplný krvný obraz, vrátane počtu krvných doštičiek a periférnych krvných náterov.

Tabuľka 1 Úpravy dávkovania eltrombopagu u pacientov s ITP

| Počet krvných doštičiek | Úprava dávkovania alebo odpoveď |
|---|--|
| $< 50\,000/\mu\text{l}$ po minimálne 2 týždňoch liečby | Zvýšiť dennú dávku o 25 mg na maximálne 75 mg/denne*. |
| $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ až $\leq 150\,000/\mu\text{l}$ | Podat' najnižšiu dávku eltrombopagu a/alebo sprievodnej liečby ITP za účelom stabilizácie počtu krvných doštičiek, ktorá zabráni krvácaniu alebo ho zníži. |
| $> 150\,000/\mu\text{l}$ až $\leq 250\,000/\mu\text{l}$ | Znížiť dennú dávku o 25 mg. Počkať 2 týždne do vyhodnotenia účinkov tejto úpravy a akýchkoľvek následných úprav dávkovania [†] . |

| | |
|-------------------|--|
| >250 000/ μ l | Ukončiť podávanie eltrombopagu; zvýšiť frekvenciu monitorovania krvných doštičiek na dvakrát týždenne. V prípade, že počet krvných doštičiek dosiahol $\leq 100\ 000/\mu$ l, obnoviť liečbu dennou dávkou zníženou o 25 mg. |
|-------------------|--|

- * U pacientov, ktorí užívali 25 mg eltrombopagu jedenkrát denne každý druhý deň, sa má zvýšiť dávka na 25 mg podávaná jedenkrát denne.
- ♦ U pacientov, ktorí užívali 25 mg eltrombopagu jedenkrát denne, sa má zväziť liečba dávkou 12,5 mg podávanou jedenkrát denne alebo alternatívne dávkou 25 mg podávanou jedenkrát denne každý druhý deň.

Eltrombopag je možné podávať súbežne s iným liekom na liečbu ITP. Počas liečby eltrombopagom sa má režim dávkovania súbežne užívaných liekov upraviť tak, ako je to z medicínskeho hľadiska vhodné, aby sa predišlo nadmernému zvýšeniu počtu krvných doštičiek.

Pred zvažovaním ďalšej úpravy dávkovania je potrebné počkať minimálne 2 týždne, kým sa na počte krvných doštičiek prejaví účinok predošlých úprav.

Štandardná úprava dávky eltrombopagu, buď zvýšenie alebo zníženie, by mala byť o 25 mg denne.

Ukončenie liečby

Liečba eltrombopagom sa má ukončiť v prípade, že sa po 4 týždňoch liečby v dávkovaní 75 mg raz denne, počet krvných doštičiek nezvýši na úroveň potrebnú na zabránenie klinicky závažného krvácania.

Pacienti majú byť pravidelne klinicky vyšetrovaní, pričom o pokračovaní v liečbe má ošetrojúci lekár rozhodnúť na základe individuálneho posúdenia. U pacientov bez splenektómie je potrebné zväziť aj splenektómiu. Pri ukončení liečby je možný opätovný výskyt trombocytopenie (pozri časť 4.4).

Trombocytopenia súvisiaca s chronickou hepatítidou C (HCV)

Keď sa eltrombopag podáva v kombinácii s antivirotikami, je potrebné prečítať si celý súhrn charakteristických vlastností lieku pre konkrétne súbežne podávané lieky kvôli úplným podrobnostiam o príslušných informáciách o bezpečnosti alebo o kontraindikáciách.

V klinických štúdiách sa počet krvných doštičiek zvyčajne začal zvyšovať v priebehu 1 týždňa po začatí liečby eltrombopagom. Cieľom liečby eltrombopagom má byť dosiahnutie minimálneho počtu krvných doštičiek, ktorý je potrebný na začatie antivírusovej liečby, v súlade s odporúčaniami pre klinickú prax. Počas antivírusovej liečby má byť cieľom liečby udržanie počtu krvných doštičiek na hodnote, ktorá zabráni riziku krvácajúcich komplikácií, zvyčajne okolo 50 000-75 000/ μ l. Je potrebné vyhnúť sa zvýšeniu počtu krvných doštičiek na $>75\ 000/\mu$ l. Má sa použiť najnižšia dávka eltrombopagu potrebná na dosiahnutie cieľových hodnôt. Dávka sa má upravovať podľa odpovede počtu krvných doštičiek.

Režim úvodnej dávky

Eltrombopag sa má začať podávať v dávke 25 mg jedenkrát denne. U pacientov s HCV východo/juhovýchodoázijského pôvodu alebo u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Monitorovanie a úprava dávkovania

Dávka eltrombopagu sa má upravovať podľa potreby tak, že sa zvýši o 25 mg každé 2 týždne, až kým sa nedosiahne cieľový počet krvných doštičiek potrebný na začatie antivírusovej liečby. Pred začatím antivírusovej liečby sa má počet krvných doštičiek monitorovať raz za týždeň. Po začatí antivírusovej liečby môže počet krvných doštičiek klesnúť, a preto je potrebné vyhnúť sa náhlym úpravám dávky eltrombopagu (pozri tabuľku 2).

Počas antivírusovej liečby sa má dávka eltrombopagu upravovať podľa potreby tak, aby sa predišlo zníženiam dávky peginterferónu kvôli znižujúcemu sa počtu krvných doštičiek, ktorý môže pacientov

vystaviť riziku krvácania (pozri tabuľku 2). Počas antivírusovej liečby sa má počet krvných doštičiek monitorovať raz za týždeň, až kým sa nedosiahne stabilný počet krvných doštičiek, zvyčajne okolo 50 000-75 000/ μ l. Potom sa má úplný krvný obraz, vrátane počtu krvných doštičiek a periférnych krvných náterov, vyšetřovať raz za mesiac. Ak počet krvných doštičiek prekročí cieľovú hodnotu, má sa zvážiť zníženie dennej dávky o 25 mg. Odporúča sa počkať 2 týždne a až potom posúdiť efekt tejto úpravy dávky a akýchkoľvek následných úprav dávkovania.

Dávka 100 mg eltrombopagu jedenkrát denne sa nesmie prekročiť.

Tabuľka 2 Úprava dávkovania eltrombopagu u pacientov s HCV počas antivírusovej liečby

| Počet krvných doštičiek | Úprava dávkovania alebo odpoveď |
|---|---|
| <50 000/ μ l po minimálne 2 týždňoch liečby | Denná dávka sa má zvyšovať o 25 mg až na maximálne 100 mg/deň. |
| \geq 50 000/ μ l až \leq 100 000/ μ l | Má sa použiť najnižšia dávka eltrombopagu potrebná na to, aby sa predišlo zníženiam dávky peginterferónu. |
| >100 000/ μ l až \leq 150 000/ μ l | Denná dávka sa má znížiť o 25 mg. Je potrebné počkať 2 týždne a až potom posúdiť efekt tejto úpravy dávky a akýchkoľvek následných úprav dávkovania*. |
| >150 000/ μ l | Liečba eltrombopagom sa má prerušiť; frekvencia monitorovania počtu krvných doštičiek sa má zvýšiť na dvakrát týždenne. Keď počet krvných doštičiek klesne na \leq 100 000/ μ l, liečba sa má obnoviť dennou dávkou zníženou o 25 mg*. |

* U pacientov, ktorí užívali 25 mg eltrombopagu jedenkrát denne, sa má zvážiť obnovenie liečby dávkou 25 mg podávanou každý druhý deň.

♦ Po začatí antivírusovej liečby môže počet krvných doštičiek klesnúť, a preto je potrebné vyhnúť sa náhlym zníženiam dávky eltrombopagu.

Ukončenie liečby

Ak sa po 2 týždňoch liečby eltrombopagom v dávke 100 mg nedosiahne počet krvných doštičiek potrebný na začatie antivírusovej liečby, liečba eltrombopagom sa má ukončiť.

Po ukončení antivírusovej liečby sa má liečba eltrombopagom ukončiť, pokiaľ nie je z iného dôvodu opodstatnená. Ukončenie liečby je nutné aj pri nadmernej odpovedi počtu krvných doštičiek alebo pri závažných abnormalitách pečňových testov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú užívať eltrombopag opatrne a majú byť tiež pozorne sledovaní, napríklad testovaním kreatinínu v sére a/alebo vyšetřovaním moču (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Eltrombopag sa nemá podávať pacientom s ITP s poruchou funkcie pečene (skóre \geq 5 podľa Childa-Pugha), pokiaľ očakávaný prínos nepreváži zistené riziko trombózy portálnej vény (pozri časť 4.4).

Ak sa použije eltrombopagu u pacientov s ITP s poruchou funkcie pečene považuje za nevyhnutné, tak počiatočná dávka musí byť 25 mg raz denne. U pacientov s poruchou funkcie pečene je po podaní úvodnej dávky eltrombopagu nutné pred zvýšením dávky dodržať interval 3 týždňov.

U trombocytopenických pacientov s chronickou HCV a miernou poruchou funkcie pečene (skóre \leq 6 podľa Childa-Pugha) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Pacienti s chronickou HCV s poruchou funkcie pečene majú začať liečbu eltrombopagom dávkou 25 mg jedenkrát denne (pozri časť

5.2). U pacientov s poruchou funkcie pečene je po podaní úvodnej dávky eltrombopagu nutné pred zvýšením dávky dodržať interval 2 týždňov.

Zvýšené riziko nežiaducich udalostí, vrátane dekompenzácie pečene a tromboembolických príhod (thromboembolic events, TEE), existuje u trombocytopenických pacientov s pokročilým chronickým ochorením pečene liečených eltrombopagom, buď počas prípravy na invazívny zákrok, alebo u pacientov s HCV podstupujúcich antivírusovú liečbu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Starší pacienti

Skúsenosti s použitím eltrombopagu u pacientov s ITP vo veku 65 a viac rokov sú obmedzené a nie sú žiadne klinické skúsenosti u pacientov s ITP starších ako 85 rokov. V rámci klinických štúdií eltrombopagu neboli celkovo pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v bezpečnosti lieku u pacientov vo veku viac ako 65 rokov a u mladších pacientov. Iná zaznamenaná klinická skúsenosť nezistila medzi staršími a mladšími pacientmi rozdiely v odpovedi na liečbu, napriek tomu však nie je možné vylúčiť vyššiu citlivosť v individuálnych prípadoch u starších pacientov (pozri časť 5.2).

Skúsenosti s použitím eltrombopagu u pacientov s HCV starších ako 75 rokov sú obmedzené. U týchto pacientov je potrebná obozretnosť (pozri časť 4.4).

Pacienti východo/juhovýchodoázijského pôvodu

U dospelých a pediatrických pacientov východo/juhovýchodoázijského pôvodu vrátane tých s poruchou funkcie pečene, sa má liečba eltrombopagom začať v dávke 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

Je potrebné pokračovať v monitorovaní počtu krvných doštičiek pacienta a zohľadniť štandardné kritériá pre ďalšiu úpravu dávkovania.

Pediatricka populácia

Eltrombopag sa neodporúča používať u detí mladších ako jeden rok s ITP kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti. Bezpečnosť a účinnosť eltrombopagu u detí a dospelých (<18 rokov) s trombocytopéniou súvisiacou s chronickou HCV neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa odporúča užívať minimálne dve hodiny pred alebo štyri hodiny po užití takých produktov, ako sú antacidá, mliečne produkty (alebo iné vápnik obsahujúce potravinové produkty) alebo minerálne doplnky obsahujúce polyvalentné kationy (napr. železo, vápnik, horčík, hliník, selén alebo zinok) (pozri časti 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U trombocytopenických pacientov s HCV s pokročilým chronickým ochorením pečene, definovaným ako nízka hladina albumínu ≤ 35 g/l alebo skóre ≥ 10 modelu pre koncové štádium ochorenia pečene (model for end stage liver disease, MELD), ktorí sú liečení eltrombopagom v kombinácii s liečbou založenou na interferóne, existuje zvýšené riziko nežiaducich reakcií, vrátane potenciálne fatálnej dekompenzácie pečene a tromboembolických príhod. Okrem toho, prínos liečby v zmysle počtu pacientov, ktorí dosiahli trvalú virologickú odpoveď (sustained virological response, SVR), v porovnaní s placebom, bol u týchto pacientov (najmä u tých, ktorí mali východiskovú hladinu albumín ≤ 35 g/l) v porovnaní s celkovou skupinou len mierny. U týchto pacientov majú liečbu eltrombopagom začať len lekári so skúsenosťami s liečbou pokročilej HCV a má sa začať len v prípade, keď riziko trombocytopénie alebo nepodávania antivírusovej liečby vyžaduje intervenciu. Ak sa liečba považuje za klinicky indikovanú, títo pacienti majú byť pozorne sledovaní.

Kombinácia s priamo pôsobiacimi antivirotikami

Bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené pri použití v kombinácii s priamo pôsobiacimi antivirotikami schválenými na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy C.

Riziko hepatotoxicity

Podávanie eltrombopagu môže spôsobiť abnormálnu funkciu pečene a závažnú hepatotoxicitu, ktorá môže byť život ohrozujúca (pozri časť 4.8).

Pred začiatkom podávania eltrombopagu je potrebné stanoviť sérové hladiny alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubínu, nasledovne každé 2 týždne počas fázy úpravy dávkovania a mesačne po stanovení stabilnej dávky. Eltrombopag inhibuje UGT1A1 a OATP1B1, čo môže viesť k nepriamej hyperbilirubinémii. Ak sa hladina bilirubínu zvýši, má sa vykonať vyšetrenie frakcií bilirubínu. Pečeňové testy, pri ktorých bola zistená abnormalita, je nutné opakovať v priebehu 3 až 5 dní. V prípade, že sa abnormality potvrdia, treba monitorovať pečeňové testy, pokiaľ abnormality nezmiznú, nestabilizujú sa alebo sa nevrátia na pôvodnú hladinu. Liečbu eltrombopagom je nutné prerušiť, ak sa hladina ALT zvýši (na ≥ 3 -násobok hornej hranice normy [upper limit of normal, ULN] u pacientov s normálnou funkciou pečene, alebo na ≥ 3 -násobok východiskovej hladiny alebo > 5 -násobok ULN, podľa toho ktorá hodnota je nižšia, u pacientov so zvýšenými hladinami aminotransferáz pred liečbou) a:

- narastá, alebo
- pretrváva počas ≥ 4 týždňov, alebo
- je sprevádzaná zvýšenou hladinou priameho bilirubínu, alebo
- je sprevádzaná klinickými príznakmi poškodenia pečene alebo prítomnosťou dekompenzácie pečene.

Pacientom s ochorením pečene je potrebné podávať eltrombopag so zvýšenou opatrnosťou. Pri podávaní eltrombopagu pacientom s ITP alebo ťažkou aplastickou anémiou (severe aplastic anaemia, SAA) je nutné použiť nižšiu počiatočnú dávku. Pri podávaní pacientom s poruchou funkcie pečene je potrebné ich pozorné sledovanie (pozri časť 4.2).

Dekompenzácia pečene (použitie s interferónom)

Dekompenzácia pečene u pacientov s chronickou hepatitídou C: Je potrebné sledovať pacientov s nízkou východiskovou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo s východiskovým MELD skóre ≥ 10 .

Pacienti s chronickou HCV a cirhózou pečene môžu byť vystavení riziku dekompenzácie pečene, keď podstupujú liečbu alfa interferónom. V dvoch kontrolovaných klinických štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV sa dekompenzácia pečene (ascites, hepatálna encefalopatia, krvácanie z varixov, spontánna bakteriálna peritonitída) vyskytla častejšie v skupine liečenej eltrombopagom (11 %) ako v placebovej skupine (6 %). Pacienti s nízkou východiskovou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo s východiskovým MELD skóre ≥ 10 mali 3-násobne vyššie riziko dekompenzácie pečene a zvýšené riziko fatálnej nežiaducej udalosti v porovnaní s pacientmi s menej pokročilým ochorením pečene. Okrem toho, prínos liečby v zmysle počtu pacientov, ktorí dosiahli SVR, v porovnaní s placebom, bol u týchto pacientov (najmä u tých, ktorí mali východiskovú hladinu albumínu ≤ 35 g/l) v porovnaní s celkovou skupinou len mierny. Eltrombopag sa má podávať takýmto pacientom až po dôkladnom zvážení očakávaných prínosov v porovnaní s rizikami. Pacienti s týmito charakteristikami majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom dekompenzácie pečene. Kritériá pre ukončenie liečby si treba prečítať v súhrne charakteristických vlastností lieku pre konkrétny interferón. Liečba eltrombopagom sa má ukončiť, ak sa antivírusová liečba ukončí kvôli dekompenzácii pečene.

Trombotické/tromboembolické komplikácie

V kontrolovaných štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV podstupujúcimi liečbu založenú na interferóne (n=1 439) sa TEE vyskytli u 38 z 955 pacientov (4 %) liečených eltrombopagom a u 6 zo 484 pacientov (1 %) v placebovej skupine. Hlásené trombotické/tromboembolické komplikácie zahŕňali venózne aj arteriálne príhody. TEE boli väčšinou nezávažné a vymizli do konca štúdie. Trombóza portálnej vény bola najčastejšou TEE v oboch liečebných skupinách (2 % výskyt u

pacientov liečených eltrombopagom oproti <1 % výskytu pri placebe). Medzi začiatkom liečby a výskytom TEE sa nepozorovala žiadna špecifická časová súvislosť. Pacienti s nízkou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo MELD skóre ≥ 10 mali 2-násobne vyššie riziko TEE v porovnaní s pacientmi s vyššou hladinou albumínu; pacienti vo veku ≥ 60 rokov mali 2-násobne vyššie riziko TEE v porovnaní s mladšími pacientmi. Eltrombopag sa má podávať takýmto pacientom až po dôkladnom zvážení očakávaných prínosov v porovnaní s rizikami. Pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom TEE.

Zistilo sa zvýšené riziko TEE u pacientov s chronickým ochorením pečene (chronic liver disease, CLD) liečených dávkou 75 mg eltrombopagu raz denne počas 2 týždňov prípravy na invazívny zákrok. U šiestich zo 143 (4 %) dospelých pacientov s CLD liečených eltrombopagom sa vyskytli TEE (všetky v portálnom žilovom systéme) a u dvoch zo 145 (1 %) pacientov v placebovej skupine sa vyskytli TEE (jedna v portálnom žilovom systéme a jeden infarkt myokardu). U piatich zo 6 pacientov liečených eltrombopagom sa vyskytli trombotické komplikácie pri počte krvných doštičiek $>200\ 000/\mu\text{l}$ a v priebehu 30 dní od poslednej dávky eltrombopagu. Eltrombopag nie je indikovaný na liečbu trombocytopenie u pacientov s chronickým ochorením pečene, ktorí sú pripravovaní na invazívny zákrok.

V klinických štúdiách s eltrombopagom zameraných na ITP boli tromboembolické príhody pozorované pri nízkom a normálnom počte krvných doštičiek. Obozretnosť je potrebná pri podávaní eltrombopagu pacientom so známymi rizikovými faktormi vzniku tromboembólie, ktoré zahŕňajú, ale neobmedzujú sa len na: dedičné (napr. faktor V Leiden) alebo získané rizikové faktory (napr. deficit AT III, antifosfolipidový syndróm), pokročilý vek, dlhodobú imobilizáciu, prítomnosť malignít, liečbu kontraceptívami a hormonálnu substitučnú liečbu, stav po operácii/úraze, obezitu a fajčenie. Je potrebné pozorne sledovať počet krvných doštičiek a zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby eltrombopagom, ak počet krvných doštičiek prekročí cieľové hodnoty (pozri časť 4.2). U pacientov s rizikom vzniku TEE akejkoľvek etiológie sa má zvážiť vyváženosť rizík a prínosov.

V klinických štúdiách s rezistentnou SAA sa nezistil žiadny prípad TEE, avšak nemožno vylúčiť riziko takýchto udalostí v tejto populácii pacientov z dôvodu obmedzeného počtu exponovaných pacientov. Vzhľadom na to, že najvyššia povolená dávka je indikovaná u pacientov s SAA (150 mg/deň) a z dôvodu charakteru reakcie, TEE možno v tejto populácii pacientov očakávať.

Eltrombopag sa nemá používať u pacientov s ITP a poruchou funkcie pečene (skóre ≥ 5 podľa Childa-Pugha), pokiaľ očakávaný prínos nepreváži zistené riziko trombózy portálnej vény. Keď sa liečba považuje za vhodnú, pri podávaní eltrombopagu pacientom s poruchou funkcie pečene je nutná obozretnosť (pozri časti 4.2 a 4.8).

Výskyt krvácania po ukončení liečby eltrombopagom

Pri ukončení liečby eltrombopagom je opätovný výskyt trombocytopenie pravdepodobný. Počty krvných doštičiek sa po ukončení liečby eltrombopagom u väčšiny pacientov vrátia na pôvodnú hladinu v priebehu 2 týždňov, čo zvyšuje riziko krvácania a v niektorých prípadoch to môže priamo viesť ku krvácaniu. Toto riziko sa zvyšuje, ak je liečba eltrombopagom ukončená za prítomnosti antikoagulancií alebo protidoštičkových látok. Pri ukončení liečby eltrombopagom sa odporúča začať liečbu ITP podľa súčasných liečebných postupov. Ďalší manažment liečby môže zahŕňať prerušenie liečby antikoagulanciami a/alebo protidoštičkovými látkami, zvrátenie účinku antikoagulačnej liečby alebo transfúziu krvných doštičiek. Po ukončení liečby eltrombopagom je nutné sledovať počty krvných doštičiek každý týždeň počas 4 týždňov.

V klinických štúdiách s pacientmi s HCV bol hlásený vyšší výskyt gastrointestinálneho krvácania, vrátane závažných a fatálnych prípadov, po ukončení liečby peginterferónom, ribavirínom a eltrombopagom. Po ukončení liečby majú byť pacienti sledovaní kvôli akýmkoľvek prejavom a príznakom gastrointestinálneho krvácania.

Tvorba retikulínu v kostnej dreni a riziko fibrózy kostnej drene

Eltrombopag môže zvyšovať riziko vzniku alebo progresie retikulínových vlákien v kostnej dreni. Dosiaľ nebola stanovená závažnosť tohto zistenia, podobne ako aj pri iných agonistoch receptora pre

trombopoetín (thrombopoetín receptor, TPO-R).

Pred začiatkom podávania eltrombopagu je potrebné podrobne vyšetriť periférny krvný náter, aby bolo možné určiť úroveň morfológických abnormalít buniek na začiatku liečby. Po stanovení stabilnej dávky eltrombopagu je nutné kontrolovať úplný krvný obraz (full blood count, FBC) vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek (white blood cell count, WBC) raz mesačne. V prípade spozorovania nezrelých alebo dysplastických buniek sa majú vyšetriť periférne krvné nátery na zistenie nových alebo zhoršujúcich sa morfológických abnormalít (napr. červené krvinky v tvare slzy a červené krvinky s jadrom, nezrelé biele krvinky) alebo cytopénia (cytopénie). Ak sa u pacienta vyskytnú nové alebo zhoršujúce sa abnormality alebo cytopénia (cytopénie), liečba eltrombopagom sa má ukončiť a má sa zvážiť biopsia kostnej drene, vrátane určenia stupňa fibrózy.

Progresia existujúcich myelodysplastických syndrémov (MDS)

Existuje teoretické riziko, že agonisty TPO-R môžu stimulovať progresiu existujúcich hematologických malignít, napr. MDS. Agonisty TPO-R sú rastové faktory vedúce k expanzii trombopoetických progenitorových buniek, diferenciácii a tvorbe krvných doštičiek. Receptor pre trombopoetín (TPO-R) sa prevažne nachádza na povrchu buniek myeloidnej rady.

V klinických štúdiách s agonistom TPO-R vykonaných s pacientmi s MDS boli pozorované prípady prechodného zvýšenia počtu blastov a boli hlásené prípady progresie MDS do akútnej myeloidnej (myeloblastovej) leukémie (AML).

Diagnóza ITP alebo SAA u dospelých a starších pacientov sa má potvrdiť vylúčením iných klinických diagnóz spájaných s trombocytopéniou, vylúčiť sa musí hlavne diagnóza MDS. Má sa zvážiť aspirácia a biopsia kostnej drene počas ochorenia a liečby, hlavne u pacientov vo veku nad 60 rokov, u pacientov so systémovými príznakmi alebo s abnormálnymi nálezmi, akým je zvýšený počet blastov v periférnej krvi.

Účinnosť a bezpečnosť eltrombopagu neboli stanovené pre liečbu trombocytopénie spôsobenej MDS. Mining sa s výnimkou klinických štúdií nemá používať na liečbu trombocytopénie spôsobenej MDS.

Cytogenetické abnormality a progresia do MDS/AML u pacientov s SAA

Je známe, že u pacientov s SAA sa objavujú cytogenetické abnormality. Nie je známe, či eltrombopag zvyšuje riziko cytogenetických abnormalít u pacientov s SAA. V klinickej štúdií fázy II eltrombopagu so začiatočnou dávkou 50 mg/deň (zvyšovanou každé 2 týždne na maximum 150 mg/deň) u pacientov s rezistentnou SAA (ELT112523) sa pozoroval výskyt nových cytogenetických abnormalít u 17,1 % dospelých pacientov [7/41 (pričom 4 z nich mali zmeny chromozómu 7)]. V štúdií bol medián času do vzniku cytogenetickej abnormality 2,9 mesiaca.

V klinickej štúdií fázy II eltrombopagu v dávke 150 mg/deň (s príslušnými úpravami súvisiacimi s etnickou príslušnosťou alebo vekom) u pacientov s rezistentnou SAA (ELT116826) sa pozoroval výskyt nových cytogenetických abnormalít u 22,6 % dospelých pacientov [7/31 (pričom 3 z nich mali zmeny chromozómu 7)]. Všetkých 7 pacientov malo normálne východiskové cytogenetické vyšetrenie. Šesť pacientov malo cytogenetickú abnormalitu po 3. mesiaci liečby eltrombopagom a jeden pacient mal cytogenetickú abnormalitu po 6. mesiaci.

V klinických štúdiách s eltrombopagom u pacientov s SAA bol u 4 % pacientov (5/133) diagnostikovaný MDS. Medián času do stanovenia diagnózy bol 3 mesiace od začiatku liečby eltrombopagom.

U pacientov s SAA, ktorí sú rezistentní alebo ťažko predliečení predchádzajúcou imunosupresívnou liečbou, sa pred začatím liečby eltrombopagom, ako aj po 3 a 6 mesiacoch liečby, odporúča vyšetrenie kostnej drene s aspiráciou na cytogenetické vyšetrenie. Ak sa odhalia nové cytogenetické abnormality, je nutné zhodnotiť, či je vhodné pokračovať v liečbe eltrombopagom.

Očné zmeny

V toxikologických štúdiách s eltrombopagom boli u hlodavcov pozorované katarakty (pozri časť 5.3).

V kontrolovaných štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV, ktorí podstupovali liečbu interferónom (n=1 439), boli progresia katarakty (katarákt) už existujúcej (existujúcich) pred liečbou alebo vznik katarákt počas liečby hlásené u 8 % pacientov v skupine liečenej eltrombopagom a u 5 % pacientov v placebovej skupine. U pacientov s HCV liečených interferónom, ribavirínom a eltrombopagom bolo hlásené sietnicové krvácanie, prevažne 1. alebo 2. stupňa (u 2 % pacientov v skupine liečenej eltrombopagom a u 2 % pacientov v placebovej skupine). Krvácanie sa vyskytlo na povrchu sietnice (preretinálne), pod sietnicou (subretinálne) alebo v tkanive sietnice. Odporúča sa pravidelné oftalmologické vyšetrenie pacientov.

Predĺženie QT/QTc intervalu

Štúdia, ktorá hodnotila QTc interval pri podávaní 150 mg eltrombopagu denne zdravým dobrovoľníkom, neukázala klinicky významný vplyv na repolarizáciu srdca. V klinických štúdiách s pacientmi s ITP a s trombocytopenickými pacientmi s HCV bolo hlásené predĺženie QTc intervalu. Klinický význam týchto prípadov predĺženia QTc intervalu nie je známy.

Strata odpovede na liečbu eltrombopagom

Strata odpovede alebo neschopnosť udržať odpoveď krvných doštičiek pri liečbe eltrombopagom v rámci odporúčaného rozsahu dávkovania je dôvodom pre okamžité vyšetrenie príčinných faktorov, vrátane zvýšeného retikulínu v kostnej dreni.

Pediatrická populácia

Vyššie uvedené upozornenia a opatrenia pre ITP sa vzťahujú aj na pediatrickú populáciu.

Ovplyvňovanie laboratórnych testov

Eltrombopag je výraznej farby a má preto potenciál interferovať s niektorými laboratórnymi testami. U pacientov užívajúcich eltrombopag boli pri testovaní hlásené zmena farby séra a interferencia s celkovým bilirubínom a kreatinínom. Ak sú laboratórne výsledky a klinické pozorovania nekonzistentné, opätovné testovanie použitím inej metódy môže pomôcť pri určení platnosti výsledku.

Pomocné látky

Izomalt

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky eltrombopagu na iné lieky

Inhibitory HMG CoA reductázy

Podávanie 75 mg eltrombopagu raz denne počas 5 dní spolu s jednorazovou 10 mg dávkou rosuvastatínu, substrátu OATP1B1 a BCRP, 39 zdravým dospelým jedincom zvýšilo hodnotu C_{max} rosuvastatínu v plazme o 103 % (90 % interval spoľahlivosti [IS]: 82 %, 126 %) a $AUC_{0-\infty}$ o 55 % (90 % IS: 42 %, 69 %). Interakcie sa očakávajú aj pri iných inhibítoroch HMG-CoA reductázy vrátane atorvastatínu, fluvastatínu, lovastatínu, pravastatínu a simvastatínu. Pri súčasnom podávaní eltrombopagu a statínov sa odporúča znížená dávka statínov a podrobné sledovanie ich nežiaducich reakcií (pozri časť 5.2).

Substráty OATP1B1 a BCRP

Súčasné podávanie eltrombopagu a substrátov OATP1B1 (napr. metotrexát) a BCRP (napr. topotekán a metotrexát) sa má vykonávať so zvýšenou opatnosťou (pozri časť 5.2).

Substráty cytochrómu P450

V štúdiách ľudských pečenevých mikrozómov eltrombopag (v dávke do 100 μ mol/l) nepreukázal žiadnu *in vitro* inhibíciu enzýmov 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 a 4A9/11 cytochrómu CYP450 a

bol inhibítorom CYP2C8 a CYP2C9 podľa meraní pomocou paklitaxelu a diklofenaku ako skúšobných substrátov. Podávanie 75 mg eltrombopagu 24 zdravým mužom raz denne počas 7 dní neinhobovalo ani neindukovalo v ľudskom organizme metabolizáciu skúšobných substrátov 1A2 (kofeín), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofén) alebo 3A4 (midazolam). Pri súčasnom podávaní eltrombopagu a substrátov CYP450 sa neočakávajú žiadne klinicky významné interakcie (pozri časť 5.2).

Inhibitory HCV proteázy

Úprava dávky nie je potrebná, keď sa eltrombopag podáva súbežne buď s telaprevirom, alebo boceprevirom. Súbežné podanie jednorazovej 200 mg dávky eltrombopagu s telaprevirom v dávke 750 mg podávanej každých 8 hodín nezmenilo plazmatickú expozíciu telapreviru.

Súbežné podanie jednorazovej 200 mg dávky eltrombopagu s boceprevirom v dávke 800 mg podávanej každých 8 hodín nezmenilo hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ bocepreviru v plazme, ale zvýšilo jeho C_{max} o 20 % a znížilo jeho C_{min} o 32 %. Klinický význam zníženia C_{min} sa nestanovil, odporúča sa intenzívnejšie monitorovanie klinického stavu a laboratórnych parametrov kvôli supresii HCV.

Účinky iných liekov na eltrombopag

Cyklosporín

Pokles expozície eltrombopagu sa pozoroval pri súbežnom podávaní s 200 mg a 600 mg cyklosporínu (inhibitor BCRP). Súbežné podávanie 200 mg cyklosporínu znížilo C_{max} eltrombopagu o 25 % a $AUC_{0-\infty}$ o 18 %. Súbežné podávanie 600 mg cyklosporínu znížilo C_{max} eltrombopagu o 39 % a $AUC_{0-\infty}$ o 24 %. Úprava dávky eltrombopagu je povolená počas cyklu liečby na základe počtu trombocytov pacienta (pozri časť 4.2). Počet trombocytov sa má kontrolovať najmenej týždenne počas 2 až 3 týždňov, keď sa eltrombopag podáva súbežne s cyklosporínom. Dávku eltrombopagu môže byť potrebné zvýšiť na základe týchto stanovení počtu trombocytov.

Polyvalentné kationy (chelácia)

Medzi eltrombopagom a polyvalentnými kationmi, akými sú železo, vápnik, horčík, hliník, selén a zinok, dochádza k chelácii. Podanie jednorazovej 75 mg dávky eltrombopagu s antacidom obsahujúcim polyvalentné kationy (1 524 mg hydroxidu hlinitého a 1 425 mg uhličitanu horečnatého) znížilo hodnotu $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu v plazme o 70 % (90 % IS: 64 %, 76 %) a C_{max} o 70 % (90 % IS: 62 %, 76 %). Eltrombopag sa má užívať minimálne dve hodiny pred alebo štyri hodiny po užití takých produktov, ako sú antacida, mliečne produkty alebo minerálne doplnky obsahujúce polyvalentné kationy, aby nedošlo k významnému zníženiu absorpcie eltrombopagu v dôsledku chelácie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Súbežné podanie eltrombopagu s lopinavirom/ritonavírom môže spôsobiť zníženie koncentrácie eltrombopagu. Štúdia so 40 zdravými dobrovoľníkmi ukázala, že súbežné podanie jednorazovej 100 mg dávky eltrombopagu s opakovanou dávkou lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne malo za následok zníženie hodnoty $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu v plazme o 17 % (90 % IS: 6,6 %, 26,6 %). Preto sa má pri súbežnom podávaní eltrombopagu s lopinavirom/ritonavírom postupovať obozretne. Po začatí alebo ukončení liečby lopinavirom/ritonavírom sa má pozorne monitorovať počet krvných doštičiek, aby sa zaistila medicínsky vhodná úprava dávky eltrombopagu.

Inhibitory a induktory CYP1A2 a CYP2C8

Eltrombopag sa metabolizuje viacerými cestami zahŕňajúcimi CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 a UGT1A3 (pozri časť 5.2). Lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú jeden enzým, pravdepodobne významne neovplyvňujú plazmatické koncentrácie eltrombopagu, zatiaľ čo lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú viaceré enzýmy, majú potenciál zvyšovať (napr. fluvoxamín) alebo znižovať (napr. rifampicín) koncentrácie eltrombopagu.

Inhibitory HCV proteázy

Výsledky štúdie farmakokinetických (FK) liekových interakcií ukazujú, že súbežné podávanie opakovaných dávok bocepreviru 800 mg každých 8 hodín alebo telapreviru 750 mg každých 8 hodín s

jednorazovou dávkou eltrombopagu 200 mg nezmenilo plazmatickú expozíciu eltrombopagu v klinicky významnej miere.

Lieky používané pri liečbe ITP

Lieky, ktoré sa spolu v kombinácii s eltrombopagom používali v klinických štúdiách v liečbe ITP boli kortikosteroidy, danazol a/alebo azatioprín, intravenózne imunoglobín (IVIg) a anti-D imunoglobín. Pri kombinovaní eltrombopagu s inými liekmi na liečbu ITP je potrebné sledovať počet krvných doštičiek, aby sa predišlo presiahnutiu ich odporúčaného rozsahu (pozri časť 4.2).

Interakcia s jedlom

Podanie eltrombopagu vo forme tablety alebo prášku na perorálnu suspenziu s jedlom s vysokým obsahom vápnika (napr. jedlo, ktoré zahŕňa mliečne produkty) významne znížilo hodnoty $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} eltrombopagu v plazme. Na druhej strane, podanie eltrombopagu 2 hodiny pred alebo 4 hodiny po jedle s vysokým obsahom vápnika alebo s jedlom s nízkym obsahom vápnika [< 50 mg vápnika] nezmenilo expozíciu eltrombopagu v plazme v klinicky významnej miere (pozri časť 4.2).

Podanie jednorazovej 50 mg dávky eltrombopagu vo forme tablety so štandardnými vysokokalorickými raňajkami s vysokým obsahom tuku, ktoré zahŕňali mliečne produkty, znížilo priemerné $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu v plazme o 59 % a priemerné C_{max} o 65 %.

Podanie jednorazovej 25 mg dávky eltrombopagu vo forme prášku na perorálnu suspenziu s jedlom s vysokým obsahom vápnika a stredne vysokým obsahom tuku a kalórií znížilo priemerné $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu v plazme o 75 % a priemerné C_{max} o 79 %. Tento pokles expozície sa zmenšil, keď sa jednorazová 25 mg dávka eltrombopagu vo forme prášku na perorálnu suspenziu podala 2 hodiny pred jedlom s vysokým obsahom vápnika (priemerné $AUC_{0-\infty}$ sa znížilo o 20 % a priemerné C_{max} o 14 %).

Potraviny s nízkym obsahom vápnika (< 50 mg vápnika), vrátane ovocia, chudej šunky, hovädzieho mäsa a neobohatenej ovocnej šťavy (bez pridaného vápnika, horčička alebo železa), neobohateného sójového mlieka a neobohatených obilnín, nemali významný vplyv na expozíciu eltrombopagu v plazme, a to bez ohľadu na obsah kalórií a tuku (pozri časti 4.2 a 4.5).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití eltrombopagu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Mining sa neodporúča užívať počas gravidity.

Ženy vo fertilnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

Mining sa neodporúča u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa eltrombopag/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách dokázali, že sa eltrombopag pravdepodobne vylučuje do materského mlieka (pozri časť 5.3); preto nie je možné vylúčiť riziko vznikajúce pre dojča. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu liekom Mining sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Fertilita samcov alebo samíc potkanov nebola ovplyvnená pri expozíciách, ktoré boli porovnateľné s expozíciami dosahovanými u ľudí. Riziko pre ľudí však nemôže byť vylúčené (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Eltrombopag má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne

schopnosti, treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na eltrombopag, vrátane závratov a nedostatočnej pozornosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Imunitná trombocytopenia u dospelých a pediatrických pacientov

Bezpečnosť eltrombopagu sa stanovila u dospelých pacientov (N=763) súhrnne z dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdií TRA100773A a B, TRA102537 (RAISE) a TRA113765, v ktorých dostávalo 403 pacientov eltrombopag a 179 placebo, ako aj z údajov z ukončených otvorených štúdií (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) a TRA112940 (pozri časť 5.1). Pacienti dostávali skúšaný liek až 8 rokov (v EXTEND). Najvýznamnejšie závažné nežiaduce reakcie boli hepatotoxicita a trombotické/tromboembolické príhody. Najčastejšie nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u najmenej 10 % pacientov zahŕňali nevoľnosť, hnačku, zvýšenú alanínaminotransferázu a bolesť chrbta.

Bezpečnosť eltrombopagu u pediatrických pacientov (vo veku 1 až 17 rokov) s predtým liečenou ITP sa preukázala v dvoch štúdiách (N=171) (pozri časť 5.1). Štúdia PETIT2 (TRA115450) sa skladala z dvoch častí, bola dvojito zaslepená a otvorená, randomizovaná a kontrolovaná placebo. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 a dostávali eltrombopag (n=63) alebo placebo (n=29) až do 13 týždňov v randomizovanom období štúdie. Štúdia PETIT (TRA108062) sa skladala z troch častí s časovo rozloženými kohortami, bola otvorená a dvojito zaslepená, randomizovaná a kontrolovaná placebo. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 a dostávali eltrombopag (n=44) alebo placebo (n=21) až do 7 týždňov. Profil nežiaducich reakcií bol porovnateľný s profilom pozorovaným u dospelých, vyskytli sa aj niektoré ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sú v tabuľke nižšie označené znakom ♦. Najčastejšie nežiaduce reakcie u pediatrických pacientov s ITP vo veku 1 roku a starších (≥ 3 % a viac ako placebo) boli infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, kašeľ, pyrexia, bolesť brucha, orofaryngálna bolesť, bolesť zubov a výtok z nosa.

Trombocytopenia s infekciou HCV u dospelých pacientov

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 liečených eltrombopagom) a ENABLE 2 (TPL108390 n=805) boli randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované, multicentrické štúdie na stanovenie účinnosti a bezpečnosti eltrombopagu u pacientov s trombocytopeniou s infekciou HCV, ktorí boli inak vhodní na začatie antivírusovej liečby. V štúdiách pri HCV pozostávala populácia pre stanovenie bezpečnosti zo všetkých randomizovaných pacientov, ktorí dostávali dvojito zaslepený skúšaný liek počas 2. časti ENABLE 1 (podávanie eltrombopagu n=450, podávanie placebo n=232) a ENABLE 2 (podávanie eltrombopagu n=506, podávanie placebo n=252). Pacienti sú analyzovaní podľa liečby, ktorú dostali (celková dvojito zaslepená populácia pre bezpečnosť, eltrombopag n=955 a placebo n=484). Najvýznamnejšie závažné nežiaduce reakcie boli hepatotoxicita a trombotické/tromboembolické príhody. Najčastejšie nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u najmenej 10 % pacientov zahŕňali: bolesť hlavy, anémia, znížená chuť do jedla, kašeľ, nevoľnosť, hnačka, hyperbilirubinémia, alopecia, pruritus, myalgia, pyrexia, únava, chrípke podobné ochorenia, asténia, triaška a edém.

Ťažká aplastická anémia u dospelých pacientov

Bezpečnosť eltrombopagu pri ťažkej aplastickej anémii sa hodnotila v otvorenej štúdií s jedným ramenom (N=43), v ktorej bolo 11 pacientov (26 %) liečených >6 mesiacov a 7 pacientov (16 %) > 1 rok. Najčastejšie nežiaduce reakcie vyskytujúce sa aspoň u 10 % pacientov zahŕňali bolesť hlavy, závraty, kašeľ, orofaryngálna bolesť, rinorea, nauzea, hnačka, bolesť brucha, zvýšená aminotransferáza, bolesť kĺbov, bolesť končatín, spazmus svalov, únava a pyrexia.

Zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v štúdiách s dospelými pacientmi s ITP (N=763), v štúdiách s pediatrickými pacientmi s ITP (N=171), v štúdiách s pacientmi s HCV (N=1 520), v štúdiách s pacientmi s SAA (N=43) a z hlásení po uvedení na trh sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie na

liek zoradené podľa frekvencie, najčastejšie reakcie ako prvé. Príslušná kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu na liek sa zakladá na nasledujúcej konvencii (CIOMS III): veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Štúdie s pacientmi s ITP

| Trieda orgánových systémov | Frekvencia | Nežiaduca reakcia |
|---|-------------------|---|
| Infekcie a nákazy | Veľmi časté | Nazofaryngitída*, infekcia horných dýchacích ciest* |
| | Časté | Faryngitída, chrípka, orálny herpes, pneumónia, sinusitída, tonzilitída, infekcia dýchacích ciest, gingivitída |
| | Menej časté | Kožná infekcia |
| Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) | Menej časté | Rektosigmoidálny karcinóm |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Časté | Anémia, eozinofília, leukocytóza, trombocytopenia, znížený hemoglobín, znížený počet bielych krviniek |
| | Menej časté | Anizocytóza, hemolytická anémia, myelocytóza, zvýšený počet nesegmentovaných neutrofilov, prítomnosť myelocytov, zvýšený počet trombocytov, zvýšený hemoglobín |
| Poruchy imunitného systému | Menej časté | Hypersenzitivita |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Časté | Hypokaliémia, znížená chuť do jedla, zvýšenie kyseliny močovej v krvi |
| | Menej časté | Anorexia, dna, hypokalcémia |
| Psychické poruchy | Časté | Poruchy spánku, depresia |
| | Menej časté | Apatia, zmeny nálady, plačlivosť |
| Poruchy nervového systému | Časté | Parestézia, hypestézia, somnolencia, migréna |
| | Menej časté | Tremor, poruchy rovnováhy, dyzestézia, hemiparéza, migréna s aurou, periférna neuropatia, periférna zmyslová neuropatia, poruchy reči, toxická neuropatia, vasculárna bolesť hlavy |
| Poruchy oka | Časté | Suché oko, neostré videnie, bolesť oka, zníženie zrakovej ostrosti |
| | Menej časté | Lentikulárne opacity, astigmatizmus, kortikálna katarakta, zvýšené slzenie, retinálna hemorágia, retinálna pigmentová epiteliopatia, poruchy zraku, abnormálne testy vizuálnej ostrosti, blefaritída, suchá keratokonjunktivitída |
| Poruchy ucha a labyrintu | Časté | Bolesť ucha, vertigo |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | Menej časté | Tachykardia, akútny infarkt myokardu, kardiovaskulárne poruchy, cyanóza, sínusová tachykardia, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme |
| Poruchy ciev | Časté | Hlboká žilová trombóza, hematóm, návaly tepla |
| | Menej časté | Embolizmus, povrchová tromboflebitída, sčervenanie |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Veľmi časté | Kašeľ* |
| | Časté | Bolesť v orofaryngálnej oblasti*, rinorea* |
| | Menej časté | Pľúcna embólia, infarkt pľúc, nepríjemný pocit v nose, pľuzgiere v orofaryngálnej oblasti, ochorenia prínosových dutín, syndróm spánkového apnoe |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Veľmi časté | Nauzea, hnačka |

| | | |
|--|-------------|--|
| | Časté | Vredy v ústach, bolesť zubov*, vracanie, bolesť brucha*, krvácanie z ústnej dutiny, plynatosť * Veľmi časté u pediatrických pacientov s ITP |
| | Menej časté | Sucho v ústach, glosodýnia, abdominálna citlivosť, zmena farby stolice, otrava jedlom, častá stolica, hematéméza, nepríjemný pocit v ústnej dutine |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | Veľmi časté | Zvýšenie alanínaminotransferázy† |
| | Časté | Zvýšenie aspartátaminotransferázy†, hyperbilirubinémia, abnormálna funkcia pečene |
| | Menej časté | Cholestáza, hepatálna lézia, hepatitída, liekom indukované poškodenie pečene |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Časté | Exantém, alopecia, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, petechie |
| | Menej časté | Urtikária, dermatóza, studený pot, erytém, melanóza, poruchy pigmentácie, zmena sfarbenia kože, kožná exfoliácia |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Veľmi časté | Bolesť chrbta |
| | Časté | Myalgia, spazmus svalov, bolesť kostrového svalstva, bolesť v kostiach |
| | Menej časté | Svalová slabosť |
| Poruchy obličiek a močových ciest | Časté | Proteinúria, zvýšenie kreatinínu v krvi, trombotická mikroangiopatia spojená so zlyhaním obličiek‡ |
| | Menej časté | Zlyhanie obličiek, leukocytúria, lupusová nefritída, noktúria, zvýšenie urey v krvi, zvýšený pomer bielkovina/kreatinín v moči |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | Časté | Menorágia |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Časté | Pyrexia*, bolesť na hrudi, asténia * Veľmi časté u pediatrických pacientov s ITP |
| | Menej časté | Pocit tepla, krvácanie v mieste vpichu do cievy, pocit nervozity, zápal rany, malátnosť, pocit cudzieho telesa |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Časté | Zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi |
| | Menej časté | Zvýšenie albumínu v krvi, zvýšenie celkových bielkovín, zníženie albumínu v krvi, zvýšenie pH moču |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | Menej časté | Spálenie slnkom |

♦ Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované v pediatrických štúdiách (vek 1 až 17 rokov).

† Zvýšenia alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy sa môžu vyskytnúť súčasne, hoci s nižšou frekvenciou.

‡ Skupinové označenie s preferovanými názvami akútne poškodenie obličiek a zlyhanie obličiek.

Štúdie s pacientmi s HCV (v kombinácii s antivírusovou liečbou interferónom a ribavirínom)

| Trieda orgánových systémov | Frekvencia | Nežiaduca reakcia |
|---|-------------------|---|
| Infekcie a nákazy | Časté | Infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída, nazofaryngitída, chrípka, orálny herpes |
| | Menej časté | Gastroenteritída, faryngitída |
| Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) | Časté | Zhubný nádor pečene |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Veľmi časté | Anémia |
| | Časté | Lymfopénia |
| | Menej časté | Hemolytická anémia |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Veľmi časté | Znížená chuť do jedla |
| | Časté | Hyperglykémia, nezvyčajný úbytok telesnej hmotnosti |
| Psychické poruchy | Časté | Depresia, úzkosť, porucha spánku |

| | | |
|--|-------------|--|
| | Menej časté | Stav zmätenosti, agitovanosť |
| Poruchy nervového systému | Veľmi časté | Bolesť hlavy |
| | Časté | Závrat, porucha pozornosti, dysgeúzia, hepatálna encefalopatia, letargia, porucha pamäti, parestézia |
| Poruchy oka | Časté | Katarakta, sietnicové výpotky, suché oko, očný ikterus, sietnicové krvácanie |
| Poruchy ucha a labyrintu | Časté | Vertigo |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | Časté | Palpitácie |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Veľmi časté | Kašeľ |
| | Časté | Dyspnoe, bolesť v orofaryngálnej oblasti, dyspnoe pri námahe, produktívny kašeľ |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Veľmi časté | Nauzea, hnačka |
| | Časté | Vracanie, ascites, bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, dyspepsia, sucho v ústach, zápcha, abdominálna distenzia, bolesť zubov, stomatitída, gastroezofágová refluxová choroba, hemoroidy, nepríjemný pocit v bruchu, ezofágové varixy |
| | Menej časté | Krvácanie z ezofágových varixov, gastritída, aftózna stomatitída |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | Časté | Hyperbilirubinémia, žltáčka, liekom indukované poškodenie pečene |
| | Menej časté | Trombóza portálnej vény, zlyhanie pečene |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Veľmi časté | Pruritus |
| | Časté | Exantém, suchosť kože, ekzém, pruritický exantém, erytém, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, alopecia |
| | Menej časté | Kožná lézia, zmena sfarbenia kože, hyperpigmentácia kože, nočné potenie |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Veľmi časté | Myalgia |
| | Časté | Artralgia, svalové spazmy, bolesť chrbta, bolesť v končatine, bolesť kostrového svalstva, bolesť v kostiach |
| Poruchy obličiek a močových ciest | Menej časté | Trombotická mikroangiopatia spojená s akútnym zlyhaním obličiek†, dyzúria |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Veľmi časté | Pyrexia, únava, ochorenie podobné chrípke, asténia, zimnica |
| | Časté | Podráždenosť, bolesť, malátnosť, reakcia v mieste vpichu, nekardiálna bolesť na hrudníku, edém, periférny edém |
| | Menej časté | Pruritus v mieste vpichu, exantém v mieste vpichu, nepríjemný pocit v hrudníku |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Časté | Zvýšenie bilirubínu v krvi, znížená telesná hmotnosť, znížený počet bielych krviniek, zníženie hemoglobínu, znížený počet neutrofilov, zvýšená hodnota medzinárodného normalizovaného pomeru (INR), predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, zvýšenie glukózy v krvi, zníženie albumínu v krvi |
| | Menej časté | Predĺžený interval QT na elektrokardiograme |

† Skupinové označenie s preferovanými názvami oligúria, zlyhanie obličiek a porucha funkcie obličiek

Štúdie s pacientmi s SAA

| Trieda orgánových systémov | Frekvencia | Nežiaduca reakcia |
|-------------------------------------|-------------------|--|
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Časté | Neutropénia, infarkt sleziny |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Časté | Preťaženie železom, znížená chuť do jedenia, hypoglykémia, zvýšená chuť do jedla |
| Psychické poruchy | Časté | Úzkosť, depresia |

| | | |
|--|-------------|--|
| Poruchy nervového systému | Veľmi časté | Bolesť hlavy, závrat |
| | Časté | Synkopa |
| Poruchy oka | Časté | Suché oko, katarakta, očný ikterus, neostré videnie, zhoršenie videnia, opacity v sklovci |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Veľmi časté | Kašeľ, orofaryngálna bolesť, rinorea |
| | Časté | Epistaxa |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Veľmi časté | Hnačka, nauzea, krvácanie d'asien, bolesť brucha |
| | Časté | Tvorba pľuzgierov na sliznici úst, bolesť v ústach, vracanie, nepríjemný pocit v bruchu, zápcha, abdominálna distenzia, dysfágia, zmena farby stolice, opuch jazyka, poruchy gastrointestinálnej motility, plynatosť |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | Veľmi časté | Zvýšenie aminotransferáz |
| | Časté | Zvýšenie bilirubínu v krvi (hyperbilirubinémia), žltáčka |
| | Neznáme | Liekmi indukované poškodenie pečene* * Prípady liekmi indukovaného poškodenia pečene sa zaznamenali u pacientov s ITP a HCV. |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Časté | Petechie, exantém, pruritus, urtikária, kožné lézie, makulárna vyrážka |
| | Neznáme | Zmena sfarbenia kože, hyperpigmentácia kože |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Veľmi časté | Bolesť kĺbov, bolesť v končatine, svalové spazmy |
| | Časté | Bolesť chrbta, bolesť svalov, bolesť kostí |
| Poruchy obličiek a močových ciest | Časté | Chromatúria |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Veľmi časté | Únava, pyrexia, zimnica |
| | Časté | Asténia, periférny edém, malátnosť |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Časté | Zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi |

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Trombotické/tromboembolické príhody (TEE)

V rámci 3 kontrolovaných a 2 nekontrolovaných klinických štúdií u dospelých pacientov s ITP užívajúcich eltrombopag (n=446) sa u 17 pacientov vyskytlo 19 TEE, ktoré zahŕňali (v poradí podľa klesajúceho výskytu) hlbokú žilovú trombózu (n=6), pľúcnu embóliu (n=6), akútny infarkt myokardu (n=2), mozgový infarkt (n=2), embóliu (n=1) (pozri časť 4.4).

V placebom kontrolovanej štúdií (n=288, populácia pre analýzu bezpečnosti), po 2 týždňoch liečby, počas prípravy na invazívny zákrok, sa u 6 zo 143 (4 %) dospelých pacientov s chronickým ochorením pečene liečených eltrombopagom vyskytlo 7 TEE v portálnom žilovom systéme a u 2 zo 145 (1 %) pacientov v placebovej skupine sa vyskytli 3 TEE. U piatich zo 6 pacientov liečených eltrombopagom sa vyskytla TEE pri počte krvných doštičiek > 200 000 μ l.

U pacientov, u ktorých sa vyskytla TEE, s výnimkou TEE pri počte krvných doštičiek > 200 000 μ l, sa nezistili žiadne špecifické rizikové faktory (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV (n=1 439) sa TEE vyskytli u 38 z 955 pacientov (4 %) liečených eltrombopagom a u 6 zo 484 pacientov (1 %) v placebovej skupine. Trombóza portálnej vény bola najčastejšou TEE v oboch liečebných skupinách (2 % výskyt u pacientov liečených eltrombopagom oproti < 1 % výskytu pri placebe) (pozri časť 4.4). Pacienti s nízkou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo MELD skóre ≥ 10 mali 2-násobne vyššie riziko TEE v porovnaní s pacientmi s vyššou hladinou albumínu; pacienti vo veku ≥ 60 rokov mali 2-násobne vyššie riziko TEE v porovnaní s mladšími pacientmi.

Dekompenzácia pečene (použitie s interferónom)

Pacienti s chronickou HCV a cirhózou môžu byť vystavení riziku dekompenzácie pečene, keď podstupujú liečbu alfa interferónom. V 2 kontrolovaných klinických štúdiách s trombocytopenickými

pacientmi s HCV bola dekompenzácia pečene (ascites, hepatálna encefalopatia, krvácanie z varixov, spontánna bakteriálna peritonitída) hlásená častejšie v skupine liečenej eltrombopagom (11 %) ako v placebovej skupine (6 %). Pacienti s nízkou východiskovou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo s východiskovým MELD skóre ≥ 10 mali 3-násobne vyššie riziko dekompenzácie pečene a zvýšené riziko fatálnej nežiaducej udalosti v porovnaní s pacientmi s menej pokročilým ochorením pečene. Eltrombopag sa má podávať takýmto pacientom až po dôkladnom zvážení očakávaných prínosov v porovnaní s rizikami. Pacienti s týmito charakteristikami majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom dekompenzácie pečene (pozri časť 4.4).

Hepatotoxicita

V kontrolovaných klinických štúdiách eltrombopagu pri chronickej ITP sa pozorovali zvýšenia ALT, AST a bilirubínu v sére (pozri časť 4.4).

Tieto nálezy boli väčšinou málo závažné (1.-2. stupeň), reverzibilné a nesprevádzali ich klinicky významné príznaky, ktoré by indikovali poruchu funkcie pečene. V rámci 3 placebom kontrolovaných štúdií s dospelými pacientmi s chronickou ITP bola pri pečevných testoch u 1 pacienta z placebovej skupiny a u 1 pacienta zo skupiny liečenej eltrombopagom zaznamenaná abnormalita pečene 4. stupňa. V dvoch placebom kontrolovaných štúdiách s pediatrickými pacientmi (vo veku 1 až 17 rokov) s chronickou ITP boli hodnoty ALT ≥ 3 -násobok ULN hlásené u 4,7 % pacientov v skupine eltrombopagu a u 0 % pacientov v skupine placeba.

V 2 kontrolovaných klinických štúdiách s pacientmi s HCV boli hodnoty ALT alebo AST ≥ 3 -násobok ULN hlásené u 34 % pacientov v skupine eltrombopagu a u 38 % pacientov v skupine placeba. U väčšiny pacientov, ktorí dostávajú eltrombopag v kombinácii s liečbou peginterferónom/ribavirínom, vznikne nepriama hyperbilirubinémia. Hodnota celkového bilirubínu $\geq 1,5$ -násobok ULN bola celkovo hlásená u 76 % pacientov v skupine eltrombopagu a u 50 % pacientov v skupine placeba.

V štúdiu monoterapie fázy II s jedným ramenom pri rezistentnej SAA boli hlásené ALT alebo AST > 3 -násobok ULN súčasne s celkovým (nepriamym) bilirubínom $> 1,5$ -násobok ULN u 5 % pacientov. Celkový bilirubín $> 1,5$ -násobok ULN sa vyskytol u 14 % pacientov.

Trombocytopenia nasledujúca po ukončení liečby

V 3 kontrolovaných klinických štúdiách zameraných na ITP boli po ukončení liečby zaznamenané prechodné zníženia počtu krvných doštičiek na hladiny nižšie v porovnaní so začiatočnými u 8 % pacientov liečených eltrombopagom a u 8 % pacientov v placebovej skupine (pozri časť 4.4).

Zvýšený retikulín v kostnej dreni

Počas klinického programu nebol u pacientov získaný žiadny dôkaz o klinicky významných abnormalitách kostnej drene alebo o klinických nálezoch, ktoré by mohli spôsobiť dysfunkciu kostnej drene. U malého počtu pacientov s ITP došlo k ukončeniu liečby eltrombopagom kvôli nálezom retikulínu v kostnej dreni (pozri časť 4.4).

Cytogenetické abnormality

V klinickej štúdiu fázy II eltrombopagu pri rezistentnej SAA so začiatočnou dávkou 50 mg/deň (zvyšovanou každé 2 týždne na maximum 150 mg/deň) (ELT112523) sa výskyt nových cytogenetických abnormalít pozoroval u 17,1 % dospelých pacientov [7/41 (pričom 4 z nich mali zmeny chromozómu 7)]. Medián času účasti v štúdiu do cytogenetickej abnormality bol 2,9 mesiaca.

V klinickej štúdiu fázy II eltrombopagu v dávke 150 mg/deň (s príslušnými úpravami súvisiacimi s etnickou príslušnosťou alebo vekom) u pacientov s rezistentnou SAA (ELT116826) sa pozoroval výskyt nových cytogenetických abnormalít u 22,6 % dospelých pacientov [7/31 (pričom 3 z nich mali zmeny chromozómu 7)]. Všetkých 7 pacientov malo normálne východiskové cytogenetické vyšetrenie. Šesť pacientov malo cytogenetickú abnormalitu po 3. mesiaci liečby eltrombopagom a jeden pacient mal cytogenetickú abnormalitu po 6. mesiaci.

Hematologické malignity

V otvorenej štúdií s jedným ramenom u pacientov s SAA bol po liečbe eltrombopagom 3 (7 %) pacientom diagnostikovaný MDS, v dvoch prebiehajúcich štúdiách (ELT116826 a ELT116643), bol 1/28 (4 %) a 1/62 (2 %) pacientov diagnostikovaný MDS alebo AML v každej štúdií.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa môže nadmerne zvýšiť počet krvných doštičiek a viesť k trombotickým/tromboembolickým ťažkostiam. Ak dôjde k predávkovaniu, je potrebné zvážiť perorálne podanie prípravku obsahujúceho kation kovu, napríklad prípravky obsahujúce vápnik, hliník alebo horčík, aby došlo k chelácii eltrombopagu, a tak k obmedzeniu vstrebávania. Je dôležité podrobne sledovať počet krvných doštičiek. Liečba eltrombopagom sa musí obnoviť v súlade s odporúčaniami ohľadne dávkovania a podávania (pozri časť 4.2).

V rámci klinických štúdií bolo zaznamenané jedno predávkovanie, kedy pacient užil 5 000 mg eltrombopagu. Zaznamenané nežiaduce reakcie zahŕňali mierne vyrážky, prechodnú bradykardiu, zvýšenie ALT a AST a únavu. Hladiny pečeňových enzýmov nameraných v čase medzi 2. a 18. dňom po užití vyvrcholili na 1,6-násobok normálnej sérovej hladiny (ULN) pri AST a 3,9-násobok ULN pri ALT a celkový bilirubín na 2,4-násobok ULN. Počet krvných doštičiek bol 672 000/ μ l v 18. deň po užití a maximálny počet krvných doštičiek bol 929 000/ μ l. Všetky nežiaduce reakcie po liečbe vymizli bez následkov.

Pretože eltrombopag nie je dostatočne vylučovaný obličkami a veľmi pevne sa viaže na proteíny v plazme, hemodialýza sa nepokladá za účinnú metódu na zlepšenie vylučovania eltrombopagu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká, iné systémové hemostatiká. ATC kód: B02BX05.

Mechanizmus účinku

TPO (trombopoetín) je hlavný cytokín podieľajúci sa na regulácii megakaryopoézy a na tvorbe krvných doštičiek a tiež endogénny ligand receptora pre trombopoetín (TPO-R). Eltrombopag sa viaže na transmembránovú doménu ľudského TPO-R a aktivuje signálne kaskády podobné, nie však identické s tými u endogénneho trombopoetínu (TPO), pričom vedie k proliferácii a diferenciacii z progenitorových buniek kostnej drene.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie zamerané na imunitnú (primárnu) trombocytopéniu (ITP)

Dve randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie RAISE (TRA102537) a TRA100773B fázy III a dve otvorené („open-label“) štúdie REPEAT (TRA108057) a EXTEND (TRA105325) vyhodnotili bezpečnosť a účinnosť eltrombopagu u dospelých pacientov s už liečenou ITP. Celkovo bol eltrombopag podávaný 277 pacientom s ITP počas minimálne 6 mesiacov a 202 pacientom počas minimálne 1 roka. V štúdií TAPER (CETB115J2411) fázy II s jedným ramenom sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť eltrombopagu a schopnosť udržať odpoveď po prerušení liečby u 105 dospelých pacientov s ITP u ktorých došlo k relapsu alebo nereagovali na liečbu kortikoidmi v prvej línii.

*Dvojito zaslepené placebo kontrolované štúdie***RAISE:**

Randomizovaných bolo 197 pacientov s ITP v pomere 2:1, eltrombopag (n=135) ku placebo (n=62) a randomizácia bola stratifikovaná podľa toho, či pacient podstúpil splenektómiu, podľa liekov užívaných na ITP na začiatku štúdie a podľa počtu krvných doštičiek na začiatku štúdie. Dávka eltrombopagu bola upravovaná počas 6 mesiacov liečby na základe individuálnych počtov krvných doštičiek. U všetkých pacientov bola počiatočná dávka eltrombopagu 50 mg. Po 29. dni až do konca liečby bolo 15 až 28 % pacientov liečených ≤ 25 mg dávkou eltrombopagu a 29 až 53 % pacientov bolo liečených 75 mg dávkou.

Pacientom bolo navyše umožnené zníženie užívania sprievodnej ITP liečby a bola im k dispozícii záchranná liečba podľa miestnych štandardov starostlivosti. Viac ako polovica všetkých pacientov v každej liečenej skupine podstúpila ≥ 3 predchádzajúce liečby ITP a 36 % pacientov pred liečbou podstúpilo splenektómiu.

Priemerný počet krvných doštičiek na začiatku liečby bol 16 000/ μ l v oboch liečených skupinách a v skupine liečenej eltrombopagom pretrvali počty počínajúc 15. dňom liečby nad 50 000/ μ l pri všetkých návštevách; na rozdiel od placebovej skupiny, kde sa udržal počas celej štúdie medián počtu krvných doštičiek < 30 000/ μ l.

Odpoveď počtu krvných doštičiek v rozmedzí 50 000–400 000/ μ l počas 6 mesiacov liečby, bez potreby záchranej liečby sa dosiahla u signifikantne vyššieho počtu eltrombopagom liečených pacientov, $p < 0,001$. Päťdesiatštyri percent pacientov v skupine liečenej eltrombopagom a 13 % pacientov v placebovej skupine dosiahlo takúto odpoveď po 6 týždňoch liečby. Podobná odpoveď počtu krvných doštičiek pretrvala počas celej štúdie, s 52 % a 16 % pacientov odpovedajúcimi na konci 6-mesačnej liečby.

Tabuľka 3 Výsledky sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti z RAISE

| | Eltrombopag N=135 | Placebo N=62 |
|--|------------------------------|-------------------------|
| Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele | | |
| Celkový počet týždňov, počas ktorých boli počty krvných doštičiek ≥ 50 000–400 000/ μ l, priemer (SD) | 11,3 (9,46) | 2,4 (5,95) |
| Pacienti s ≥ 75 % výsledkov v cieľovom rozsahu (50 000 až 400 000/ μ l), n (%) | 51 (38) | 4 (7) |
| <i>p</i> -hodnota ^a | $< 0,001$ | |
| Pacienti, u ktorých sa vyskytlo krvácanie (1.-4. stupňa WHO/SZO) počas 6 mesiacov liečby, n (%) | 106 (79) | 56 (93) |
| <i>p</i> -hodnota ^a | 0,012 | |
| Pacienti, u ktorých sa vyskytlo krvácanie (2.-4. stupňa WHO/SZO) počas 6 mesiacov liečby, n (%) | 44 (33) | 32 (53) |
| <i>p</i> -hodnota ^a | 0,002 | |
| Pacienti vyžadujúci záchrannú liečbu, n (%) | 24 (18) | 25 (40) |
| <i>p</i> -hodnota ^a | 0,001 | |
| Pacienti podstupujúci liečbu ITP na začiatku (n) | 63 | 31 |
| Pacienti, ktorí sa pokúsili zredukovať/ukončiť počiatočnú liečbu, n (%) ^b | 37 (59) | 10 (32) |
| <i>p</i> -hodnota ^a | 0,016 | |

a Logistický model regresie upravený pre premenné stratifikácie podľa zvolenej randomizácie

b Z celkového počtu 63 pacientov sa u 21 pacientov (33 %) liečených eltrombopagom, ktorí dostávali lieky na ITP pri vstupe do štúdie, všetky lieky na ITP natrvalo vysadili.

Na začiatku sa zaznamenalo krvácanie (1.-4. stupňa WHO/SZO) u viac ako 70 % pacientov s ITP z každej liečebnej skupiny a u viac ako 20 % sa zaznamenalo klinicky závažné krvácanie (2. - 4. stupňa WHO/SZO). Percento pacientov užívajúcich eltrombopag s krvácaním (1.-4. stupňa WHO/SZO) a klinicky závažným krvácaním (2.-4. stupňa) sa znížilo o približne 50 % v porovnaní so stavom na začiatku liečby už po 15. dni a pretrvalo až do konca 6-mesačnej liečby.

TRA100773B:

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo percento pacientov odpovedajúcich na liečbu, definovaných ako pacienti s ITP, u ktorých stúpol počet krvných doštičiek z <30 000/μl na začiatku liečby na ≥50 000/μl v 43. deň; pacienti, ktorí štúdiu predčasne ukončili vzhľadom na počet krvných doštičiek >200 000/μl boli považovaní za odpovedajúcich na liečbu, tí ktorí prerušili liečbu pre akýkoľvek iný dôvod neboli považovaní za odpovedajúcich na liečbu bez ohľadu na počet krvných doštičiek. Celkovo 114 pacientov s už liečenou ITP bolo randomizovaných v pomere 2:1, eltrombopag (n=76) k placebo (n=38).

Tabuľka 4 Výsledky účinnosti z TRA100773B

| | Eltrombopag N=74 | Placebo N=38 |
|---|-----------------------------|-------------------------|
| Hlavné primárne koncové ukazovatele | | |
| Pacienti vhodní na analýzu účinnosti, n | 73 | 37 |
| Pacienti s počtom krvných doštičiek ≥50 000/μl po maximálne 42 dňoch dávkovania (v porovnaní s pôvodným počtom <30 000/μl), n (%) | 43 (59) | 6 (16) |
| <i>p</i> hodnota ^a | <0,001 | |
| Hlavné sekundárne koncové ukazovatele | | |
| Pacienti, u ktorých sa hodnotil výskyt krvácania deň 43, n | 51 | 30 |
| Krvácanie (1.-4. stupeň WHO/SZO) n (%) | 20 (39) | 18(60) |
| <i>p</i> hodnota ^a | 0,029 | |

a Logistický model regresie upravený pre premenné stratifikácie podľa zvolenej randomizácie

V oboch štúdiách - RAISE a TRA100773B bola odpoveď na liečbu eltrombopagom v porovnaní s placebom podobná bez ohľadu na užívanie liekov na ITP, status splenektómie a počet krvných doštičiek (≤15 000/μl, >15 000/μl) na začiatku pri randomizácii.

V štúdiách RAISE a TRA100773B v podskupine pacientov s ITP s počtom krvných doštičiek na začiatku liečby ≤15 000/μl, medián počtu krvných doštičiek nedosiahol cieľovú úroveň (>50 000/μl), hoci v oboch štúdiách 43 % týchto pacientov liečených eltrombopagom odpovedalo na liečbu po 6 týždňoch liečby. Okrem toho v štúdiu RAISE 42 % pacientov s počtom krvných doštičiek ≤15 000/μl na začiatku liečby liečených eltrombopagom odpovedalo na liečbu na konci 6-mesačného obdobia liečby. Štyridsiatim dvom až 60 % eltrombopagom liečených pacientov v štúdiu RAISE bolo podávaných 75 mg od 29. dňa až do konca liečby.

*Otvorené nekontrolované štúdie***REPEAT (TRA108057):**

Táto otvorená („open-label“) štúdia opakovanej dávky (3 cykly po 6 týždňov liečby, nasledované 4 týždňami bez liečby) ukázala, že epizodické užívanie eltrombopagu v niekoľkých líniách liečby nespôsobilo žiadnu stratu odpovede na túto liečbu.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag bol podávaný 302 pacientom s ITP v rámci tejto otvorenej („open-label“) rozšírenej štúdie, 218 pacientov podstúpilo ročnú liečbu, 180 podstúpilo dvojročnú liečbu, 107 pacientov bolo liečených 3 roky, 75 pacientov bolo liečených 4 roky, 34 pacientov bolo liečených 5 rokov a 18 pacientov bolo liečených 6 rokov. Medián krvných doštičiek na začiatku liečby bol 19 000/μl pred prvým užitím eltrombopagu. Mediány krvných doštičiek po 1, 2, 3, 4, 5, 6 a 7 rokoch pokračovania v štúdiu boli 85 000/μl, 85 000/μl, 105 000/μl, 64 000/μl, 75 000/μl, 119 000/μl a 76 000/μl, v tomto poradí.

TAPER (CETB115J2411):

Toto bola štúdia fázy II s jedným ramenom zahŕňajúca pacientov s ITP liečených eltrombopagom po zlyhaní liečby kortikoidmi v prvej línií, bez ohľadu na čas stanovenia diagnózy. Celkovo 105 pacientov bolo zaradených do štúdie a začalo liečbu eltrombopagom v dávke 50 mg raz denne (25 mg raz denne pre pacientov východo/juhovýchodoázijského pôvodu). Dávka eltrombopagu sa počas liečebného obdobia upravovala na základe individuálneho počtu krvných doštičiek s cieľom dosiahnuť počet krvných doštičiek ≥100 000/μl.

Zo 105 pacientov ktorí boli zaradení do štúdie a ktorí dostali aspoň jednu dávku eltrombopagu dokončilo liečbu 69 pacientov (65,7 %) a 36 pacientov (34,3 %) predčasne ukončilo liečbu.

Analýza trvalej odpovede po liečbe

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s trvalou odpoveďou po liečbe do 12. mesiaca. Pacienti ktorí dosiahli počet krvných doštičiek $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ a udržali si počet krvných doštičiek okolo $100\ 000/\mu\text{l}$ počas 2 mesiacov (žiadene počet pod $70\ 000/\mu\text{l}$) boli vhodní na postupné znižovanie dávky eltrombopagu a ukončenie liečby. Za dosiahnutie získania trvalej odpovede po liečbe sa považuje schopnosť pacienta udržať počet krvných doštičiek $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby a to počas obdobia postupného znižovania dávky a po ukončení liečby do 12. mesiaca.

Trvanie znižovania dávky bolo individuálne v závislosti od počiatočnej dávky a odpovede pacienta. Na základe schémy znižovania dávky sa odporúčalo znižovanie dávky o 25 mg každé 2 týždne pokiaľ bol počet krvných doštičiek stabilný. Po znížení dennej dávky na 25 mg počas 2 týždňov sa dávka 25 mg podávala len každý druhý deň počas 2 týždňov až do ukončenia liečby. U pacientov východo/juhovýchodoázijského pôvodu sa znižovanie dávky vykonávalo v menších zníženiach a to 12,5 mg každý druhý týždeň. Ak sa vyskytol relaps (definovaný ako počet krvných doštičiek $< 30\ 000/\mu\text{l}$), ponúkol sa pacientom nový cyklus liečby eltrombopagom s príslušnou počiatočnou dávkou.

Osemdesiatdeväť pacientov (84,8 %) dosiahlo úplnú odpoveď (počet krvných doštičiek $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$) (krok 1, tabuľka 5) a 65 pacientov (61,9 %) si udržalo úplnú odpoveď najmenej 2 mesiace, pričom počet krvných doštičiek neklesol pod $70\ 000/\mu\text{l}$ (krok 2, tabuľka 5). U štyridsaťštyri pacientov (41,9 %) bolo možné postupne znižovať dávku eltrombopagu až do prerušenia liečby pri zachovaní počtu krvných doštičiek $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby (krok 3, tabuľka 5).

Štúdia dosiahla primárny cieľ tým, že sa preukázalo, že eltrombopag dokázal navodiť trvalú odpoveď po prerušení liečby do 12. mesiaca u 32 zo 105 zaradených pacientov (30,5 %; $p < 0,0001$; 95 % IS: 21,9; 40,2) bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby (krok 4, tabuľka 5). Do 24. mesiaca, 20 zo 105 zaradených pacientov (19,0 %; 95 % IS: 12,0; 27,9) udržalo trvalú odpoveď po liečbe bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby (krok 5, tabuľka 5).

Medián dĺžky trvalej odpovede po prerušení liečby do 12. mesiaca bol 33,3 týždňov (min-max: 4-51) a medián trvania trvalej odpovede po prerušení liečby do 24. mesiaca bol 88,6 týždňov (min-max: 57-107).

Po postupnom znižovaní dávky a prerušení liečby eltrombopagom došlo u 12 pacientov k strate odpovede, 8 z nich znovu obnovilo liečbu eltrombopagom a u 7 došlo k obnoveniu odpovede.

Počas 2-ročného sledovania sa u 6 zo 105 pacientov (5,7 %) vyskytli tromboembolické príhody, z ktorých sa u 3 pacientov (2,9 %) vyskytla hlboká žilová trombóza, u 1 pacienta (1,0 %) sa vyskytla povrchová žilová trombóza, u 1 pacienta (1,0 %) sa vyskytla trombóza kavernózneho sínusu, u 1 pacienta (1,0 %) sa vyskytla cerebrovaskulárna príhoda a u 1 pacienta (1,0 %) sa vyskytla pľúcna embólia. U 4 pacientov zo 6 sa vyskytli tromboembolické príhody, ktoré boli hlásené ako 3. a vyššieho stupňa a u 4 pacientov sa vyskytla tromboembolická príhoda, ktorá bola hlásená ako závažná. Neboli hlásené žiadne smrteľné príhody.

Zo 105 pacientov sa u dvadsiatich (19,0 %) vyskytli počas liečby pred začatím postupného znižovania dávky mierne až závažné udalosti krvácania. U piatich zo 65 pacientov (7,7 %), ktorí začali so znižovaním dávky, sa vyskytli mierne až mierne závažné udalosti krvácania počas znižovania dávky. Počas znižovania dávky sa nevyskytli žiadne závažné udalosti krvácania. U dvoch zo 44 pacientov (4,5%), ktorí znižovali postupne dávku a prerušili liečbu eltrombopagom, sa po prerušení liečby do 12. mesiaca vyskytli mierne až stredne závažné udalosti krvácania. Počas tohto obdobia sa nevyskytli žiadne závažné udalosti krvácania. U žiadneho z pacientov, ktorí ukončili liečbu eltrombopagom a

vstúpili do druhého roka sledovania sa nevyskytla udalosť krvácania počas druhého roka. Počas dvojročného sledovania boli hlásené dve fatálne udalosti intrakraniálneho krvácania. Obe udalosti sa vyskytli počas liečby a nie počas postupného znižovania dávky. Tieto udalosti sa nepovažovali za súvisiace s liečbou v rámci štúdie.

Analýza celkovej bezpečnosti je v súlade s údajmi, ktoré boli hlásené predtým a hodnotenie prínosu a rizika ostalo nezmenené pri použití eltrombopagu u pacientov s ITP.

Tabuľka 5 Percento pacientov s trvalou odpoveďou po ukončení liečby po 12 mesiacoch a 24 mesiacoch (kompletný analyzovaný súbor) v TAPER

| | Všetci pacienti N=105 | | Testovanie hypotéz | |
|---|-----------------------|--------------|--------------------|----------------|
| | n (%) | 95 % IS | p-hodnota | Zamietnutie H0 |
| Krok 1: Pacienti, ktorí dosiahli počet krvných doštičiek $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ aspoň raz | 89 (84,8) | (76,4; 91,0) | | |
| Krok 2: Pacienti, ktorí udržali stabilný počet krvných doštičiek počas 2 mesiacov po dosiahnutí $100\ 000/\mu\text{l}$ (žiaden počet pod $<70\ 000/\mu\text{l}$) | 65 (61,9) | (51,9; 71,2) | | |
| Krok 3: Pacienti, u ktorých bolo možné postupne znižovať dávku eltrombopagu až do prerušenia liečby pri zachovaní počtu krvných doštičiek $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby | 44 (41,9) | (32,3; 51,9) | | |
| Krok 4: Pacienti s trvalou odpoveďou po liečbe do 12. mesiaca pri zachovaní počtu krvných doštičiek $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby | 32 (30,5) | (21,9; 40,2) | $<0,0001^*$ | Áno |
| Krok 5: Pacienti s trvalou odpoveďou po liečbe do 12. a do 24. mesiaca pri zachovaní počtu krvných doštičiek $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby | 20 (19,0) | (12,0; 27,9) | | |

N: Celkový počet pacientov v liečebnej skupine. Toto je menovateľ percentuálneho (%) výpočtu.

n: Počet pacientov v zodpovedajúcej kategórii.

95 % IS pre rozdelenie frekvencií bolo vypočítané pomocou Clopper-Pearsonovej metódy. Clopper-Pearsonovej metóda bola použitá na testovanie či percento pacientov odpovedajúcich na liečbu bolo $>15\%$. IS a p-hodnoty boli hlásené.

* Označuje štatistickú významnosť (jednostrannú) na 0,05 stupňa.

Výsledky odpovedí na základe analýz liečby podľa času od stanovenia diagnózy ITP

U $n=105$ pacientov sa vykonala ad-hoc analýza podľa času stanovenia diagnózy ITP s cieľom vyhodnotiť skorú odpoveď na eltrombopag v štyroch rôznych kategóriách podľa času stanovenia diagnózy ITP (novodiagnostikovaná ITP <3 mesiace, perzistentná ITP 3 až <6 mesiacov, perzistentná ITP 6 až ≤ 12 mesiacov, a chronická ITP >12 mesiacov). 49 % pacientov ($n=51$) malo ITP diagnostikovanú <3 mesiace, 20 % ($n=21$) od 3 do <6 mesiacov, 17 % ($n=18$) od 6 do ≤ 12 mesiacov a 14 % ($n=15$) viac ako >12 mesiacov.

Do dátumu ukončenia zberu údajov (22. október 2021) dostávali pacienti eltrombopag s mediánom (Q1-Q3) trvania 6,2 mesiaca (2,3-12,0 mesiaca). Medián východiskových hodnôt počtu krvných doštičiek (Q1-Q3) bol $16\ 000/\mu\text{l}$ (7 800-28 000/ μl).

Odpoveď počtu krvných doštičiek (definovaná ako počet krvných doštičiek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ aspoň raz do 9. týždňa bez potreby záchranej liečby) sa dosiahla u 84 % (95 % IS: 71 % do 93 %) novodiagnostikovaných pacientov s ITP, u 91 % (95 % IS: 70 % do 99 %) pacientov s perzistentnou ITP od 3 do <6 mesiacov, u 94 % (95 % IS: 73 % do 100 %) pacientov s perzistentnou ITP od 6 do ≤ 12 mesiacov, a u 87 % (95 % IS: 60 % do 98 %) pacientov s chronickou ITP.

Miera úplnej odpovede, definovaná ako počet krvných doštičiek $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ aspoň raz do 9. týždňa bez potreby záchranej liečby, bola 75 % (95 % IS: 60 % do 86 %) u novodiagnostikovaných pacientov s ITP, 76 % (95 % IS: 53 % do 92 %) u pacientov s perzistentnou ITP od 3 do <6 mesiacov, 72 % (95 % IS: 47 % do 90 %) u pacientov s perzistentnou ITP od 6 do ≤ 12 mesiacov, a 87 % (95 % IS: 60 % do 98 %) u pacientov s chronickou ITP.

Miera trvalej odpovede, definovaná ako počet krvných doštičiek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ počas najmenej 6 z 8 nasledujúcich hodnotení bez potreby záchranej liečby počas prvých 6 mesiacov štúdie, bola 71 % (95 % IS: 56 % do 83 %) u novodiagnostikovaných pacientov s ITP, 81 % (95 % IS: 58 % do 95 %) u pacientov s perzistentnou ITP od 3 do <6 mesiacov, 72 % (95 % IS: 47 % do 90,3 %) u pacientov s perzistentnou ITP od 6 do ≤ 12 mesiacov, a 80 % (95 % IS: 52 % do 96 %) u pacientov s chronickou ITP.

Pri hodnotení pomocou WHO škály krvácania bol podiel novodiagnostikovaných pacientov a pacientov s perzistentnou ITP bez krvácania v 4. týždni v rozmedzí od 88 % do 95 % v porovnaní s 37 % do 57 % na začiatku liečby. Pri pacientoch s chronickou ITP to bolo 93 % v porovnaní so 73 % na začiatku liečby.

Bezpečnosť eltrombopagu bola konzistentná vo všetkých kategóriách ITP a bola v súlade s jeho známym bezpečnostným profilom.

Neboli vykonané žiadne klinické skúšania porovnávajúce eltrombopag oproti iným liečebným možnostiam (napr. splenektómia). Pred začatím liečby je potrebné zvážiť bezpečnosť eltrombopagu pri dlhodobom užívaní.

Pediatrická populácia (vo veku 1 až 17 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť eltrombopagu u pediatrických pacientov sa skúmali v dvoch štúdiách.

TRA115450 (PETIT2):

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo udržanie odpovede, definované ako podiel pacientov dostávajúcich eltrombopag, v porovnaní s placebom, dosahujúcich počet krvných doštičiek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ po dobu najmenej 6 z 8 týždňov (bez potreby záchranej liečby), medzi 5. až 12. týždňom počas dvojito zaslepeného randomizovaného obdobia. Pacientom bola diagnostikovaná chronická ITP po dobu aspoň 1 rok a boli refraktérni aspoň na jednu predchádzajúcu liečbu ITP alebo u nich pri takejto liečbe došlo k relapsu alebo boli neschopní pokračovať inou liečbou ITP zo zdravotných dôvodov a mali počet krvných doštičiek $< 30\ 000/\mu\text{l}$. Deväťdesiatdva pacientov bolo randomizovaných do troch vekových skupinových vrstiev (2:1) na eltrombopag (n=63) alebo placebo (n=29). Dávka eltrombopagu mohla byť upravená na základe individuálneho počtu krvných doštičiek.

Celkovo významne väčší podiel pacientov s eltrombopagom (40 %), v porovnaní s pacientami s placebom (3 %), dosiahol primárny koncový ukazovateľ (pomer pravdepodobnosti: 18,0 [95 % IS: 2,3; 140,9] $p < 0,001$), ktorý bol podobný vo všetkých troch vekových skupinách (tabuľka 6).

Tabuľka 6 Miera pretrvávajúcej odpovede krvných doštičiek podľa vekových skupín u pediatrických pacientov s chronickou ITP

| | Eltrombopag n/N (%) [95 % IS] | Placebo n/N (%) [95 % IS] |
|----------------------------|--|--|
| Skupina 1 (12 až 17 rokov) | 9/23 (39 %) [20 %, 61 %] | 1/10 (10 %) [0 %, 45 %] |
| Skupina 2 (6 až 11 rokov) | 11/26 (42 %) [23 %, 63 %] | 0/13 (0 %) [N/A] |
| Skupina 3 (1 až 5 rokov) | 5/14 (36 %) [13 %, 65 %] | 0/6 (0 %) [N/A] |

Štatisticky menej pacientov s eltrombopagom potrebovalo záchrannú liečbu v priebehu obdobia randomizácie v porovnaní s pacientami s placebom (19 % [12/63] vs. 24 % [7/29], $p=0,032$).

Na začiatku liečby 71 % pacientov v skupine s eltrombopagom a 69 % v skupine s placebom hlásilo akékoľvek krvácanie (1.-4. stupňa WHO). V 12. týždni sa podiel pacientov s eltrombopagom, ktorí hlásili akékoľvek krvácanie, znížil na polovicu východiskovej hodnoty (36 %). Pre porovnanie v 12. týždni 55 % pacientov s placebom hlásilo akékoľvek krvácanie.

Pacienti mali povolené znížiť alebo prerušiť východiskovú liečbu ITP len počas otvorenej fázy štúdie a 53 % (8/15) pacientov bolo schopných znížiť (n=1) alebo prerušiť (n=7) východiskovú liečbu ITP, hlavne kortikosteroidy, a to bez potreby záchranej liečby.

TRA108062 (PETIT):

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov dosahujúcich počet krvných doštičiek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ aspoň raz medzi 1. a 6. týždňom randomizovaného obdobia. Pacientom bola diagnostikovaná ITP po dobu aspoň 6 mesiacov a boli refraktérni aspoň na jednu predchádzajúcu liečbu ITP alebo u nich pri takejto liečbe došlo k relapsu a mali počet krvných doštičiek $< 30\ 000/\mu\text{l}$ (n=67). Počas obdobia randomizácie v štúdiu boli pacienti randomizovaní do troch vekových skupinových vrstiev (2:1) na eltrombopag (n=45) alebo placebo (n=22). Dávka eltrombopagu mohla byť upravená na základe individuálneho počtu krvných doštičiek.

Celkovo významne väčší podiel pacientov s eltrombopagom (62 %) v porovnaní s pacientami s placebom (32 %) dosiahol primárny koncový ukazovateľ (pomer pravdepodobnosti: 4,3 [95 % IS: 1,4; 13,3] p=0,011).

V štúdiu PETIT 2 sa pretrvanie odpovede u 50 % pacientov, ktorí na začiatku odpovedali na liečbu, pozorovalo počas 20 z 24 týždňov, v štúdiu PETIT počas 15 z 24 týždňov.

Štúdie zamerané na trombocytopéniu súvisiacu s chronickou hepatítidou C

Účinnosť a bezpečnosť eltrombopagu v liečbe trombocytopénie u pacientov s infekciou HCV boli hodnotené v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. V štúdiu ENABLE 1 sa na antivírusovú liečbu použil peginterferón alfa-2a plus ribavirín a v štúdiu ENABLE 2 sa použil peginterferón alfa-2b plus ribavirín. Pacienti nedostávali priamo pôsobiace antivirotiká. Do oboch štúdií boli zaradení pacienti s počtom krvných doštičiek $< 75\ 000/\mu\text{l}$ a boli stratifikovaní podľa počtu krvných doštičiek ($< 50\ 000/\mu\text{l}$ a $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ až $< 75\ 000/\mu\text{l}$), podľa hladiny HCV RNA ($< 800\ 000\ \text{IU/ml}$ a $\geq 800\ 000\ \text{IU/ml}$) pri skriningu a podľa genotypu HCV (genotyp 2/3 a genotyp 1/4/6).

Východiskové charakteristiky ochorenia boli v oboch štúdiách podobné a zodpovedali populácii pacientov s HCV a kompenzovanou cirhózou. Väčšina pacientov mala HCV genotyp 1 (64 %) a premostujúcu fibrózu/cirhózu. Tridsaťjeden percent pacientov podstúpilo predchádzajúcu liečbu HCV, predovšetkým pegylovaným interferénom plus ribavirínom. Medián východiskového počtu krvných doštičiek bol $59\ 500/\mu\text{l}$ v oboch liečebných skupinách: 0,8 %, 28 % a 72 % pacientov zaradených do štúdie malo počet krvných doštičiek $< 20\ 000/\mu\text{l}$, $< 50\ 000/\mu\text{l}$ a $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, v uvedenom poradí.

Štúdie pozostávali z dvoch fáz - z fázy pred antivírusovou liečbou a z fázy s antivírusovou liečbou. Vo fáze pred antivírusovou liečbou dostávali pacienti otvorenú liečbu eltrombopagom s cieľom zvýšiť počet krvných doštičiek na $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ v štúdiu ENABLE 1 a na $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ v štúdiu ENABLE 2. Medián času do dosiahnutia cieľového počtu krvných doštičiek $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) alebo $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) bol 2 týždne.

V oboch štúdiách bola primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti trvalá virologická odpoveď (SVR), definovaná ako percentuálny podiel pacientov s nedetegovateľnou hladinou HCV-RNA po 24 týždňoch od ukončenia plánovaného obdobia liečby.

V oboch štúdiách s pacientmi s HCV sa SVR dosiahla u významne vyššieho podielu pacientov liečených eltrombopagom (n=201, 21 %) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (n=65, 13 %) (pozri tabuľku 7). Zlepšenie podielu pacientov, ktorí dosiahli SVR, bolo konzistentné naprieč všetkými podskupinami v randomizačných vrstvách (východiskový počet krvných doštičiek

(<50 000 vs. >50 000), vírusová záťaž (<800 000 IU/ml vs. ≥800 000 IU/ml) a genotyp (2/3 vs. 1/4/6)).

Tabuľka 7 Virologická odpoveď u pacientov s HCV v štúdiách ENABLE 1 a ENABLE 2

| | Súhrnné údaje | | ENABLE 1 ^a | | ENABLE 2 ^b | |
|--|--|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| Pacienti, ktorí dosiahli cieľový počet krvných doštičiek a začali antivírusovú liečbu ^c | 1 439/1 520 (95 %) | | 680/715 (95 %) | | 759/805 (94 %) | |
| | Eltrombopag | Placebo | Eltrombopag | Placebo | Eltrombopag | Placebo |
| Celkový počet pacientov zaradených do fázy s antivírusovou liečbou | n=956 | n=485 | n=450 | n=232 | n=506 | n=253 |
| | % pacientov, ktorí dosiahli virologickú odpoveď | | | | | |
| Celková SVR ^d | 21 | 13 | 23 | 14 | 19 | 13 |
| <i>Genotyp HCV RNA</i> | | | | | | |
| Genotyp 2/3 | 35 | 25 | 35 | 24 | 34 | 25 |
| Genotyp 1/4/6 ^e | 15 | 8 | 18 | 10 | 13 | 7 |
| <i>Hladina albumínu ^f</i> | | | | | | |
| ≤ 35g/l | 11 | 8 | | | | |
| > 35g/l | 25 | 16 | | | | |
| <i>MELD skóre ^f</i> | | | | | | |
| ≥ 10 | 18 | 10 | | | | |
| < 10 | 23 | 17 | | | | |

- a Eltrombopag podávaný v kombinácii s peginterferónom alfa-2a (180 µg jedenkrát týždenne počas 48 týždňov pri genotype 1/4/6; počas 24 týždňov pri genotype 2/3) plus ribavirínom (800 až 1 200 mg perorálne denne, rozdelených do 2 dávok)
- b Eltrombopag podávaný v kombinácii s peginterferónom alfa-2b (1,5 µg/kg jedenkrát týždenne počas 48 týždňov pri genotype 1/4/6; počas 24 týždňov pri genotype 2/3) plus ribavirínom (800 až 1 400 mg perorálne, rozdelených do 2 dávok)
- c Cieľový počet krvných doštičiek bol ≥90 000/µl v ENABLE 1 a ≥100 000/µl v ENABLE 2. V štúdiu ENABLE 1 bolo 682 pacientov randomizovaných do fázy s antivírusovou liečbou; ale 2 pacienti odvolali súhlas s účasťou na štúdiu predtým, ako začali dostávať antivírusovú liečbu.
- d *p* hodnota <0,05 pre eltrombopag oproti placebo
- e 64 % pacientov, ktorí sa zúčastnili na ENABLE 1 a ENABLE 2, mali genotyp 1
- f *Post-hoc* analýzy

Ďalšie sekundárne zistenia zo štúdií zahŕňali nasledujúce: k predčasnému ukončeniu antivírusovej liečby došlo u významne menšieho počtu pacientov liečených eltrombopagom v porovnaní s placebo (45 % vs. 60 %, *p*=<0,0001). Zníženie dávky antivirotika nebolo potrebné u väčšieho podielu pacientov liečených eltrombopagom v porovnaní s placebo (45 % vs. 27 %). Liečba eltrombopagom oddialila zníženie dávky peginterferónu a znížila počet znížení dávky peginterferónu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika

Údaje o koncentrácii eltrombopagu v plazme v závislosti od času získané u 88 pacientov s ITP v štúdiách TRA100773A a TRA100773B boli kombinované s údajmi získanými u 111 zdravých dospelých osôb v populácii farmakokinetickej (FK) analýzy. Odhady AUC_(0-τ) a C_{max} eltrombopagu v plazme u pacientov s ITP sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8 Geometrický priemer (95 % interval spoľahlivosti) farmakokinetických parametrov eltrombopagu v rovnovážnom stave v plazme u dospelých pacientov s ITP

| Dávka eltrombopagu, raz denne | N | AUC _{0-τ} ^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-τ) a C_{max} na základe post-hoc odhadov FK v populácii.

Údaje o plazmatických koncentráciách eltrombopagu v závislosti od času získané od 590 pacientov s HCV zaradených do štúdií fázy III TPL103922/ENABLE 1 a TPL108390/ENABLE 2 boli skombinované s údajmi od pacientov s HCV zaradených do štúdie fázy II TPL102357 a od zdravých dospelých osôb v populačnej farmakokinetickej (FK) analýze. V tabuľke 9 sú uvedené odhady hodnôt C_{max} a AUC_(0-τ) eltrombopagu v plazme pri každej sledovanej dávke u pacientov s HCV zaradených do štúdií fázy III.

Tabuľka 9 Geometrický priemer (95 % IS) farmakokinetických parametrov eltrombopagu v rovnovážnom stave v plazme u pacientov s chronickou HCV

| Dávka eltrombopagu (jedenkrát denne) | N | AUC _(0-τ) (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) |

Údaje sú prezentované ako geometrický priemer (95 % IS).

Hodnoty AUC_(0-τ) a C_{max} sú založené na post-hoc odhadoch FK u populácie pri najvyššej dávke uvedenej v údajoch u každého pacienta.

Absorpcia a biologická dostupnosť

Eltrombopag sa vstrebáva s dosiahnutím maximálnej koncentrácie po 2 až 6 hodinách od perorálneho užitia. Podávanie eltrombopagu súčasne s antacidami a inými produktmi obsahujúcimi polyvalentné kationy, napríklad mliečnymi produktmi a minerálnymi doplnkami, výrazne znižuje expozíciu eltrombopagu (pozri časť 4.2). V štúdiu relatívnej biologickej dostupnosti u dospelých lieková forma eltrombopagu prášok na perorálnu suspenziu spôsobila o 22 % vyššie hodnoty plazmatickej AUC_(0-∞) ako forma filmom obalených tabliet. Absolútna perorálna biologická dostupnosť eltrombopagu po užití človekom doposiaľ nebola stanovená. Perorálna absorpcia látok spojených s liečivom, po užití jednej dávky roztoku so 75 mg eltrombopagu, bola na základe urinárnej exkrécie a metabolitov eliminovaných v stolici odhadnutá na minimálnu hodnotu 52 %.

Distribúcia

Eltrombopag sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny ľudskej plazmy (>99,9 %), prevažne na albumín. Eltrombopag je substrátom pre BCRP, ale nie je substrátom pre P-glykoproteín alebo OATP1B1.

Biotransformácia

Eltrombopag sa prvotne metabolizuje prostredníctvom štiepenia, oxidácie a konjugácie s kyselinou glukorónovou, glutatiónom alebo cysteínom. V štúdiu s rádioaktívnym značením u ľudí zodpovedal eltrombopag približne 64 % AUC_(0-∞) rádioaktívneho značeného uhlíka v plazme. Boli detegované aj menšie metabolity vzniknuté glukuronidáciou a oxidáciou. Podľa *in vitro* štúdií sú za oxidatívny metabolizmus eltrombopagu zodpovedné CYP1A2 a CYP2C8. Uridíndifosfoglukuronyltransferáza UGT1A1 a UGT1A3 sú zodpovedné za glukuronidáciu a baktérie v dolnej časti gastrointestinálneho traktu sú pravdepodobne zodpovedné za štiepenie.

Eliminácia

Absorbovaný eltrombopag je rozsiahle metabolizovaný. Prevažuje vylučovanie eltrombopagu v stolici (59 %), pričom 31 % dávky bolo nájdených v moči vo forme metabolitov. Pôvodná zložka (eltrombopag) sa nevylučuje močom v nezmenenej forme. Eltrombopag v pôvodnej forme vylúčený v stolici zodpovedá približne 20 % dávky. Plazmatický polčas eliminácie eltrombopagu je približne 21-32 hodín.

Farmakokinetické interakcie

Podľa štúdie, pri ktorej boli pacienti liečení rádioaktívne značeným eltrombopagom predstavuje glukuronidácia v metabolizme eltrombopagu len malú rolu. Štúdie ľudských pečeňových mikrozómov identifikovali UGT1A1 a UGT1A3 ako enzýmy zodpovedné za glukuronidáciu eltrombopagu. Eltrombopag bol *in vitro* inhibítorom mnohých UGT enzýmov. Klinicky významné liekové interakcie vrátane glukuronidácie nie sú predpokladané vzhľadom na obmedzenú účasť jednotlivých UGT enzýmov na glukuronidácii eltrombopagu.

Približne 21 % dávky eltrombopagu sa môže oxidatívne metabolizovať. Štúdie ľudských pečeňových mikrozómov identifikovali CYP1A2 a CYP2C8 za enzýmy zodpovedné za oxidáciu eltrombopagu. Eltrombopag neinhibuje ani neindukuje enzýmy CYP podľa údajov *in vitro* a *in vivo* (pozri časť 4.5).

In vitro štúdie preukázali, že eltrombopag je inhibítorom OATP1B1 transportéra a inhibítorom BCRP transportéra a že eltrombopag zvyšuje expozíciu OATP1B1 a BCRP substrátu rosuvastatínu v klinickej štúdií interakcie liečiv (pozri časť 4.5). Klinické štúdie eltrombopagu odporúčajú zníženie dávky statínov o 50 %.

Eltrombopag sa viaže na polyvalentné kationy, napríklad železo, vápnik, horčík, hliník, selén a zinok (pozri časti 4.2 a 4.5).

Štúdie *in vitro* ukázali, že eltrombopag nie je substrátom polypeptidu transportujúceho organické anióny, OATP1B1, ale je inhibítorom tohto transportéra (hodnota IC_{50} 2,7 μ mol [1,2 μ g/ml]). Štúdie *in vitro* tiež ukázali, že eltrombopag je substrátom a inhibítorom proteínu rezistencie proti karcinómu prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP) (hodnota IC_{50} 2,7 μ mol/l [1,2 μ g/ml]).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika eltrombopagu bola skúmaná po podaní eltrombopagu dospelým pacientom s poruchou funkcie obličiek. Po užití jednorazovej 50 mg dávky bola $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek o 32 % až 36 % nižšia a u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek o 60 % nižšia než u zdravých dobrovoľníkov. U pacientov s poruchou funkcie obličiek a zdravých dobrovoľníkov bola zaznamenaná výrazná variabilita a výrazný presah v expozíciách. Koncentrácie neviazaného (aktívneho) eltrombopagu neboli pre tento liek so silnou väzbou na bielkoviny merané. Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú eltrombopag užívať opatrne a majú byť tiež podrobne sledovaní, napríklad testovaním kreatinínu v sére a/alebo vyšetrením moču (pozri časť 4.2). Účinnosť a bezpečnosť eltrombopagu neboli stanovené u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek aj poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika eltrombopagu bola skúmaná po podaní eltrombopagu dospelým pacientom s poruchou funkcie pečene. Po užití jednorazovej 50 mg dávky bola $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene o 41 % vyššia a u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene o 80 % až 93 % vyššia než u zdravých dobrovoľníkov. U pacientov s poruchou funkcie pečene a zdravých dobrovoľníkov bola zaznamenaná výrazná variabilita a výrazný presah v expozíciách. Koncentrácie neviazaného (aktívneho) eltrombopagu neboli pre tento liek so silnou väzbou na bielkoviny merané.

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku eltrombopagu po opakovanom podávaní sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 28 zdravých dospelých a u 714 pacientov s poruchou funkcie pečene (673 pacientov s HCV a 41 pacientov s chronickým ochorením pečene inej etiológie). Zo 714 pacientov malo 642 pacientov miernu poruchu funkcie pečene, 67 pacientov malo stredne závažnú poruchu funkcie pečene a 2 pacienti mali závažnú poruchu funkcie pečene.

V porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi mali pacienti s miernou poruchou funkcie pečene hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme vyššiu o 111 % (95 % IS: 45 % až 283 %) a pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene mali hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme vyššiu približne o 183 % (95 % IS: 90 % až 459 %).

Preto sa eltrombopag nemá používať u pacientov s ITP s poruchou funkcie pečene (skóre ≥ 5 podľa Childa-Pugha), pokiaľ očakávaný prínos nepreváži zistené riziko trombózy portálnej vény (pozri časti 4.2 a 4.8). U pacientov s HCV sa má liečba eltrombopagom začať dávkou 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Rasa

Vplyv východoázijského etnického pôvodu na farmakokinetiku eltrombopagu bol hodnotený v populačnej farmakokinetickej analýze u 111 zdravých dospelých pacientov (31 pacientov východoázijského pôvodu) a u 88 pacientov s ITP (18 pacientov východoázijského pôvodu). Na základe odhadov z populačnej farmakokinetickej analýzy, pacienti východoázijského pôvodu s ITP vykázali približne o 49 % vyššie hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s pacientmi iného pôvodu, prevažne kaukazského (pozri časť 4.2).

Vplyv východo/juhovýchodoázijského pôvodu na farmakokinetiku eltrombopagu sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 635 pacientov s HCV (145 pacientov z východnej Ázie a 69 pacientov z juhovýchodnej Ázie). Na základe odhadov z populačnej farmakokinetickej analýzy mali pacienti východo/juhovýchodoázijského pôvodu približne o 55 % vyššiu hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s pacientmi iných rás, ktorí boli prevažne belosi (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Vplyv pohlavia na farmakokinetiku eltrombopagu bol hodnotený v rámci populačnej farmakokinetickej analýzy u 111 zdravých dospelých pacientov (14 žien) a 88 pacientov s ITP (57 žien). Na základe odhadov z populačnej farmakokinetickej analýzy bola u pacientov ženského pohlavia s ITP $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme približne o 23 % vyššia než u pacientov mužského pohlavia bez ohľadu na rozdiely v telesnej hmotnosti.

Vplyv pohlavia na farmakokinetiku eltrombopagu sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 635 pacientov s HCV (260 žien). Na základe odhadov z FK modelu mali ženy s HCV približne o 41 % vyššiu hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s mužmi.

Vek

Vplyv veku na farmakokinetiku eltrombopagu sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 28 zdravých osôb, 673 pacientov s HCV a 41 pacientov s chronickým ochorením pečene inej etiológie, ktorí boli vo veku od 19 do 74 rokov. K dispozícii nie sú žiadne FK údaje o použití eltrombopagu u pacientov ≥ 75 rokov. Na základe odhadov z FK modelu mali starší (≥ 65 rokov) pacienti približne o 41 % vyššiu hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s mladšími pacientmi (pozri časť 4.2).

Pediatriká populácia (vo veku 1 až 17 rokov)

Farmakokinetika eltrombopagu sa hodnotila u 168 pediatrických pacientov s ITP a dávkovaním raz denne v dvoch štúdiách, TRA108062/PETIT a TRA115450/PETIT-2. Zdanlivý plazmatický klírens eltrombopagu po perorálnom podaní (CL/F) sa zvýšil so zvýšením telesnej hmotnosti. Vplyv rasy a pohlavia na odhady plazmatického CL/F eltrombopagu boli konzistentné medzi pediatrickými a dospelými pacientmi. Pediatrickí pacienti východo/juhovýchodoázijského pôvodu s ITP mali približne o 43 % vyššie plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli ázijského pôvodu. Pediatrickí pacienti ženského pohlavia s ITP mali približne o 25 % vyššie plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v porovnaní s pacientmi mužského pohlavia.

Farmakokinetické parametre eltrombopagu u pediatrických pacientov s ITP sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10 Geometrický priemer (95 % IS) farmakokinetických parametrov eltrombopagu v rovnovážnom stave v plazme u pediatrických pacientov s ITP (dávkovací režim 50 mg raz denne)

| Vek | C _{max} (µg/ml) | AUC _(0-τ) (µg.h/ml) |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| 12 až 17 rokov (n=62) | 6,80 (6,17; 7,50) | 103 (91,1; 116) |
| 6 až 11 rokov (n=68) | 10,3 (9,42; 11,2) | 153 (137, 170) |
| 1 až 5 rokov (n=38) | 11,6 (10,4; 12,9) | 162 (139, 187) |

Údaje sú uvedené ako geometrický priemer (95 % IS). AUC_(0-τ) a C_{max} sú založené na post-hoc odhadoch získaných v populačnej farmakokinetickej analýze (FK).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bezpečnostná farmakológia a toxicita pri opakovanom podávaní

Eltrombopag nestimuluje tvorbu krvných doštičiek u myši, potkanov alebo psov vzhľadom na jedinečnú špecifickosť receptora pre trombopoetín (TPO-R). Preto údaje získané u týchto zvierat presne nemodelujú potenciálne nežiaduce účinky spojené s farmakológiou eltrombopagu u ľudí, vrátane štúdií reprodukcie a karcinogenity.

U hlodavcov boli detegované katarakty spojené s liečbou, súvisiace s dávkou a dĺžkou podávania. Pri ≥6-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 3-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC, boli katarakty pozorované u myši po 6 týždňoch a u potkanov po 28 týždňoch dávkovania. Pri ≥4-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC, boli katarakty pozorované u myši po 13 týždňoch a u potkanov po 39 týždňoch dávkovania. Pri dávkach, ktoré neboli tolerované, u dojčených mláďat potkanov s dávkovaním počas 4. - 32. dňa (približne identické s 2-ročným dieťaťom na konci obdobia dávkovania) sa pozorovali očné opacity (histológia sa nevykonala) pri 9-násobku maximálnej klinickej expozície dosahovanej u pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň, na základe AUC. Katarakty sa však nepozorovali u mláďat potkanov, ktorým sa podávali tolerované dávky, pri 5-násobku klinickej expozície dosahovanej u pediatrických pacientov s ITP, na základe AUC. Katarakty neboli po 52 týždňoch dávkovania detegované u dospelých psov pri 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri expozícii zodpovedajúcej klinickej expozícii dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC.

V štúdiách trvajúcich maximálne 14 dní bola u myši a potkanov pozorovaná renálna tubulárna toxicita pri expozíciách všeobecne spájaných s morbiditou a mortalitou. Tubulárna toxicita bola tiež detegovaná počas dvojročnej štúdie orálnej karcinogenity u myši pri dávkach 25, 75 a 150 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky boli menej závažné pri nižších dávkach a boli charakteristické spektrom regeneratívnych zmien. Expozícia predstavovala pri nižšej dávke 1,2-násobok alebo 0,8-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 0,6-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC. Renálne účinky sa neprejavili po 28 týždňoch užívania u potkanov ani po 52 týždňoch u psov pri 4-násobku a 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých pacientov s ITP a 3-násobku a 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 2-násobku a pri expozícii zodpovedajúcej klinickej expozícii dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC.

Degenerácia hepatocytov a/alebo nekróza často sprevádzaná zvýšenými hodnotami pečeneových enzýmov v sére bola zaznamenaná u myši, potkanov a psov pri dávkach spájaných s morbiditou

a mortalitou a pri zle tolerovaných dávkach. Po chronickom užívaní sa hepatálne účinky neprejavili u potkanov (28 týždňov) a u psov (52 týždňov) pri 4-násobku alebo 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých pacientov s ITP a 3-násobku alebo 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 2-násobku a pri expozícii zodpovedajúcej klinickej expozícii dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC.

Pri zle tolerovaných dávkach sa počas krátkodobých štúdií u potkanov a psov (>10-násobok alebo 7-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a >4-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC) znížili počty retikulocytov a pozorovala sa regeneratívna erytroidná hyperplázia kostnej drene (len u potkanov). Pri užívaní maximálnych tolerovaných dávok, ktoré zodpovedali 2- až 4-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a ≤ 2 -násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC, neboli po 28 týždňoch u potkanov, po 52 týždňoch u psov ani po 2 rokoch u myši alebo potkanov pozorované žiadne významné účinky na hematokrit ani na počty retikulocytov.

Endostálna hyperostóza bola zaznamenaná počas 28-týždňovej štúdie toxicity u potkanov pri netolerovanej dávke 60 mg/kg/denne (6-násobok alebo 4-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 3-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). U myši ani potkanov neboli dokázané žiadne kostné zmeny po celoživotnej expozícii (2 roky) pri 4-násobku alebo 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC.

Karcinogenita a mutagenita

Eltrombopag nebol karcinogénny u myši pri dávkach do 75 mg/kg/denne ani u potkanov pri dávkach do 40 mg/kg/denne (expozície rovné až 4-násobku alebo 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). Eltrombopag nebol mutagénny ani klastogénny v štúdiu bakteriálnej mutácie ani v dvoch *in vivo* štúdiách u potkanov (syntéza mikronuklea a neplánovaná syntéza DNA, 10-násobok alebo 8-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 7-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe C_{max}). V *in vitro* štúdiu myšieho lymfómu bol účinok eltrombopagu okrajovo pozitívny (<3-násobné zvýšenie frekvencie mutácie). Tieto *in vitro* a *in vivo* nálezy naznačujú, že eltrombopag nepredstavuje pre ľudí genotoxické riziko.

Reprodukčná toxicita

Eltrombopag neovplyvnil samičiu plodnosť, skorý embryonálny vývoj ani embryofetálny vývoj u potkanov pri dávkach do 20 mg/kg/denne (2-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo dospievajúcich (vo veku 12-17 rokov) pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a expozícia zodpovedajúca klinickej expozícii dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). Taktiež sa nevyskytol žiadny účinok na embryofetálny vývoj u králikov pri dávkach do 150 mg/kg/denne, najvyššej testovanej dávke (0,3- až 0,5-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). Avšak pri dávke 60 mg/kg/denne, toxickkej pre materský organizmus (6-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 3-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC) bola liečba eltrombopagom u potkanov spájaná s letalitou embrya (zvýšená pre- a post-implantačná strata), zníženou telesnou hmotnosťou plodu a hmotnosťou gravidnej matrice v štúdiu samičej plodnosti a nízkym výskytom krčných rebier a zníženou telesnou hmotnosťou plodu v štúdiu embryofetálneho vývoja. Eltrombopag sa má používať počas gravidity, len ak očakávaný prínos opodstatňuje potenciálne riziko pre plod (pozri časť 4.6). Eltrombopag u potkanov neovplyvnil samčiu plodnosť pri dávkach do 40 mg/kg/denne, najvyššej testovanej dávke (3-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a

2-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). V štúdiu pre- a post-natálneho vývoja u potkanov sa nevyskytli žiadne nežiaduce účinky na tehotenstvo, pôrod alebo dojčenie u F₀ samíc potkanov pri dávkach netoxických pre materský organizmus (10 a 20 mg/kg/denne) a žiadne účinky na rast, vývoj, neurobehaviorálne alebo reprodukčné funkcie mláďat (F₁). Eltrombopag bol detegovaný v plazme všetkých potkaních mláďat F₁ počas celého 22-hodinového odoberania vzoriek nasledujúceho po podaní liečiva samiciam F₀, čo poukazuje na pravdepodobnosť expozície eltrombopagu u mláďaťa potkana prostredníctvom dojčenia.

Fototoxicita

In vitro štúdie eltrombopagu naznačujú potenciálne fototoxické riziko; avšak u hlodavcov sa nevyskytla kožná fototoxicita (pri 10-násobku alebo 7-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 5-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC) ani očná fototoxicita (\geq 4-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 3-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). Okrem toho, klinická farmakologická štúdia u 36 jedincov nepreukázala zvýšenie fotosenzitivity po podaní 75 mg eltrombopagu. Zistilo sa to oneskorením fototoxického indexu. Napriek tomu potenciálne riziko fotoalergie nemožno vylúčiť, pokiaľ sa nevykonajú špecifické predklinické štúdie.

Štúdie na nedospelých zvieratách

Pri dávkach, ktoré netolerovali mláďatá potkana pred odstavením, sa pozorovali očné opacity. Pri tolerovaných dávkach sa očné opacity nepozorovali (pozri vyššie pododsek „Bezpečnostná farmakológia a toxicita pri opakovanom podávaní“). Vzhľadom na to, ak sa vezmú do úvahy hraničné hodnoty expozície na základe AUC, nemožno u pediatrických pacientov vylúčiť riziko katarákt súvisiacich s eltrombopagom. Neexistujú žiadne nálezy u mláďat potkanov, ktoré by naznačovali vyššie riziko toxicity pri liečbe eltrombopagom u pediatrických oproti dospelým pacientom s ITP.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
manitol
povidón
izomalt (E953)
kremičitan vápenatý
sodná soľ karboxymetyľškrobu
stearát horečnatý

Obal tablety

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
triacetín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Alu/PVC-Alu blistre balené v škatuľkách obsahujúcich 14, 28 alebo 84 filmom obalených tabliet, blistre s jednotlivými dávkami balené v škatuľkách obsahujúcich 14x1, 28x1 alebo 84x1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Mining 25 mg: 16/0164/24-S
Mining 50 mg: 16/0165/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2024