

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Eltrombopag Vipharm 12,5 mg
Eltrombopag Vipharm 25 mg
Eltrombopag Vipharm 50 mg
Eltrombopag Vipharm 75 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Eltrombopag Vipharm 12,5 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín v množstve zodpovedajúcom 12,5 mg eltrombopagu.

Eltrombopag Vipharm 25 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín v množstve zodpovedajúcom 25 mg eltrombopagu.

Eltrombopag Vipharm 50 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín v množstve zodpovedajúcom 50 mg eltrombopagu.

Eltrombopag Vipharm 75 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín v množstve zodpovedajúcom 75 mg eltrombopagu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Eltrombopag Vipharm 12,5 mg filmom obalené tablety
Biele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s nominálnym priemerom 5,7 mm, s vyrazeným „12,5“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

Eltrombopag Vipharm 25 mg filmom obalené tablety
Biele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s nominálnym priemerom 6,5 mm, s vyrazeným „25“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

Eltrombopag Vipharm 50 mg filmom obalené tablety
Hnedé, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s nominálnym priemerom 9,1 mm, s vyrazeným „50“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

Eltrombopag Vipharm 75 mg filmom obalené tablety
Ružové, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s nominálnym priemerom 10,4 mm, s vyrazeným „75“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eltrombopag Vipfarm 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).

Eltrombopag Vipfarm 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).

Eltrombopag Vipfarm 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 trombocytov pacienta. Cieľom liečby eltrombopagom nemá byť dosiahnutie normálneho počtu trombocytov.

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 trombocytov každý týždeň po dobu 2 týždňov.

Imunitná (primárna) trombocytopénia

Na dosiahnutie a udržanie počtu trombocytov $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ sa má použiť najnižšia dávka eltrombopagu. Dávka sa má upravovať podľa odpovede v počte trombocytov. Eltrombopag sa nemá používať na normalizáciu počtu trombocytov. V klinických štúdiách sa počet trombocytov 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 pediatrická 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).

Pediatrická populácia vo veku 1 až 5 rokov

Úvodná odporúčaná dávka eltrombopagu je 25 mg raz denne.

Na podávanie lieku tejto populácii môžu byť vhodnejšie iné liekové formy.

Monitorovanie a úprava dávkovania

Dávku je potrebné po začatí liečby eltrombopagom upraviť s cieľom dosiahnuť a udržať počet trombocytov $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, ktorý je potrebný 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 trombocytov podľa Tabuľky 1. Počas liečby eltrombopagom je tiež nutné vyšetrovať raz týždenne úplný krvný obraz (FBC, *full blood*

counts), vrátane počtu trombocytov a periférnych krvných náterov, až kým sa počet trombocytov nestabilizuje ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ počas minimálne 4 týždňov). Následne sa odporúča raz mesačne vyhodnocovať úplný krvný obraz, vrátane počtu trombocytov a periférnych krvných náterov.

Tabuľka 1 Úpravy dávkovania eltrombopagu u pacientov s ITP

Počet trombocytov	Úprava dávkovania alebo odpoveď
$< 50\,000/\mu\text{l}$ po minimálne 2 týždňoch liečby	Zvýšiť dennú dávku o 25 mg na maximálne 75 mg/deň*.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ až $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Podat' najnižšiu dávku eltrombopagu a/alebo sprievodnej liečby ITP za účelom stabilizácie počtu trombocytov, 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*.
$> 250\,000/\mu\text{l}$	Ukončiť podávanie eltrombopagu; zvýšiť frekvenciu monitorovania trombocytov na dvakrát týždenne. V prípade, že počet trombocytov dosiahol $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, 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 zvážiť 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 na liečbu ITP upraviť tak, ako je to z medicínskeho hľadiska vhodné, aby sa predišlo nadmernému zvýšeniu počtu trombocytov.

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

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

Ukončenie liečby

Liečba eltrombopagom sa má ukončiť v prípade, že sa po 4 týždňoch liečby v dávkovaní 75 mg raz denne počet trombocytov 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 zvážiť aj splenektómiu. Pri ukončení liečby je možný opätovný výskyt trombocytopenie (pozri časť 4.4).

Trombocytopenia súvisiaca s chronickou hepatitídou 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 trombocytov zvyčajne začal zvyšovať v priebehu 1 týždňa po začatí liečby eltrombopagom. Cieľom liečby eltrombopagom má byť dosiahnutie minimálneho počtu trombocytov, ktorý je potrebný na začatie antivírusovej liečby, pri dodržaní odporúčaní pre klinickú prax. Počas antivírusovej liečby má byť cieľom liečby udržanie počtu trombocytov na hodnote, ktorá zabráni riziku krvácajúcich komplikácií, zvyčajne okolo $50\,000 - 75\,000/\mu\text{l}$. Je potrebné vyhnúť sa zvýšeniu počtu trombocytov na $> 75\,000/\mu\text{l}$. Má sa použiť najnižšia dávka eltrombopagu potrebná na dosiahnutie cieľových hodnôt. Dávka sa má upravovať podľa odpovede v počte trombocytov.

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 miernym 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 trombocytov potrebný na začatie antivírusovej liečby. Pred začatím antivírusovej liečby sa má počet trombocytov monitorovať raz za týždeň. Po začatí antivírusovej liečby môže počet trombocytov klesnúť, a preto je potrebné vyhnúť sa náhlým 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 trombocytov, 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 trombocytov, zvyčajne okolo 50 000 – 75 000/ μ l. Potom sa má úplný krvný obraz, vrátane počtu krvných doštičiek a periférnych krvných náterov, vyšetrovať raz za mesiac. Ak počet trombocytov prekročí cieľovú hodnotu, má sa zvážiť zníženie dennej dávky o 25 mg. Odporúča sa počkať 2 týždne a až potom posúdiť účinok 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 trombocytov	Úprava dávkovania alebo odpoveď
< 50 000/ μ l po minimálne 2 týždňoch liečby	Zvýšiť dennú dávku o 25 mg až na maximálne 100 mg/deň.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ až $\leq 100\,000/\mu\text{l}$	Podat' najnižšiu dávku eltrombopagu potrebnú na to, aby sa predišlo zníženiam dávky peginterferónu.
$> 100\,000/\mu\text{l}$ až $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Znížiť dennú dávku o 25 mg. Počkat' 2 týždne do vyhodnotenia účinkov tejto úpravy a akýchkoľvek následných úprav dávkovania*.
$> 150\,000/\mu\text{l}$	Ukončiť podávanie eltrombopagu; zvýšiť frekvenciu monitorovania trombocytov na dvakrát týždenne. V prípade, že počet trombocytov dosiahol $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, obnoviť liečbu 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 trombocytov klesnúť, a preto je potrebné vyhnúť sa náhlým zníženiam dávky eltrombopagu.

Ukončenie liečby

Ak sa po 2 týždňoch liečby eltrombopagom v dávke 100 mg nedosiahne počet trombocytov 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 v počte trombocytov alebo pri závažných abnormalitách pečenných testov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

Eltrombopag sa nemá podávať pacientom s ITP s poruchou funkcie pečene (skóre ≥ 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 ≤ 6 podľa Childa-Pugha) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Pacienti s chronickou HCV s poruchou 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 (TEE, *thromboembolic events*), 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 eltrombopagu u pacientov vo veku viac ako 65 rokov a u mladších pacientov. Iná zaznamenaná klinická skúsenosť neobjavila 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/juhovýchodoázijskeho 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 trombocytov pacienta a zohľadniť štandardné kritériá pre ďalšiu úpravu dávkovania.

Pediatrická populácia

Eltrombopag Vipharm 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 dospievajúcich (< 18 rokov) s trombocytopéniou súvisiacou s chronickou HCV nebola stanovená. 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 a zinok) (pozri časti 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na eltrombopag 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 konečné 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 trombembolických 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 albumínu ≤ 35 g/l) v porovnaní s celkovou skupinou mierny. U týchto pacientov majú liečbu eltrombopagom začať len lekári so skúsenosťami s liečbou pokročilej HCV a má sa začať len v prípade, keď si 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, následne 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 opakovat' v priebehu 3 až 5 dní. V prípade, že sa abnormality potvrdia, je potrebné monitorovať pečeňové testy, pokým 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 [ULN, *upper limit of normal*] 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 transamináz 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. U pacientov s ITP alebo ťažkou aplastickou anémiou (SAA) sa má použiť nižšia počiatočná dávka eltrombopagu. Pri podávaní pacientom s poruchou funkcie pečene je potrebné dôkladné 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, prínosy liečby v zmysle počtu pacientov, ktorí dosiahli SVR, v porovnaní s placebom, boli u týchto pacientov (najmä u tých, ktorí mali východiskovú hladinu albumínu ≤ 35 g/l) v porovnaní s celkovou skupinou mierne. 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 je potrebné si prečítať v súhrne charakteristických vlastností lieku pre konkrétny interferón. Liečba eltrombopagom sa má ukončiť, ak sa antivírusová liečba ukončí kvôli dekompenzácií pečene.

Trombotické/trombembolické 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/trombembolické 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 trombocytov $> 200\,000/\mu\text{l}$ 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 trombembolické príhody pozorované pri nízkom a normálnom počte trombocytov. Obozretnosť je potrebná pri podávaní eltrombopagu pacientom so známymi rizikovými faktormi pre vznik 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 trombocytov a zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby eltrombopagom, ak počet trombocytov prekročí cieľové hodnoty (pozri časť 4.2). U pacientov s rizikom vzniku TEE akejkolvek 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 trombocytopénie u pacientov s ITP pravdepodobný. Počty trombocytov 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 antiagregancií. Pri ukončení liečby eltrombopagom sa odporúča začať liečbu ITP podľa súčasných liečebných postupov. Ďalší manažment liečby môže zahŕňať prerušenie liečby antikoagulanciami a/alebo antiagreganciami, zvrátenie účinku antikoagulačnej liečby alebo transfúziu trombocytov. Po ukončení liečby eltrombopagom je nutné sledovať počty trombocytov 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 (*thrombopoietin-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*, WBC) raz mesačne. V prípade spozorovania nezrelých alebo dysplastických buniek je potrebné vyšetriť periférne krvné nátery na zistenie nových alebo zhoršujúcich sa morfológických abnormalít (napr. slzičkovité červené krvinky a červené krvinky s jadrom, nezrelé biele krvinky) alebo cytopénie (cytopénie). Ak sa u pacienta vyskytnú nové alebo zhoršujúce sa morfológické abnormality alebo cytopénie (cytopénie), liečba eltrombopagom sa má ukončiť a má sa zvážiť biopsia kostnej drene, vrátane určenia stupňa fibrózy.

Progresia existujúcich myelodysplastických syndrómov (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 trombocytov. 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 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 trombocytopenie spôsobenej MDS. Eltrombopag Vipharm sa s výnimkou klinických štúdií nemá používať na liečbu trombocytopenie 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 štúdii 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 štúdii bol medián času do vzniku cytogenetickej abnormality 2,9 mesiaca. V klinickej štúdii 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 normálny východiskový cytogenetický nález. 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 cytogenetické vyšetrenie kostnej drene s aspiráciou. 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). Krvácania sa vyskytli 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 trombocytov 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.

Obsah sodíka

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 M) 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 neinhibovalo 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 $c_{\max}$ a $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu o 25 % a o 18 %, v uvedenom poradí. Súbežné podávanie 600 mg cyklosporínu znížilo $c_{\max}$ a $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu o 39 % a o 24 %, v uvedenom poradí. 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 katióny (chelácia)

Medzi eltrombopagom a polyvalentnými katiónmi, akými sú železo, vápnik, horčík, hliník, selén a zinok, dochádza k chelácii. Podanie jednorazovej 75 mg dávky eltrombopagu s antacidom obsahujúcim polyvalentné katióny (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 antacidá, mliečne produkty alebo minerálne doplnky obsahujúce polyvalentné katióny, 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 obozretné. Po začatí alebo ukončení liečby lopinavirom/ritonavírom sa má pozorne monitorovať počet trombocytov, 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 imunoglobulín. Pri kombinovaní eltrombopagu s inými liekmi na liečbu ITP je potrebné sledovať počet trombocytov, 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, horčika 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.

Eltrombopag Vipfarm sa neodporúča užívať počas gravidity.

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Eltrombopag Vipfarm 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 pre dojča. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu s Eltrombopagom Vipfarm 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 Vipfarm má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické a 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 bola hodnotená u dospelých pacientov (N = 763) súhrnne z dvojito zaslepených, placebom 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/ trombembolické 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 placebom. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 a dostávali eltrombopag (n = 63) alebo placebo (n = 29) až počas 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 placebom. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 a dostávali eltrombopag (n = 44) alebo placebo (n = 21) až počas 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 pri placebe) boli infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, kašeľ, pyrexia, bolesť brucha, orofaryngálna bolesť, bolesť zubov a rinorea.

Trombocytopénia s infekciou HCV u dospelých pacientov

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 liečených eltrombopagom) a ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) boli randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, multicentrické štúdie na stanovenie účinnosti a bezpečnosti eltrombopagu u pacientov s trombocytopéniou s infekciou HCV, ktorí boli zároveň 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 placeba n = 232) a ENABLE 2 (podávanie eltrombopagu n = 506, podávanie placeba 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/ trombembolické príhody. Najčastejšie nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u najmenej 10 % pacientov zahŕňali: bolesť hlavy, anémiu, zníženú chuť do jedla, kašeľ, nevoľnosť, hnačku, hyperbilirubinémiu, alopeciu, pruritus, myalgiu, pyrexiiu, únavu, chrípku podobné ochorenie, asténiu, triašku a edém.

Ťažká aplastická anémia u dospelých pacientov

Bezpečnosť eltrombopagu pri ťažkej aplastickej anémii sa hodnotila v otvorenej štúdii s jedným ramenom (N = 43), v ktorej bolo 11 pacientov (26 %) liečených > 6 mesiacov a 7 pacientov (16 %) > 1 rok (pozri časť 5.1). Najčastejšie nežiaduce reakcie vyskytujúce sa aspoň u 10 % pacientov zahŕňali bolesť hlavy, závraty, kašeľ, orofaryngálnu bolesť, rinoreu, nauzeu, hnačku, bolesť brucha, zvýšené aminotransferázy, bolesť kĺbov, bolesť končatín, spazmus svalov, únavu a pyrexiiu.

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); 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	Karcinóm rektosigmoidálneho spojenia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia, eozinofília, leukocytóza, trombocytopénia, 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, vaskulárna 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, návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ*
	Časté	Bolesť v orofaryngálnej oblasti*, rinorea*
	Menej časté	Plúcna embólia, infarkt pľúc, neprijemný pocit v nose, pľuzgieri 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, hemateméza, neprijemný 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	Vyrážka, 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 alkalické 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
	Veľmi časté	Anémia

Poruchy krvi a lymfatického systému	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, žltacka, liekom indukované poškodenie pečene
	Menej časté	Trombóza portálnej vény, zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Pruritus
	Časté	Vyrážka, suchosť kože, ekzém, pruritická vyrážka, 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, vyrážka 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, 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 jedla, 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, neostre 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, vyrážka, 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/trombembolické 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 štúdii (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 %) u

pacientov v placebovej skupine sa vyskytli 3 TEE. U piatich zo 6 pacientov liečených eltrombopagom sa vyskytla TEE pri počte trombocytov $> 200\,000/\mu\text{l}$.

U pacientov, u ktorých sa vyskytla TEE, s výnimkou TEE pri počte trombocytov $\geq 200\,000/\mu\text{l}$, 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 ($\leq 35\text{ g/l}$) 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 ($\leq 35\text{ g/l}$) 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 placebo 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 placebo 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 po ukončení liečby

V 3 kontrolovaných klinických štúdiách zameraných na ITP boli po ukončení liečby zaznamenané prechodné zníženia počtu trombocytov na hladiny nižšie v porovnaní so začiatocnými 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 nálezoach, ktoré by mohli spôsobiť dysfunkciu kostnej drene. U malého počtu pacientov s ITP došlo k ukončeniu liečby eltrombopagom kvôli nálezu retikulínu v kostnej dreni (pozri časť 4.4).

Cytogenetické abnormality

V klinickej štúdii 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 štúdii do cytogenetickej abnormality bol 2,9 mesiaca. V klinickej štúdii 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 v 3. mesiaci liečby eltrombopagom a jeden pacient mal cytogenetickú abnormalitu v 6. mesiaci.

Hematologické malignity

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

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 **národné centrum hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa môže nadmerne zvýšiť počet trombocytov a viesť k trombotickým/trombembolickým 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 trombocytov. 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 požití vyvrcholili na 1,6-násobok ULN pri AST a 3,9-násobok ULN pri ALT a celkový bilirubín na 2,4-násobok ULN. Počet trombocytov bol 672 000/μl v 18. deň po požití a maximálny počet trombocytov bol 929 000/μl. Všetky nežiaduce reakcie po liečbe vymizli bez následkov.

Pretože eltrombopag nie je vo významnej miere vylučovaný obličkami a veľmi pevne sa viaže na proteíny v plazme, hemodialýza sa nepovažuje za účinnú metódu na urýchlenie vylučovania eltrombopagu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

TPO je hlavný cytokín podieľajúci sa na regulácii megakaryopoézy a na tvorbe trombocytov a tiež endogénny ligand pre 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 bezpečnosťŠtúdie zamerané na imunitnú (primárnu) trombocytopeniu (ITP)

Dve randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované štúdie RAISE (TRA102537) a TRA100773B fázy III a dve otvorené štúdie REPEAT (TRA108057) a EXTEND (TRA105325) hodnotili 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 štúdiu 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 trombocytov na začiatku štúdie. Dávka eltrombopagu bola upravovaná počas 6 mesiacov liečby na základe individuálnych počtov trombocytov. 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.

Medián počtu trombocytov 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 pretrval počas celej štúdie medián počtu trombocytov < 30 000/ μ l.

Odpoveď v počte trombocytov od 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 trombocytov 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 trombocytov ≥ 50 000 až 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)
p-hodnota ^a	$< 0,001$	

Pacienti, u ktorých sa vyskytlo krvácanie (1.-4. stupňa WHO) 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) 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 alebo 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, natrvalo vysadili všetky pôvodne užívané lieky na ITP.

Na začiatku sa zaznamenalo krvácanie (1. – 4. stupňa WHO) 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). Percento pacientov užívajúcich eltrombopag s akýmkoľvek krvácaním (1. – 4. stupňa) 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 cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo percento pacientov odpovedajúcich na liečbu, definovaných ako pacienti s ITP, u ktorých stúpol počet trombocytov z < 30 000/μl na začiatku liečby na ≥ 50 000/μl v 43. deň; pacienti, ktorí štúdiu predčasne ukončili vzhľadom na počet trombocytov > 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 trombocytov. 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 cieľové 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 cieľové ukazovatele		
Pacienti, u ktorých sa hodnotil výskyt krvácania deň 43, n	51	30
Krvácanie (1.-4. stupeň WHO) 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 užívaný liek na ITP, status splenektómie a počet trombocytov (≤ 15 000/μl, > 15 000/μl) na začiatku pri randomizácii.

V štúdiách RAISE a TRA100773B v podskupine pacientov s ITP s počtom trombocytov na začiatku liečby ≤ 15 000/μl, medián počtu trombocytov 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 trombocytov $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ na začiatku liečby liečených eltrombopagom odpovedalo na liečbu na konci 6-mesačného obdobia liečby. Štyridsiatimdvom 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 štúdia opakovanej dávky (3 cykly po 6 týždňov liečby, nasledované 4 týždňami bez liečby) ukázala, že epizodické užívanie eltrombopagu v niekoľkých líniiach liečby nespôsobilo žiadnu stratu odpovede na túto liečbu.

EXTEND (TRA105325): Eltrombopag bol podávaný 302 pacientom s ITP v rámci tejto otvorenej rozšírenej štúdie, 218 pacientov podstúpilo 1-ročnú liečbu, 180 podstúpilo 2-ročnú 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 počtu trombocytov na začiatku liečby bol $19\,000/\mu\text{l}$ pred prvým užitím eltrombopagu. Medián počtu trombocytov po 1, 2, 3, 4, 5, 6 a 7 rokoch štúdie bol $85\,000/\mu\text{l}$, $85\,000/\mu\text{l}$, $105\,000/\mu\text{l}$, $64\,000/\mu\text{l}$, $75\,000/\mu\text{l}$, $119\,000/\mu\text{l}$ a $76\,000/\mu\text{l}$, v tomto poradí.

TAPER (CETB115J2411): Toto bola štúdia fázy II s jedným ramenom vrátane pacientov s ITP liečených eltrombopagom po zlyhaní liečby kortikoidmi v prvej línii, bez ohľadu na čas stanovenia diagnózy. Celkovo 105 pacientov bolo zaradených do štúdie a začali 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 trombocytov s cieľom dosiahnuť počet trombocytov $\geq 100\,000/\mu\text{l}$.

Zo 105 pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie a ktorí dostali aspoň jednu dávku eltrombopagu, ukončilo 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 trombocytov $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ a udržali si počet trombocytov okolo $100\,000/\mu\text{l}$ počas 2 mesiacov (žiadnen 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 trombocytov $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ 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 trombocytov 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 o 12,5 mg každý druhý týždeň. Ak sa vyskytol relaps (definovaný ako počet trombocytov $< 30\,000/\mu\text{l}$), ponúkol sa pacientom nový cyklus liečby eltrombopagom s príslušnou počiatočnou dávkou.

Osemdesiatdeväť pacientov (84,8 %) dosiahlo úplnú odpoveď (počet trombocytov $\geq 100\,000/\mu\text{l}$) (krok 1, Tabuľka 5) a 65 pacientov (61,9 %) si udržalo úplnú odpoveď najmenej 2 mesiace, pričom počet trombocytov 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 trombocytov $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ 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 si 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 trvania 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 trombembolické 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 trombembolické príhody, ktoré boli hlásené ako príhody 3. a vyššieho stupňa, a u 4 pacientov sa vyskytla trombembolická 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 s postupným znižovaním dávky, sa vyskytli mierne až stredne závažné udalosti krvácania počas znižovania dávky. Počas znižovania dávky sa nevyskytli žiadne závažné udalosti krvácania. U dvoch zo 44 pacientov (4,5 %), ktorí postupne znižovali 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.

Celková analýza bezpečnosti je v súlade s predtým hlásenými údajmi 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		Testovanie hypotéz	
	N = 105 n (%)	95% IS	p-hodnota	Zamietnutie H0
Krok 1: Pacienti ktorí dosiahli počet trombocytov $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ aspoň raz	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Krok 2: Pacienti ktorí udržali stabilný počet trombocytov počas 2 mesiacov po dosiahnutí $100\,000/\mu\text{l}$ (žiadnen 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 trombocytov $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ 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 trombocytov $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ 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 od 12. až do 24. mesiaca pri zachovaní počtu trombocytov $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ 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 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 trvania (Q1–Q3) 6,2 mesiaca (2,3 – 12,0 mesiaca). Medián východiskových hodnôt počtu trombocytov (Q1–Q3) bol $16\ 000/\mu\text{l}$ (7 800–28 000/ μl).

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

Miera úplnej odpovede, definovaná ako počet trombocytov $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ 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 %) a 72 % (95 % IS: 47 % do 90 %) u pacientov s perzistentnou ITP (s diagnózou ITP od 3 do < 6 mesiacov a od 6 do ≤ 12 mesiacov, v uvedenom poradí) a 87 % (95 % IS: 60 % do 98 %) u pacientov s chronickou ITP.

Miera trvalej odpovede, definovaná ako počet trombocytov $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ 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 %) a 72 % (95 % IS: 47 % do 90,3 %) u pacientov s perzistentnou ITP (s diagnózou ITP trvajúcou od 3 do < 6 mesiacov a od 6 do ≤ 12 mesiacov, v uvedenom poradí), a 80 % (95 % IS: 52 % do 96 %) u pacientov s chronickou ITP.

Pri hodnotení pomocou WHO škály krvácania bol pomer bez krvácania v 4. týždni medzi novodiagnostikovanými pacientmi a pacientmi s perzistentnou ITP 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 cieľovým ukazovateľom bolo udržanie odpovede, definované ako podiel pacientov dosahujúcich eltrombopag s dosiahnutým počtom trombocytov $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ po dobu najmenej 6 z 8 týždňov (v prípade absencie záchranej liečby), medzi 5. až 12. týždňom počas dvojito zaslepeného randomizovaného obdobia v porovnaní s placebom. Pacientom bola diagnostikovaná chronická ITP po dobu aspoň 1 rok a boli refraktérni alebo mali relaps aspoň na jednu predchádzajúcu liečbu ITP alebo boli neschopní pokračovať s inou liečbou ITP zo zdravotných dôvodov a mali počet trombocytov $< 30\,000/\mu\text{l}$. 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 trombocytov.

Celkovo významne väčší podiel pacientov s eltrombopagom (40 %) v porovnaní s pacientmi s placebom (3 %) dosiahol primárny cieľový 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 trombocytov 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 pacientmi 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 krvácanie akéhokoľvek stupňa (1.-4. stupňa WHO). V 12. týždni sa podiel pacientov s eltrombopagom, ktorí hlásili krvácanie, znížil na polovicu východiskovej hodnoty (36 %). Pre porovnanie, v 12. týždni 55 % pacientov s placebom hlásilo 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 cieľovým ukazovateľom bol podiel pacientov dosahujúcich počet trombocytov $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ aspoň raz medzi 1. a 6. týždňom randomizovaného obdobia. Pacientom bola diagnostikovaná ITP po dobu aspoň 6 mesiacov a boli refraktérni alebo mali relaps aspoň na jednu predchádzajúcu liečbu ITP s počtom trombocytov $< 30\,000/\mu\text{l}$ ($n = 67$). 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 trombocytov.

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

V štúdií PETIT 2 sa trvalá odpoveď pozorovala u 50 % pacientov, ktorí na začiatku odpovedali na liečbu, počas 20 z 24 týždňov, v štúdií 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 štúdií ENABLE 1 sa na antivírusovú liečbu použil peginterferón alfa-2a plus ribavirín a v štúdií ENABLE 2 sa použil peginterferón alfa-2b plus ribavirín. Pacienti nedostávali priamo pôsobiacie antivirotiká. Do oboch štúdií boli zaradení pacienti s počtom trombocytov < 75 000/μl a boli stratifikovaní podľa počtu trombocytov (< 50 000/μl a ≥ 50 000/μl až < 75 000/μl), podľa hladiny HCV RNA (< 800 000 IU/ml a ≥ 800 000 IU/ml) pri skríningu 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 premošťujúcu fibrózu/cirhózu. Tridsaťjeden percent pacientov podstúpilo predchádzajúcu liečbu HCV, predovšetkým pegylovaným interferénom plus ribavirínom. Medián východiskového počtu trombocytov bol 59 500/μl v oboch liečebných skupinách: 0,8 %, 28 % a 72 % pacientov zaradených do štúdie malo počet trombocytov < 20 000/μl, < 50 000/μl a ≥ 50 000/μl, 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 trombocytov na ≥ 90 000/μl v štúdií ENABLE 1 a na ≥ 100 000/μl v štúdií ENABLE 2. Medián času do dosiahnutia cieľového počtu trombocytov ≥ 90 000/μl (ENABLE 1) alebo ≥ 100 000/μl (ENABLE 2) bol 2 týždne.

V oboch štúdiách bola primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti trvalá virologická odpoveď (*Sustained Virologic Response*, 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 trombocytov (< 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 trombocytov 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 ribavirín (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 ribavirín (800 až 1 400 mg perorálne, rozdelených do 2 dávok)

^c Cieľový počet trombocytov bol ≥ 90 000/µl v ENABLE 1 a ≥ 100 000/µl v ENABLE 2. V štúdií ENABLE 1 bolo 682 pacientov randomizovaných do fázy s antivírusovou liečbou; ale 2 pacienti odvolali súhlas s účasťou na štúdií 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 predčasnemu ukončeniu antivírusovej liečby došlo u významne menšieho počtu pacientov liečených eltrombopagom v porovnaní s placebo (45 % vs. 60 %, *p* = < 0,0001). Zníženie dávky antivirovika 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 (Tabuľka 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	<i>c</i> _{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 $AUC_{(0-\tau)}$ 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 (raz denne)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	$c_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
25 mg	330	118 (109,128)	6,40 (5,97; 6,86)
50 mg	119	166 (143,192)	9,08 (7,96; 10,35)
75 mg	45	301 (250,363)	16,71 (14,26; 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81; 21,91)

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

Hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ 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 maximálnou koncentráciou 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 štúdií relatívnej biologickej dostupnosti u dospelých, lieková forma eltrombopagu prášok na perorálnu suspenziu spôsobila o 22 % vyššie hodnoty plazmatickej $AUC_{(0-\infty)}$ ako forma filmom obalených tabliet. Absolútna perorálna biologická dostupnosť eltrombopagu po užití človekom dosiaľ 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 štúdií s rádioaktívnym značením u ľudí zodpovedal eltrombopag približne 64 % $AUC_{0-\infty}$ rádioaktívne značeného uhlíka v plazme. Boli detegované aj malé metabolity vzniknuté glukuronidáciou a oxidáciou. Podľa *in vitro* štúdií sú za oxidatívny metabolizmus eltrombopagu zodpovedné CYP1A2 a CYP2C8. Uridín-difosfo-glukuronyltransferáza 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 označili UGT1A1 a UGT1A3 za 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 označili 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 štúdii o interakcii liečiv (pozri časť 4.5). V klinických štúdiách eltrombopagu sa odporúčalo 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/l [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 ťažkou poruchou funkcie obličiek o 32 % až 36 % nižšia a u pacientov s ťažkou 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 lekárskeho produkt 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 ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek a tiež 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 ťažkou až ťažkou 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 ťažkú poruchu funkcie pečene a 2 pacienti mali ťažkú poruchu funkcie pečene. V porovnaní so

zdravými dobrovoľníkmi mali pacienti s miernym poškodením pečene hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme vyššiu o 111 % (95 % IS: 45 % až 283 %) a pacienti so stredne ťažkou 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 4.4). 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 pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy 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 ako ázijského 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 pacienti ženského pohlavia s HCV približne o 41 % vyššiu hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s pacientmi mužského pohlavia.

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).

Pediatrická 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 zvyšoval s rastúcou telesnou hmotnosťou. 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 plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu približne o 25 % vyššie 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} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g.hr/ml}$)
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). $AUC_{(0-\tau)}$ a c_{max} sú založené na post-hoc odhadoch získaných v populácii farmakokinetickej analýzy.

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 celkom 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 mláďat potkanov pred odstavením s dávkovaním počas 4. – 32. dňa života (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 myší, potkanov a psov pri dávkach spájaných s morbiditou a mortalitou alebo 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 alebo 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 myší alebo potkanov pozorované žiadne významné účinky na hematokrit alebo počty retikulocytov.

Endostálna hyperostóza bola zaznamenaná počas 28-týždňovej štúdie toxicity u potkanov pri netolerovanej dávke 60 mg/kg/deň (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 myší ani potkanov neboli pozorované 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 myší pri dávkach do 75 mg/kg/deň alebo u potkanov pri dávkach do 40 mg/kg/deň (expozície až do 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 alebo klastogénny v štúdií 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* štúdií 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/deň (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/deň, 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/deň, toxické 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 prevyší potenciálne riziko pre plod (pozri časť 4.6). Eltrombopag u potkanov neovplyvnil samčiu plodnosť pri dávkach do 40 mg/kg/deň, 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/deň) a žiadne účinky na rast, vývoj a 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 mláďat 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, že fotosenzitivita bola zvýšená po podaní 75 mg eltrombopagu. Zistilo sa to oneskorením fototoxického indexu. Napriek tomu, potenciálne riziko fotoalergie nie je možné vylúčiť, keďže nebolo možné vykonať špecifickú predklinickú štúdiu.

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, nie je možné 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

Eltrombopag Vipharm 12,5 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Manitol (E421)

Mikrokryštalická celulóza

Povidón

Sodná soľ karboxymetylskrobu

Stearát horečnatý

Obal tablety

Oxid titaničitý (E171)

Hypromelóza (E464)

Makrogol (E1521)

Polysorbát 80 (E433)

Eltrombopag Vipfarm 25 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Manitol (E421)
Mikrokryštalická celulóza
Povidón
Sodná soľ karboxymetylškrobu
Stearát horečnatý

Obal tablety

Oxid titaničitý (E171)
Hypromelóza (E464)
Makrogol (E1521)
Polysorbát 80 (E433)

Eltrombopag Vipfarm 50 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Manitol (E421)
Mikrokryštalická celulóza
Povidón
Sodná soľ karboxymetylškrobu
Stearát horečnatý

Obal tablety

Oxid titaničitý (E171)
Hypromelóza (E464)
Makrogol (E1521)
Červený oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)

Eltrombopag Vipfarm 75 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Manitol (E421)
Mikrokryštalická celulóza
Povidón
Sodná soľ karboxymetylškrobu
Stearát horečnatý

Obal tablety

Oxid titaničitý (E171)
Hypromelóza (E464)
Makrogol (E1521)
Červený oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Eltrombopag Vipfarm 12,5 mg a 25 mg filmom obalené tablety nevyžadujú žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Eltrombopag Vipfarm 50 mg a 75 mg filmom obalené tablety nevyžadujú žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie; uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety

Hliníkové blistre (PA/Al/PVC/Al) balené v škatuľkách obsahujúcich 14 alebo 28 alebo 84 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vipfarm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłow 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Eltrombopag Vipfarm 12,5 mg: 16/0163/25-S
Eltrombopag Vipfarm 25 mg: 16/0164/25-S
Eltrombopag Vipfarm 50 mg: 16/0165/25-S
Eltrombopag Vipfarm 75 mg: 16/0166/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 05. júna 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2025