

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eltrombopag Vivanta 12,5 mg potahované tablety

Eltrombopag Vivanta 25 mg potahované tablety

Eltrombopag Vivanta 50 mg potahované tablety

Eltrombopag Vivanta 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 12,5 mg eltrombopagu ve formě eltrombopag-olaminu.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg eltrombopagu ve formě eltrombopag-olaminu.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg eltrombopagu ve formě eltrombopag-olaminu.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg eltrombopagu ve formě eltrombopag-olaminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

[12,5 mg]: Bílé až světle šedé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety o průměru přibližně 5 mm, s vyraženým označením „ME“ na jedné straně a „12“ na druhé straně.

[25 mg]: Světle oranžové až oranžové, kulaté, bikonvexní, potahované tablety o průměru přibližně 7 mm, s vyraženým označením „ME“ na jedné straně a „13“ na druhé straně.

[50 mg]: Světle modré až modré, kulaté, bikonvexní, potahované tablety o průměru přibližně 9 mm, s vyraženým označením „ME“ na jedné straně a „14“ na druhé straně.

[75 mg]: Hnědé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety o průměru přibližně 10 mm, s vyraženým označením „ME“ na jedné straně a „15“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Eltrombopag Vivanta je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární imunitní trombocytopenií (ITP), kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (např. kortikosteroidy, imunoglobuliny) (viz body 4.2 a 5.1).

Přípravek Eltrombopag Vivanta je indikován k léčbě pediatrických pacientů ve věku 1 roku a starších s primární imunitní trombocytopenií (ITP) trvající 6 měsíců nebo déle od stanovení diagnózy, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (např. kortikosteroidy, imunoglobuliny) (viz body 4.2 a 5.1).

Přípravek Eltrombopag Vivanta je indikován k léčbě trombocytopenie u dospělých pacientů s chronickou infekcí virem hepatitidy C (HCV), u kterých je stupeň trombocytopenie hlavním faktorem zabraňujícím zahájení terapie založené na interferonu nebo omezujícím možnost pokračovat v optimální terapii založené na interferonu (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba eltrombopagem má být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti s léčbou hematologických onemocnění nebo s léčbou chronické hepatitidy C a jejích komplikací.

Dávkování

Dávkování eltrombopagu musí být nastaveno individuálně podle počtu trombocytů pacienta. Cílem léčby eltrombopagem nemá být normalizace počtu trombocytů.

Eltrombopag je dostupný ve formě prášku pro perorální suspenzi pod jinými obchodními názvy. Prášek pro perorální suspenzi může vést k vyšší expozici eltrombopagu než tabletová léková forma (viz bod 5.2). Pokud se přechází mezi tabletou a práškem pro perorální suspenzi, má být počet trombocytů monitorován každé 2 týdny.

Imunitní (primární) trombocytopenie

Má být použita nejnižší dávka eltrombopagu k dosažení a udržení počtu trombocytů $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Úpravy dávky závisí na odpovědi v počtu trombocytů. Eltrombopag se nesmí užívat k normalizaci počtu trombocytů. V klinických studiích se většinou počet trombocytů zvýšil během 1 až 2 týdnů od zahájení léčby eltrombopagem a klesl během 1 až 2 týdnů po ukončení léčby.

Dospělí pacienti a pediatrická populace ve věku od 6 do 17 let

Doporučená zahajovací dávka eltrombopagu je 50 mg jednou denně. U pacientů s východo-/jihovýchodoasijským původem má být léčba eltrombopagem zahájena redukovanou dávkou 25 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Pediatrická populace ve věku od 1 roku do 5 let

Doporučená zahajovací dávka eltrombopagu je 25 mg jednou denně.

Monitorování a úprava dávky

Po zahájení léčby eltrombopagem se musí dávky postupně upravit do dosažení a udržení počtu trombocytů $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, který je nutný ke snížení rizika krvácení. Dávka 75 mg denně se nesmí překročit.

V průběhu léčby eltrombopagem mají být pravidelně sledovány hematologické parametry a hladiny jaterních testů. Úprava dávkovacího režimu eltrombopagu se provádí v závislosti na počtu trombocytů podle tabulky 1. Během léčby eltrombopagem se stanovuje celkový krevní obraz (KO), včetně počtu trombocytů, a provedení nátěrů z periferní krve, v týdenním intervalu až do dosažení stabilního počtu trombocytů ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ po dobu nejméně 4 týdnů). Poté se celkový krevní obraz (KO), včetně počtu trombocytů, a nátěrů z periferní krve, monitoruje měsíčně.

Tabulka 1 Úprava dávky eltrombopagu u pacientů s ITP

Počet trombocytů	Úprava dávky nebo odpověď
<50 000/μl po alespoň 2 týdnech léčby	Zvyšte denní dávku o 25 mg až do maximální dávky 75 mg/den*.
≥ 50 000/μl až ≤ 150 000/μl	Užijte nejnižší dávku eltrombopagu a/nebo souběžnou léčbu ITP k udržení počtu trombocytů, který zabrání krvácení nebo povede ke snížení jeho rizika.
> 150 000/μl až ≤ 250 000/μl	Snižte denní dávku o 25 mg. Vyčkejte 2 týdny k posouzení efektu tohoto kroku a jakýchkoliv následných úprav dávky*.
> 250 000/μl	Vysaďte eltrombopag; zvyšte kontrolu počtu trombocytů na 2x týdně. Jakmile je počet trombocytů ≤ 100 000/μl, znovu zahajte léčbu s denní dávkou sníženou o 25 mg.

- * U pacientů užívajících 25 mg eltrombopagu obden, zvyšte dávku na 25 mg jednou denně.
- ♦ U pacientů užívajících 25 mg eltrombopagu jednou denně zvažte užívání 12,5 mg jednou denně nebo alternativně 25 mg obden.

Eltrombopag může být podáván spolu s jinou léčbou ITP. Dávkovací režim konkomitantní léčby ITP má být upraven odpovídajícím způsobem tak, aby se předešlo nadměrnému zvýšení počtu trombocytů v průběhu terapie eltrombopagem.

Jakákoliv změna dávkování se na počtu trombocytů u pacienta projeví minimálně za 2 týdny, proto je nezbytné před zvažováním další úpravy dávky vyčkat tuto dobu.

Standardní úprava dávky eltrombopagu, ať už jde o její zvýšení nebo snížení, má být 25 mg jednou denně.

Přerušeni léčby

Pokud počet trombocytů nestoupne k hladinám dostatečným k zabránění klinicky závažného krvácení v průběhu 4 týdnů léčby eltrombopagem v dávce 75 mg jednou denně, má být léčba eltrombopagem přerušena.

Pacienti mají být pravidelně klinicky sledováni a o pokračování léčby má být rozhodnuto pouze po individuálním zhodnocení léčby ošetřujícím lékařem. U pacientů bez splenektomie je možné nadále zvažovat i tuto léčebnou možnost. Je možné, že se po přerušeni léčby znovu objeví trombocytopenie (viz bod 4.4).

Trombocytopenie spojená s chronickou hepatitidou C (HCV)

Pokud je eltrombopag podáván v kombinaci s antivirovými, je zapotřebí vyhledat odpovídající informace o bezpečnosti nebo kontraindikacích v souhrnech údajů o přípravku (SmPC) příslušných současně podávaných léčivých přípravků.

V klinických studiích se většinou začal počet trombocytů zvyšovat během 1 týdne od zahájení léčby eltrombopagem. Cílem léčby eltrombopagem má být dosažení nejnižšího počtu trombocytů nutného pro zahájení antivirové terapie v souladu s doporučeními pro klinickou praxi. Během antivirové léčby má být cílem podávání eltrombopagu udržení počtu trombocytů na úrovni potřebné pro prevenci rizika krvácivých komplikací, obvykle přibližně 50 000-75 000/μl. Je zapotřebí se vyvarovat počtu trombocytů > 75 000/μl. Má být použita nejnižší dávka eltrombopagu, která umožňuje dosažení uvedených cílových hodnot. Úpravy dávky závisí na odpovědi v počtu trombocytů.

Úvodní dávkovací režim

Podávání eltrombopagu má být zahájeno dávkou 25 mg jednou denně. Úprava dávky není nutná u pacientů východo-/jihovýchodoasijského původu ani u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Monitorování a úprava dávky

Úprava dávky má být provedena zvýšením o 25 mg každé 2 týdny až do dosažení cílového počtu trombocytů nutného pro zahájení antivirové terapie. Před zahájením antivirové terapie má být monitorován počet trombocytů každý týden. Po zahájení antivirové terapie může počet trombocytů klesnout, dávka eltrombopagu se tedy nemá upravovat ihned (viz tabulka 2).

Během antivirové terapie má být dávka eltrombopagu upravena tak, aby nebylo nutné snižovat dávku peginterferonu kvůli snížení počtu trombocytů, které může pro pacienta znamenat riziko krvácení (viz tabulka 2). Počet trombocytů má být během antivirové terapie monitorován každý týden až do dosažení stabilního počtu trombocytů, obvykle přibližně 50 000-75 000/ μ l. Poté má být každý měsíc prováděno vyšetření celkového krevního obrazu (KO) včetně počtu trombocytů a nátěrů periferní krve. Snížení denní dávky o 25 mg má být zváženo, pokud se počet trombocytů zvýší nad požadovanou cílovou hodnotu. Na posouzení efektu tohoto kroku a jakékoli následné úpravy dávky je doporučeno počkat 2 týdny.

Dávka 100 mg eltrombopagu jednou denně se nesmí překročit.

Tabulka 2 Úprava dávky eltrombopagu u pacientů s HCV během antivirové terapie

Počet trombocytů	Úprava dávky nebo odpověď
< 50 000/ μ l po nejméně 2 týdnech léčby	Zvyšte denní dávku o 25 mg až do maximální dávky 100 mg/den.
\geq 50 000/ μ l až \leq 100 000/ μ l	Užijte nejnižší dávku eltrombopagu tak, aby nebylo nutno snižovat dávky peginterferonu.
> 100 000/ μ l až \leq 150 000/ μ l	Snižte denní dávku o 25 mg. Vyčkejte 2 týdny k posouzení efektu tohoto kroku a jakýchkoliv následných úprav dávky [♦] .
> 150 000/ μ l	Vysad'te eltrombopag; zvyšte kontrolu počtu trombocytů na 2x týdně. Jakmile je počet trombocytů \leq 100 000/ μ l, znovu zahajte léčbu s denní dávkou sníženou o 25 mg*.

* U pacientů užívajících 25 mg eltrombopagu jednou denně se má zvážít opětovné zahájení léčby dávkou 25 mg obden.

♦ Při zahájení antivirové terapie může počet trombocytů klesnout, dávka eltrombopagu se tedy nemá upravovat ihned.

Ukončení léčby

Pokud není po 2 týdnech podávání eltrombopagu v dávce 100 mg dosaženo počtu trombocytů nutného pro zahájení antivirové terapie, má být léčba eltrombopagem ukončena.

Pokud dojde k vysazení antivirové terapie, má být léčba eltrombopagem ukončena, pokud není její pokračování zdůvodněno jinak. Při nadměrném zvýšení počtu trombocytů nebo významných abnormalitách v jaterních testech je rovněž nutné léčbu eltrombopagem ukončit.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Žádná úprava dávky není u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná. Pacienti s poruchou funkce ledvin mají eltrombopag užívat pouze s opatrností a za pečlivého sledování, např. stanovováním hladiny sérového kreatininu a/nebo analýzou moče (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Eltrombopag nemá být podáván pacientům s ITP, kteří mají poruchu funkce jater (skóre dle Childa-Pugha ≥ 5), jestliže nelze předpokládat, že přínos léčby převáží riziko vzniku trombozy portální žíly (viz bod 4.4).

Pokud je podávání eltrombopagu k léčbě ITP u pacientů s poruchou funkce jater pokládáno za nutné, musí lékař započít léčbu úvodní dávkou 25 mg jednou denně. Po zahájení podávání eltrombopagu pacientům s poruchou funkce jater má být před zvýšením dávky dodržen interval 3 týdny.

U trombocytopenických pacientů s chronickou HCV a lehkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa-Pugha ≤ 6) není potřeba upravovat dávku. U pacientů s chronickou HCV s poruchou funkce jater má být podávání eltrombopagu zahájeno v dávce 25 mg jednou denně (viz bod 5.2). Po zahájení podávání eltrombopagu pacientům s poruchou funkce jater je třeba před zvýšením dávky dodržet interval 2 týdny.

Zvýšené riziko nežádoucích účinků, včetně jaterní dekompenzace a tromboembolických příhod (TEE), je u trombocytopenických pacientů s pokročilým chronickým onemocněním jater léčených eltrombopagem při přípravě na invazivní výkon nebo podstupujících antivirovou terapii (viz body 4.4 a 4.8).

Starší pacienti

O použití eltrombopagu u pacientů s ITP ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje, s léčbou pacientů s ITP ve věku nad 85 let nejsou žádné klinické zkušenosti. V klinických studiích s eltrombopagem nebyl celkově pozorován žádný významný rozdíl v bezpečnosti eltrombopagu mezi pacienty ve věku alespoň 65 let a mladšími pacienty. Další zaznamenané klinické zkušenosti nenaznačují rozdíl v odpovědi mezi staršími a mladšími pacienty, ale nemůže být vyloučena vyšší citlivost některých starších osob (viz bod 5.2).

K dispozici jsou omezené údaje o použití eltrombopagu u pacientů s HCV ve věku nad 75 let. Při léčbě těchto pacientů je zapotřebí opatrnost (viz bod 4.4).

Pacienti z východní a jihovýchodní Asie

U dospělých a pediatrických pacientů východo-/jihovýchodoasijského původu, včetně pacientů s poruchou funkce jater, má být léčba eltrombopagem zahájena v dávce 25 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Má se pokračovat ve sledování počtu trombocytů pacienta a postupovat podle standardních kritérií pro další úpravu dávkování.

Pediatrická populace

Přípravek Eltrombopag Vivanta se nedoporučuje používat u dětí mladších než jeden rok s ITP z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti. Bezpečnost a účinnost eltrombopagu nebyly u dětí a

dospívajících (<18 let) s trombocytopenií spojenou s chronickou HCV stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety mají být užity nejméně dvě hodiny před užitím nebo nejméně čtyři hodiny po užití jakéhokoli z přípravků, jako jsou antacida, mléčné výrobky (nebo jiné potraviny obsahující kalcium), nebo minerální doplňky obsahující polyvalentní kationty (např. železo, kalcium, magnesium, hliník, selen a zinek) (viz body 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U trombocytopenických pacientů s HCV a s pokročilým jaterním onemocněním, které je definováno hladinami albuminu ≤ 35 g/l nebo modelem pro terminální stadium onemocnění jater (MELD) skóre ≥ 10 , existuje zvýšené riziko nežádoucích účinků včetně potenciálně fatální jaterní dekompenzace a tromboembolických příhod, pokud jsou léčeni eltrombopagem v kombinaci s terapií založenou na interferonu. Navíc byl přínos léčby vyjádřený jako poměr dosažené setrvalé virologické odpovědi (sustained virological response, SVR) v porovnání s placebem u těchto pacientů omezený (zejména u pacientů s výchozí hladinou albuminu ≤ 35 g/l) v porovnání s celou skupinou pacientů s HCV. Léčba eltrombopagem má být u těchto pacientů zahájena pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou pokročilé HCV, a pouze v případě, že riziko trombocytopenie nebo nemožnost antivirové terapie vyžadují intervenci. Pokud je léčba považována za klinicky indikovanou, je zapotřebí tyto pacienty pečlivě sledovat.

Kombinace s přímo působícími antivirotiky

Bezpečnost a účinnost v kombinaci s přímo působícími antivirotiky schválenými k léčbě chronické hepatitidy C nebyly stanoveny.

Riziko hepatotoxicity

Podávání eltrombopagu může způsobit abnormality jaterních funkcí a těžkou hepatotoxicitu, která může být život ohrožující (viz bod 4.8).

Sérové hladiny alaninaminotrasferázy (ALT), aspartátaminotrasferázy (AST) a bilirubinu se stanovují před zahájením terapie eltrombopagem, poté každé 2 týdny v průběhu fáze úpravy dávkování a následně jednou za měsíc po stabilizaci dávky. Eltrombopag inhibuje UGT1A1 a OATP1B1, což může vést k nepřímé hyperbilirubinemii. Při zvýšení hladiny bilirubinu se má rozlišovat, zda se jedná o přímý či nepřímý bilirubin. Abnormální hladiny jaterních testů je nutno opakovaně zhodnotit v průběhu 3 až 5 dnů. Pokud jsou abnormality potvrzeny, monitorují se sérové hladiny jaterních testů až do doby vymizení abnormálních hodnot, jejich následné stabilizace nebo návratu k výchozím hodnotám. Terapie eltrombopagem se má přerušit, pokud se hladiny ALT zvýší (≥ 3 násobek horní hranice normálu (upper limit of normal – ULN) u pacientů s normálními jaterními funkcemi nebo ≥ 3 násobek výchozí hodnoty nebo > 5 násobek ULN, podle toho, která hodnota je nižší, u pacientů s aminotrasferázami zvýšenými již před léčbou) a pokud:

- stále stoupají, nebo
- přetrvávají po dobu ≥ 4 týdnů, nebo
- jsou doprovázeny zvýšením hladiny přímého bilirubinu, nebo
- jsou doprovázeny klinickými příznaky jaterního poškození nebo průkazem jaterní dekompenzace.

Pokud je eltrombopag podáván pacientům s jaterním onemocněním, je vyžadováno zvýšené pozornosti. Pacientům s ITP a s poruchou jaterních funkcí má být podávána nižší úvodní dávka eltrombopagu. Vyžaduje se pečlivé sledování pacientů s poruchou jaterních funkcí (viz bod 4.2).

Jaterní dekompenzace (podání s interferonem)

Jaterní dekompenzace u pacientů s chronickou hepatitidou C: doporučuje se sledovat pacienty s nízkou hladinou albuminu (≤ 35 g/l) nebo s MELD skóre před zahájením léčby ≥ 10 .

U pacientů s chronickou HCV s jaterní cirhózou může být riziko jaterní dekompenzace při podání interferonu alfa. Ve dvou kontrolovaných klinických studiích u trombocytopenických pacientů s HCV nastala jaterní dekompenzace (ascites, hepatická encefalopatie, krvácení z varixů, spontánní bakteriální peritonitida) častěji v rameni s eltrombopagem (11 %) než v rameni s placebem (6 %). U pacientů s nízkými hladinami albuminu (≤ 35 g/l) nebo s MELD skóre ve výchozím stavu ≥ 10 bylo 3krát vyšší riziko jaterní dekompenzace a zvýšené riziko fatálních nežádoucích účinků v porovnání s pacienty s méně pokročilým jaterním onemocněním. Navíc byl přínos léčby vyjádřený jako poměr dosažené SVR v porovnání s placebem u těchto pacientů omezený (zejména u pacientů s výchozí hladinou albuminu ≤ 35 g/l) v porovnání s celou skupinou. Eltrombopag má být těmto pacientům podán pouze po pečlivém posouzení očekávaného přínosu v porovnání s riziky. Pacienti s těmito charakteristikami mají být pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytují známky a příznaky jaterní dekompenzace. Kritéria k vysazení léčby je třeba vyhledat v odpovídajícím souhrnu údajů o přípravku (SmPC) přípravku s interferonem. Pokud je antivirová terapie vysazena kvůli jaterní dekompenzaci, má být léčba eltrombopagem ukončena.

Trombotické/tromboembolické komplikace

V kontrolovaných studiích u trombocytopenických pacientů s HCV, kteří dostávali terapii založenou na interferonu (n=1 439), byly u 38 z 955 pacientů (4 %) léčených eltrombopagem a u 6 ze 484 pacientů (1 %) ve skupině s placebem zaznamenány TEE. Hlášené trombotické/tromboembolické komplikace zahrnovaly jak venózní, tak arteriální příhody. Většina TEE nebyla závažná a byla vyřešena před ukončením studie. Trombóza portální žíly byla nejčastější TEE v obou skupinách (2 % ve skupině pacientů léčených eltrombopagem a <1 % ve skupině s placebem). Nebyl pozorován žádný specifický časový vztah mezi zahájením léčby a výskytem TEE. Pacienti s nízkými hladinami albuminu (≤ 35 g/l) nebo MELD ≥ 10 měli 2krát vyšší riziko TEE než pacienti s vyššími hladinami albuminu; pacienti ve věku ≥ 60 let měli 2krát vyšší riziko TEE v porovnání s mladšími pacienty. Eltrombopag má být těmto pacientům podán pouze po pečlivém posouzení očekávaného přínosu v porovnání s riziky. Pacienti mají být pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytují známky a příznaky TEE.

U pacientů s chronickým onemocněním jater (CLD), kteří byli léčeni eltrombopagem v dávce 75 mg jednou denně po dobu 2 týdnů před plánovanými lékařskými výkony invazivního charakteru, bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku tromboembolických příhod (TEE). U šesti ze 143 (4 %) dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater, kterým byl podáván eltrombopag, se vyskytly tromboembolické příhody (TEE) (všechny portálního venózního systému) a u dvou ze 145 (1 %) pacientů ve skupině dostávající placebo se vyskytly tromboembolické příhody (TEE) (jedna portálního venózního systému a jeden infarkt myokardu). U pěti z 6 pacientů léčených eltrombopagem se při počtu trombocytů

>200 000/ μ l vyskytly tromboembolické komplikace do 30 dní po podání poslední dávky eltrombopagu. Eltrombopag není indikován k léčbě trombocytopenie u pacientů s chronickým jaterním onemocněním připravovaných na invazivní výkon.

V klinických studiích s eltrombopagem u pacientů s ITP byly tromboembolické příhody pozorovány při nízkých nebo normálních počtech trombocytů. Při podávání eltrombopagu pacientům se známými rizikovými faktory tromboembolismu, které zahrnují, ale nejsou omezeny na vrozené (např. Leidská mutace faktoru V) nebo získané rizikové faktory (např. deficit antitrombinu III, antifosfolipidový syndrom), pokročilý věk, déle trvající imobilizace, malignity, hormonální antikoncepce a hormonální substituční terapie, operace/úraz, obezita, kouření, je zapotřebí opatrnost. Počet trombocytů má být pečlivě sledován a při zvýšení nad stanovenou cílovou hodnotu má být zváženo snížení dávky nebo ukončení léčby eltrombopagem (viz bod 4.2). U pacientů s rizikem TEE jakéhokoli původu má být zvážen poměr rizika a přínosu léčby.

V klinických studiích u pacientů s refrakterní SAA nebyly identifikovány žádné případy TEE, nicméně riziko vzniku těchto nežádoucích účinků nelze vyloučit z důvodu omezeného počtu exponovaných pacientů. Vzhledem k povaze vzniku TEE a vzhledem k nejvyšší indikované dávce pro pacienty s SAA (150 mg/den) lze u pacientů s SAA tento nežádoucí účinek očekávat.

Eltrombopag nemá být podáván pacientům s ITP s poruchou funkce jater (skóre dle Childa-Pugha ≥ 5), pokud očekávaný přínos nepřevyší identifikované riziko trombózy portální žíly. Pokud je léčba považována za odpovídající, je při podávání eltrombopagu pacientům s poruchou funkce jater zapotřebí opatrnost (viz body 4.2 a 4.8).

Krvácení po přerušení léčby eltrombopagem

Při přerušení léčby eltrombopagem se pravděpodobně znovu objeví trombocytopenie. Po přerušení léčby eltrombopagem se počet trombocytů vrátí u většiny pacientů k výchozím hodnotám v průběhu 2 týdnů, což zvyšuje riziko krvácení a v některých případech to ke krvácení může vést. Toto riziko se zvyšuje, pokud je léčba eltrombopagem přerušena při současném podávání antikoagulačních nebo antiagregačních přípravků. Při přerušení léčby eltrombopagem se doporučuje znovu zahájit léčbu ITP v souladu se současnými léčebnými postupy. Další léčebný postup může zahrnovat přerušení antikoagulační a/nebo antiagregační terapie; změnu antikoagulační léčby nebo podání trombocytů. Počet trombocytů musí být monitorován jednou týdně po dobu 4 týdnů od přerušení léčby eltrombopagem.

V klinických studiích s HCV byl po vysazení peginterferonu, ribavirinu a eltrombopagu hlášen vyšší výskyt gastrointestinálního krvácení, včetně závažných a fatálních případů. Po ukončení léčby mají být pacienti sledováni, zda se u nich nevyskytují známky nebo příznaky gastrointestinálního krvácení.

Tvorba retikulinových vláken v kostní dřeni a riziko fibrózy kostní dřene

Eltrombopag může zvyšovat riziko rozvoje nebo progresu tvorby retikulinových vláken v kostní dřeni. Význam tohoto nálezu, stejně jako u jiných agonistů trombopoetinového receptoru (TPO-R), nebyl zatím stanoven.

Před zahájením léčby eltrombopagem má být pečlivě vyšetřen nátěr z periferní krve k výchozímu stanovení morfologických abnormalit krevních buněk. Po nastavení stabilní dávky eltrombopagu se celkový krevní obraz včetně počtu leukocytů a diferenciálního rozpočtu leukocytů provádí jednou měsíčně. Pokud jsou zpozorovány nezralé nebo dysplastické buňky, je nutné další vyšetření nátěru z periferní krve ke zhodnocení nových nebo zhoršení se stávajících morfologických abnormalit

(např. kapkovité nebo jaderné erytrocyty, nezralé leukocyty) nebo cytopenie. Pokud se u pacienta objeví nové morfologické abnormality, nebo se zhorší ty stávající, nebo se rozvine cytopenie, je nutné léčbu eltrombopagem přerušit a zvážit biopsii kostní dřeně, včetně zhodnocení fibrotizace kostní dřeně.

Progrese již přítomného myelodysplastického syndromu (MDS)

Existuje teoretické riziko, že agonisté TPO-R mohou stimulovat progresi již existujících hematologických malignit jako je MDS. Agonisté TPO-R jsou růstové faktory, které vedou k expanzi trombopoetických progenitorových buněk, jejich diferenciaci a produkci trombocytů. TPO-R je exprimován převážně na povrchu buněk myeloidní řady.

V klinických studiích s TPO-R agonisty u pacientů s MDS byly pozorovány případy přechodného zvýšení počtu blastů a byly zaznamenány případy progrese MDS do akutní myeloidní leukemie (AML).

Diagnóza idiopatické trombocytopenické purpury (ITP) nebo SAA u dospělých a starších pacientů má být potvrzena vyloučením přítomnosti jiných onemocnění, u kterých je jedním z příznaků rovněž výskyt trombocytopenie, zejména je zapotřebí vyloučit diagnózu MDS. V průběhu léčby ITP se u pacientů má zvážit provedení aspirace kostní dřeně a provedení trepanobiopsie, a to obzvláště u pacientů starších 60 let a u pacientů se systémovými projevy onemocnění nebo abnormálními příznaky choroby, jako je zvýšení počtu blastů v periferní krvi.

Účinnost a bezpečnost eltrombopagu nebyly stanoveny k léčbě trombocytopenie způsobené MDS. Eltrombopag nemá být mimo klinické studie používán k léčbě trombocytopenie způsobené MDS.

Cytogenetické abnormality a progrese do MDS/AML u pacientů s SAA

Je známo, že se u pacientů s SAA vyskytují cytogenetické abnormality. Není však známo, jestli eltrombopag zvyšuje riziko cytogenetických abnormalit u pacientů s SAA. V klinické studii fáze II u pacientů s refrakterní SAA s eltrombopagem s počáteční dávkou 50 mg/den (navýšenou každé 2 týdny do maximální dávky 150 mg/den) (ELT112523) byl pozorován výskyt nových cytogenetických abnormalit u 17,1 % dospělých pacientů [7/41 (kde 4 z nich měli změny na chromozomu 7)]. Medián času účasti ve studii do výskytu cytogenetické abnormality byl 2,9 měsíce.

V klinické studii fáze II u pacientů s refrakterní SAA s eltrombopagem při dávce 150 mg/den (s doporučenou modifikací dle věku nebo rasy) (ELT116826), byl pozorován vznik nových cytogenetických abnormalit u 22,6 % dospělých pacientů [7/31 (kde 3 z nich měli změny na chromozomu 7)]. Všech 7 pacientů mělo na počátku studie normální cytogenetické vyšetření. Ve 3. měsíci terapie eltrombopagem byla cytogenetická abnormalita pozorována u 6 pacientů, u 1 pacienta byla pozorována v 6. měsíci terapie eltrombopagem.

V klinických studiích s eltrombopagem u SAA pacientů byl u 4 % pacientů (5/133) diagnostikován MDS. Medián času do diagnózy byl 3 měsíce od začátku léčby eltrombopagem.

U pacientů s SAA neodpovídajících na léčbu nebo těžce předléčených imunosupresivní terapií se doporučuje provést před zahájením a dále po 3 a 6 měsících léčby eltrombopagem cytogenetické vyšetření kostní dřeně. Pokud se objeví nové cytogenetické abnormality, musí se zvážit, zda je vhodné pokračovat v léčbě eltrombopagem.

Oční změny

V toxikologických studiích s eltrombopagem u hlodavců byla pozorována katarakta (viz bod 5.3). V kontrolovaných studiích u trombocytopenických pacientů s HCV léčených interferonem (n=1 439) byla hlášena progresse katarakt, které byly přítomny již před léčbou, nebo výskyt katarakt u 8 % pacientů ve skupině s eltrombopagem a u 5 % ve skupině s placebem. Krvácení ze sítnice, většinou stupně 1 nebo 2, bylo hlášeno u pacientů s HCV léčených interferonem, ribavirinem a eltrombopagem (2 % pacientů ve skupině s eltrombopagem a 2 % ve skupině s placebem). Krvácení se vyskytlo na povrchu sítnice (preretinální), pod sítnicí (subretinální), nebo uvnitř sítnice. Je doporučeno pravidelné oftalmologické sledování pacientů.

Prodloužení intervalu QT/QTc

Studie QTc u zdravých dobrovolníků, kterým byl podáván eltrombopag v dávce 150 mg denně, neprokázaly klinicky významný vliv na srdeční repolarizaci. Prodloužení QTc intervalu bylo hlášeno v klinických studiích u pacientů s ITP a u trombocytopenických pacientů s HCV. Klinický význam těchto prodloužení QTc intervalu není znám.

Ztráta odpovědi na eltrombopag

Ztráta odpovědi nebo selhávání v udržení odpovědi trombocytů na léčbu eltrombopagem při doporučeném dávkovacím rozmezí mají vést k pátrání po vyvolávajících faktorech, včetně zvýšené tvorby retikulinových vláken v kostní dřeni.

Pediatrická populace

Výše uvedená upozornění a opatření pro ITP se uplatňují i u pediatrické populace.

Interference s laboratorními testy

Eltrombopag je výrazně zbarvený, a proto má potenciál interferovat s určitými laboratorními testy. U pacientů užívajících eltrombopag byly hlášeny případy změny zbarvení séra a interference s testy na stanovení celkového bilirubinu a kreatininu. Pokud jsou laboratorní výsledky a klinická pozorování nekonzistentní, může při stanovení platnosti výsledku pomoci opětovné testování užitím jiné testovací metody.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky eltrombopagu na jiná léčiva

Inhibitory HMG CoA reduktázy

Podávání eltrombopagu v dávce 75 mg jednou denně po dobu 5 dnů spolu s jednotlivou dávkou 10 mg rosuvastatinu, jako substrátu OATP1B1 a BCRP, 39 zdravým dospělým subjektům zvýšilo hladinu C_{max} rosuvastatinu v plazmě o 103 % (90% interval spolehlivosti [IS]: 82 %, 126 %) a $AUC_{0-\infty}$ o 55 % (90% IS: 42 %, 69 %). Interakce jsou rovněž očekávány s dalšími inhibitory HMG-CoA reduktázy, včetně atorvastatinu, fluvastatinu, lovastatinu, pravastatinu a simvastatinu. Pokud jsou statiny podávány spolu s

eltrombopagem, má být zvaženo snížení dávky statinů a pečlivé monitorování jejich nežádoucích účinků (viz bod 5.2).

Substráty OATP1B1 a BCRP

Eltrombopag a substráty OATP1B1 (např. methotrexát) a BCRP (např. topotekan a methotrexát) se mají společně podávat pouze s opatrností (viz bod 5.2).

Substráty cytochromu P450

Ve studiích za použití lidských mikrozomů nevykazoval eltrombopag (až do 100 $\mu\text{mol/l}$) *in vitro* inhibici CYP450 enzymů 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 a 4A9/11 a naopak inhiboval CYP2C8 a CYP2C9, což bylo měřeno za použití paklitaxelu a diklofenaku jako modelových substrátů. Podávání eltrombopagu v dávce 75 mg jednou denně po dobu 7 dnů 24 zdravým mužům neinhibovalo ani neindukovalo metabolismus modelových substrátů pro 1A2 (kofein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) nebo 3A4 (midazolam). Pokud bude společně podáván eltrombopag a substráty CYP450, neočekávají se žádné klinicky významné interakce (viz bod 5.2).

Inhibitory proteázy HCV

Úprava dávkování není nutná při současném podávání eltrombopagu s telaprevirem nebo boceprevirem. Současné podávání jednotlivé dávky 200 mg eltrombopagu se 750 mg telapreviru každých 8 hodin neovlivnilo plazmatickou expozici telapreviru.

Současné podávání jednotlivé dávky 200 mg eltrombopagu s 800 mg bocepreviru každých 8 hodin neovlivnilo plazmatickou $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ bocepreviru, ale zvýšilo C_{max} o 20 % a snížilo C_{min} o 32 %. Klinický význam snížení C_{min} nebyl stanoven, doporučuje se zvýšené klinické a laboratorní monitorování suprese HCV.

Účinky jiných léčiv na eltrombopag

Cyklosporin

Při současném podávání eltrombopagu s 200 mg a s 600 mg cyklosporinu (BCRP inhibitor) byla pozorována snížená expozice eltrombopagu. Současné podání 200 mg cyklosporinu snížilo C_{max} eltrombopagu o 25 % a $\text{AUC}_{0-\infty}$ o 18 %. Současné podání 600 mg cyklosporinu snížilo C_{max} eltrombopagu o 39 % a $\text{AUC}_{0-\infty}$ o 24 %. Úprava dávky eltrombopagu je povolena v průběhu léčby na základě počtu trombocytů pacienta (viz bod 4.2). Počet trombocytů má být monitorován alespoň jednou týdně po dobu 2 až 3 týdnů při současném podávání s cyklosporinem. V tomto případě může být nutné zvýšit dávku eltrombopagu na základě počtu trombocytů.

Polyvalentní kationty (chelace)

Eltrombopag tvoří s polyvalentními kationty (jako je železo, kalcium, magnesium, hliník, selen a zinek) cheláty. Podání jednotlivé dávky eltrombopagu 75 mg s antacidem obsahujícím polyvalentní kationty (1 524 mg hydroxidu hlinitého a 1 425 mg uhličitanu hořečnatého) snížilo plazmatické $\text{AUC}_{0-\infty}$ eltrombopagu o 70 % (90% IS: 64 %, 76 %) a C_{max} o 70 % (90% IS: 62 %, 76 %).

Eltrombopag se má užívat nejméně dvě hodiny před nebo čtyři hodiny po přípravcích, jako jsou antacida, mléčné výrobky nebo minerální doplňky obsahující polyvalentní kationty, aby se zabránilo významnému snížení absorpce eltrombopagu v důsledku chelace (viz body 4.2 a 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Současné podání eltrombopagu s lopinavirem/ritonavirem může způsobit pokles koncentrace eltrombopagu. Klinická studie u 40 zdravých dobrovolníků ukázala, že současné podání jedné 100mg dávky eltrombopagu a opakovaných dávek lopinaviru/ritonaviru v dávce 400/100 mg 2krát denně mělo za následek pokles hladin eltrombopagu v krevní plazmě: $AUC_{0-\infty}$ se snížila o 17 % (90% interval spolehlivosti: 6,6 %, 26,6 %). S ohledem na uvedené skutečnosti je zapotřebí zvýšená pozornost při současném podávání eltrombopagu s lopinavirem/ritonavirem. Počet trombocytů u pacientů při zahájení nebo přerušení terapie lopinavirem/ritonavirem má být pečlivě monitorován současně s vhodnou úpravou dávky eltrombopagu.

Inhibitory a induktory CYP1A2 a CYP2C8

Eltrombopag je metabolizován mnoha cestami včetně CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 a UGT1A3 (viz bod 5.2). Zatímco u léčivých přípravků, které inhibují nebo indukují jednotlivé enzymy, není pravděpodobné, že by významně ovlivňovaly plazmatické koncentrace eltrombopagu, léčivé přípravky, které inhibují nebo indukují více enzymů, mají potenciál zvýšit (např. fluvoxamin) nebo snížit (např. rifampicin) koncentrace eltrombopagu.

Inhibitory proteázy HCV

Výsledky farmakokinetických studií interakcí mezi léčivy ukazují, že současné podávání opakovaných dávek bocepreviru 800 mg každých 8 hodin nebo telapreviru v dávce 750 mg každých 8 hodin s jednotlivou dávkou 200 mg eltrombopagu klinicky významně neovlivnilo plazmatickou expozici eltrombopagu.

Léčivé přípravky k léčbě ITP

Léčivé přípravky užívané v klinických studiích k léčbě ITP v kombinaci s eltrombopagem zahrnovaly kortikosteroidy, danazol a/nebo azathioprin, intravenózní imunoglobulin (IVIG) a anti-D imunoglobulin. Pokud je eltrombopag podáván v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě ITP, má být počet trombocytů monitorován, aby počet trombocytů nepřesáhl doporučené rozmezí (viz bod 4.2).

Interakce s potravou

Podání eltrombopagu ve formě tablety nebo prášku pro perorální suspenzi společně s jídlem s vysokým obsahem kalcia (např. mléčné výrobky) významně snížilo plazmatické koncentrace eltrombopagu $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} . Naopak podání eltrombopagu 2 hodiny před nebo 4 hodiny po jídle s vysokým obsahem kalcia nebo společně s jídlem s nízkým obsahem kalcia [< 50 mg kalcia] nezměnilo v klinicky významném rozsahu plazmatickou expozici eltrombopagu (viz body 4.2).

Podání jednorázové 50mg dávky eltrombopagu ve formě tablet se standardní snídaní s vysokým obsahem kalorií a tuku obsahující mléčné výrobky, snížilo průměrné plazmatické koncentrace eltrombopagu $AUC_{0-\infty}$ o 59 % a C_{max} o 65 %.

Podání jednorázové 25mg dávky eltrombopagu ve formě prášku pro perorální suspenzi společně s jídlem s vysokým obsahem kalcia, středním obsahem tuku a středním obsahem kalorií, snížilo průměrné plazmatické koncentrace eltrombopagu $AUC_{0-\infty}$ o 75 % a C_{max} o 79 %. Toto snížení expozice

nebylo tak výrazné, pokud byla 25mg dávka eltrombopagu ve formě prášku pro perorální suspenzi podána

2 hodiny před jídlem s vysokým obsahem kalcia (průměrná hodnota $AUC_{0-\infty}$ se snížila o 20 % a průměrná hodnota C_{max} o 14 %).

Jídlo s nízkým obsahem vápníku (< 50 mg vápníku), zahrnující ovoce, libovou šunku, hovězí maso, neobohacený džus (bez přídavku vápníku, magnesia nebo železa), neobohacené sójové mléko a neobohacené obiloviny, výrazně neovlivnilo plazmatickou dostupnost eltrombopagu, nezávisle na obsahu kalorií nebo tuků (viz body 4.2 a 4.5).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O užití eltrombopagu u těhotných žen jsou k dispozici pouze omezené nebo žádné údaje. Studie na zvířatech vykazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Eltrombopag není doporučen během těhotenství.

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Eltrombopag není doporučen u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda jsou eltrombopag nebo jeho metabolity vylučovány do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokazují, že eltrombopag je do mléka pravděpodobně vylučován (viz bod 5.3), proto riziko pro kojene dítě nemůže být vyloučeno. Při zvažování, zda přerušit kojení nebo pokračovat v léčbě eltrombopagem nebo ji přerušit, je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Fertilita nebyla při expozicích srovnatelných s expozicemi u člověka ovlivněna u samců ani samic laboratorních potkanů. Riziko pro člověka však není možné vyloučit (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Eltrombopag má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při vyhodnocování pacientovy schopnosti vykonávat činnosti, které vyžadují úsudek a motorické a kognitivní dovednosti, je zapotřebí vzít v úvahu jeho klinický stav a profil nežádoucích účinků, včetně závratí a snížení pozornosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Imunitní (primární) trombocytopenie u dospělých a pediatrických pacientů

Bezpečnost eltrombopagu byla hodnocena u dospělých pacientů (n=763) sloučením dat z dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií TRA100773A a B, TRA102537 (RAISE) a

TRA113765, ve kterých bylo 403 pacientů léčeno eltrombopagem a 179 pacientů placebem, a dat z ukončených otevřených studií (n=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) a TRA112940 (viz bod 5.1). Pacienti dostávali studijní medikaci po dobu až 8 let (u studie EXTEND). Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky byly hepatotoxicita a trombotické/tromboembolické příhody. Nejčastější nežádoucí účinky zaznamenané u nejméně 10 % pacientů zahrnovaly: nauzeu, průjem, zvýšenou hladinu alaninaminotransferázy a bolest zad.

Bezpečnost eltrombopagu u pediatrických pacientů (ve věku 1 až 17 let) s již léčenou ITP, byla demonstrována ve dvou studiích (n=171) (viz bod 5.1). PETIT2 (TRA115450) byla dvoudílná, dvojitě zaslepená, otevřená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 a dostávali eltrombopag (n=63) nebo placebo (n=29) po dobu až 13 týdnů, v randomizované části studie. PETIT (TRA108062) byla trojdílná, kohortová (staggered design), otevřená, dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 a dostávali eltrombopag (n=44) nebo placebo (n=21) po dobu až 7 týdnů. Profil nežádoucích účinků byl srovnatelný s tím, který je popsán u dospělých s některými dalšími nežádoucími účinky, které jsou označeny ♦ v tabulce níže. Nejčastějšími nežádoucími účinky u pediatrických ITP pacientů ve věku od 1 roku (≥ 3 % a častější než při podání placeba) byly infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, kašel, horečka, abdominální bolest, orofaryngeální bolest, bolest zubů a rinorea.

Trombocytopenie spojená s HCV u dospělých pacientů

Bezpečnost a účinnost eltrombopagu u trombocytopenických pacientů s HCV, kteří byli zároveň způsobilí k zahájení antivirové terapie, byly hodnoceny v randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných, multicentrických studiích ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 léčených eltrombopagem) a ENABLE 2 (TPL108390 n=805). V HCV studiích byla populace tvořena všemi randomizovanými pacienty, kteří dostávali dvojitě zaslepený studijní léčivý přípravek během části 2 studie ENABLE 1 (léčba eltrombopagem n=450, léčba placebem n=232) a studie ENABLE 2 (léčba eltrombopagem n=506, léčba placebem n=252). Pacienti jsou analyzováni podle druhu léčby (celkový počet dvojitě zaslepených pacientů, eltrombopag n=955 a placebo n=484). Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky, které se objevily, byly hepatotoxicita a trombotické/tromboembolické příhody. Nejčastější nežádoucí účinky zaznamenané u nejméně 10 % pacientů zahrnovaly: bolest hlavy, anemii, sníženou chuť k jídlu, kašel, nauzeu, průjem, hyperbilirubinemii, alopecii, pruritus, myalgii, pyrexii, únavu, onemocnění podobné chřipce, astenii, zimnici a edém.

Těžká aplastická anemie u dospělých pacientů

Bezpečnost eltrombopagu u dospělých pacientů s SAA byla hodnocena v jednoramenné, otevřené studii (n=43), ve které bylo léčeno 11 pacientů (26 %) po dobu > 6 měsíců a 7 pacientů (16 %) bylo léčeno > 1 rok (viz bod 5.1). Nejčastější nežádoucí účinky objevující se u nejméně 10 % pacientů zahrnovaly: bolest hlavy, závrať, kašel, orofaryngeální bolest, rinoreu, nauzeu, průjem, abdominální bolest, zvýšení hladin aminotransferáz, artralgie, bolest končetin, svalové křeče, únavu a pyrexii.

Těžká aplastická anemie u pediatrické populace

Bezpečnost eltrombopagu u pediatrických pacientů s refrakterní/relabující (kohorta A; n=14) nebo dosud neléčenou (kohorta B; n=37) SAA je hodnocena v probíhající otevřené, nekontrolované studii s eskalací dávky u každého pacienta (celkem n=51).

Nežádoucí účinky zvláštního zájmu zahrnující akutní poškození ledvin, hepatotoxicitu, tromboembolické příhody a klonální evoluci nebo cytogenetickou abnormalitu byly hlášeny u 29 (56,9 %), 39 (76,5 %), 2 (3,9 %), a 1 (2,0 %) pacienta. Celkově byly frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků eltrombopagu pozorované u pediatrických pacientů s SAA konzistentní s

nežádoucími účinky pozorovanými u dospělých pacientů s SAA.

Přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky ve studiích s dospělými pacienty s ITP (n=763), studiích s pediatrickými pacienty s ITP (n=171), studiích s HCV (n=1 520), studii s dospělými pacienty s SAA (n=43), studii s pediatrickými pacienty s SAA (n=51) a postmarketingových hlášeních jsou uvedeny níže seřazené podle MedDRA tříd orgánových systémů a podle frekvence (tabulky 3, 4 a 5). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle frekvence tak, že nejčastější nežádoucí účinek je na prvním místě. Frekvence přiřazená ke každému nežádoucímu účinku je založena na následujících kategoriích (CIOMS III): velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3 Nežádoucí účinky v populaci z ITP studií

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Nazofaryngitida [♦] , infekce horních dýchacích cest [♦]
	Časté	Faryngitida, chřipka, orální herpes, pneumonie, sinusitida, tonzilitida, infekce dýchacích cest, gingivitida
	Méně časté	Kožní infekce
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	Méně časté	Karcinom rektosigmoidea
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anemie, eozinofilie, leukocytóza, trombocytopenie, snížení hemoglobinu, snížení počtu leukocytů
	Méně časté	Anizocytóza, hemolytická anemie, myelocytóza, zvýšení počtu neutrofilních tyčků, přítomnost myelocytů, zvýšení počtu trombocytů, zvýšení hladiny hemoglobinu
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypokalemie, snížení chuti k jídlu, zvýšení kyseliny močové v krvi
	Méně časté	Anorexie, dna, hypokalcemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Poruchy spánku, deprese
	Méně časté	Apatie, alterace nálady, plačtivost
Poruchy nervového systému	Časté	Parestezie, hypestezie, somnolence, migréna
	Méně časté	Tremor, poruchy rovnováhy, dysestezie, hemiparéza, migréna s aurou, periferní neuropatie, periferní senzorycká neuropatie, porucha řeči, toxická neuropatie, vaskulární bolest hlavy
Poruchy oka	Časté	Suché oči, rozmazané vidění, bolest oka, snížení zrakové ostrosti
	Méně časté	Zkalení čočky, astigmatismus, kortikální katarakta, zvýšené slzení, retinální hemoragie, retinální pigmentová epitelopatie, porucha zraku, abnormální výsledky testů ostrosti zraku, blefaritida, keratoconjunctivitis sicca
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Bolest ucha, vertigo
Srdeční poruchy	Méně časté	Tachykardie, akutní infarkt myokardu, kardiovaskulární poruchy, cyanóza, sinusová tachykardie, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu

Cévní poruchy	Časté	Hluboká žilní trombóza, hematom, návaly horka
	Méně časté	Embolie, superficiální tromboflebitida, zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel♦
	Časté	Orofaryngeální bolest♦, rinorea♦
	Méně časté	Pulmonální embolie, pulmonální infarkt, nazální diskomfort, puchýře na orofaryngeální sliznici, onemocnění vedlejších dutin nosních, syndrom spánkové apnoe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, průjem
	Časté	Vředy v ústech, bolest zubů†, zvracení, bolest břicha*, krvácení z dutiny ústní, flatulence * Velmi časté u pediatrických pacientů s ITP
	Méně časté	Sucho v ústech, glosodynie, palpační citlivost břicha, abnormální zbarvení stolice, otrava jídlem, časté vyprazdňování střev, hemateméza, orální diskomfort
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšení ALT†
	Časté	Zvýšení AST†, hyperbilirubinemie, abnormální funkce jater
	Méně časté	Cholestáza, jaterní léze, zánět jater, poškození jater způsobené léky
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka, alopecie, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, petechie
	Méně časté	Kopřivka, dermatóza, studený pot, erytém, melanóza, poruchy pigmentace, diskolorace kůže, exfoliace kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Bolest zad
	Časté	Myalgie, svalové spazmy, muskuloskeletální bolest, bolest kostí
	Méně časté	Svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Proteinurie, zvýšení kreatininu v krvi, trombotická mikroangiopatie s renálním selháním‡
	Méně časté	Renální selhání, leukocyturie, lupoidní nefritida, nykturie, zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení poměru bílkoviny v moči ku kreatininu v moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Menoragie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Pyrexie*, bolest na hrudi, astenie * Velmi časté u pediatrických pacientů s ITP
	Méně časté	Pocity horka, hemoragie cévy v místě vpichu, pocit nervozity, ranná infekce, malátnost, pocit přítomnosti cizího tělesa
Vyšetření	Časté	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi
	Méně časté	Zvýšení albuminu v krvi, zvýšení celkové bílkoviny, snížení albuminu v krvi, zvýšení pH moči
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	Spáleniny od slunce

♦ Dodatečné nežádoucí účinky pozorované v pediatrických studiích (věk 1 až 17 let)

† Zvýšení ALT a AST se může vyskytnout současně, ačkoliv s nižší frekvencí

‡ Skupinový termín s preferovanými termíny akutní poranění ledvin a renální selhání

Tabulka 4 Nežádoucí účinky v populaci z HCV studií (v kombinaci s antivirovou terapií interferonem a ribavirinem)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, nazofaryngitida, chřipka, orální herpes
	Méně časté	Gastroenteritida, faryngitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	Časté	Maligní nádory jater
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anemie
	Časté	Lymfopenie
	Méně časté	Hemolytická anemie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
	Časté	Hyperglykemie, abnormální úbytek tělesné hmotnosti
Psychiatrické poruchy	Časté	Deprese, anxieta, poruchy spánku
	Méně časté	Stav zmatenosti, agitace
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závratě, porucha pozornosti, dysgeuzie, hepatická encefalopatie, letargie, porucha paměti, parestezie
Poruchy oka	Časté	Katarakta, retinální exsudáty, suché oči, okulární ikterus, retinální hemoragie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel
	Časté	Dyspnoe, orofaryngeální bolest, dyspnoe při námaze, produktivní kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, průjem
	Časté	Zvracení, ascites, bolest břicha, bolest horní části břicha, dyspepsie, sucho v ústech, zácpa, abdominální distenze, bolest zubů, stomatitida, gastroezofageální reflux, hemoroidy, abdominální diskomfort, ezofageální varixy
	Méně časté	Krvácení z jícnových varixů, gastritida, aftózní stomatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hyperbilirubinemie, žloutenka, poškození jater způsobené léky
	Méně časté	Trombóza portální žíly, selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Pruritus
	Časté	Vyrážka, suchá kůže, ekzém, svědivá vyrážka, erytém, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, alopecie
	Méně časté	Kožní léze, diskolorace kůže, hyperpigmentace pokožky, noční pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Myalgie
	Časté	Artralgie, svalové spazmy, bolest zad, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, bolest kostí

Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Trombotická mikroangiopatie s akutním renálním selháním [†] , dysurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie, únava, onemocnění podobné chřipce, astenie, zimnice
	Časté	Podrážděnost, bolest, malátnost, reakce v místě vpichu, nekardiální bolest na hrudi, otok, periferní otok
	Méně časté	Pruritus v místě vpichu, vyrážka v místě vpichu, hrudní diskomfort
Vyšetření	Časté	Zvýšení bilirubinu v krvi, snížení tělesné hmotnosti, snížení počtu leukocytů, snížení hemoglobinu, snížení počtu neutrofilů, zvýšení INR, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, zvýšení glukózy v krvi, snížení albuminu v krvi
	Méně časté	Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu

[†] Skupinový termín s preferovanými termíny oligurie, renální selhání, porucha funkce ledvin

Tabulka 5 Nežádoucí účinky v populaci z SAA studií

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krevního a lymfatického systému	Časté	Neutropenie, infarkt sleziny
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Přetížení železem, snížená chuť k jídlu, hypoglykemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Anxieta, deprese
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy, závrať
	Časté	Synkopa
Poruchy očí	Časté	Suché oči, katarakta, žluté zbarvení očního bělma, rozmazané vidění, porucha vidění, plovoucí zákaly sklivce
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel, orofaryngeální bolest, rinorea
	Časté	Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, nauzea, bolest břicha
	Časté	Tvorba puchýřů na ústní sliznici, bolest v ústech, zvracení, abdominální diskomfort, zácpa, krvácení dásní, abdominální distenze, dysfagie, porucha zbarvení stolice, oteklý jazyk, porucha gastrointestinální motility, flatulence
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšené hladiny aminotransferáz
	Časté	Hyperbilirubinemie, žloutenka
	Není známo	Poškození jater způsobené léky
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Petechie, vyrážka, pruritus, kopřivka, kožní léze, makulární vyrážka
	Není známo	Diskolorace kůže, hyperpigmentace pokožky
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Bolest kloubů, bolest končetin, svalové spasmy
	Časté	Bolest zad, myalgie, bolest kostí

Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Chromaturie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava, horečka, zimnice
	Časté	Astenie, periferní otok, malátnost
Vyšetření	Časté	Zvýšení krevní kreatinfosfokinázy

Popis vybraných nežádoucích účinků

Trombotické/tromboembolické příhody (TEE)

Ve 3 kontrolovaných a 2 nekontrolovaných klinických studiích mezi dospělými pacienty s ITP dostávajícími eltrombopag (n=466) prodělalo 17 pacientů celkem 19 tromboembolických příhod, což zahrnovalo (s klesající frekvencí výskytu) hlubokou žilní trombózu (n=6), plicní embolii (n=6), akutní infarkt myokardu (n=2), cerebrální infarkt (n=2), embolii (n=1) (viz bod 4.4).

V placebem kontrolované studii (n=288, populace ze studie bezpečnosti), ve které byli pacienti léčeni 2 týdny v rámci přípravy na podstoupení invazivních lékařských výkonů, se u 6 ze 143 (4 %) dospělých pacientů s chronickým jaterním onemocněním, kterým byl podáván eltrombopag, vyskytlo 7 případů tromboembolických příhod portálního venózního systému a u 2 ze 145 (1 %) pacientů ve skupině dostávající placebo se vyskytly 3 případy tromboembolických příhod (TEE). U pěti ze 6 pacientů léčených eltrombopagem se při počtu trombocytů >200 000/μl vyskytly tromboembolické příhody (TEE).

U pacientů, u kterých se vyskytly tromboembolické příhody, nebyl zjištěn žádný specifický rizikový faktor kromě počtu trombocytů $\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ (viz bod 4.4).

V kontrolovaných studiích u trombocytopenických pacientů s HCV (n=1 439) byly TEE zaznamenány u 38 pacientů z 955 (4 %) léčených eltrombopagem a u 6 pacientů ze 484 (1 %) ve skupině s placebem. Nejčastější TEE byla v obou skupinách trombóza portální žíly (2 % u pacientů léčených eltrombopagem proti <1 % ve skupině s placebem) (viz bod 4.4). Pacienti s nízkými hladinami albuminu ($\leq 35\ \text{g/l}$) nebo MELD ≥ 10 měli 2krát vyšší riziko TEE než pacienti s vyššími hladinami albuminu; pacienti ve věku ≥ 60 let měli 2krát vyšší riziko TEE v porovnání s mladšími pacienty.

Jaterní dekompenzace (podání s interferonem)

U pacientů s chronickou HCV s cirhózou, kteří jsou léčeni interferonem alfa, může být riziko jaterní dekompenzace. Ve 2 kontrolovaných klinických studiích u trombocytopenických pacientů s HCV byla jaterní dekompenzace (ascites, hepatická encefalopatie, krvácení z varixů, spontánní bakteriální peritonitida) hlášena častěji v rameni s eltrombopagem (11 %) než v rameni s placebem (6 %). U pacientů s nízkými hladinami albuminu ($\leq 35\ \text{g/l}$) nebo MELD skóre ve výchozím stavu ≥ 10 bylo 3krát vyšší riziko jaterní dekompenzace a zvýšení rizika fatálních nežádoucích účinků v porovnání s pacienty s méně pokročilým jaterním onemocněním. Eltrombopag má být těmto pacientům podáván pouze po pečlivém posouzení očekávaného přínosu v porovnání s riziky. Pacienti s těmito charakteristikami mají být pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytují známky a příznaky jaterní dekompenzace (viz bod 4.4).

Hepatotoxicita

V kontrolovaných klinických studiích u pacientů s chronickou ITP léčených eltrombopagem bylo pozorováno zvýšení sérové hladiny alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubinu (viz bod 4.4).

Tyto nálezy byly většinou mírné (stupeň 1-2), reverzibilní a nebyly doprovázeny klinicky významnými symptomy, které by mohly naznačovat poruchu jaterních funkcí. Ve 3 placebem kontrolovaných studiích u dospělých pacientů s chronickou ITP měl 1 pacient ze skupiny s placebem a 1 pacient ze skupiny s eltrombopagem abnormalitu jaterních testů stupně 4. Ve dvou placebem kontrolovaných studiích u pediatrických pacientů (ve věku od 1 do 17 let) s chronickou ITP, byla zaznamenána hladina ALT \geq 3násobku horního limitu normálu (\times ULN) u 4,7 % pacientů ve skupině s eltrombopagem a 0 % pacientů s placebem.

Ve 2 kontrolovaných klinických studiích u pacientů s HCV bylo hlášeno zvýšení ALT nebo AST $\geq 3x$ horní limit normy (ULN) u 34 % pacientů ve skupině s eltrombopagem a u 38 % pacientů ve skupině s placebem. U většiny pacientů, kteří budou dostávat eltrombopag v kombinaci s terapií peginterferonem/ribavirinem, se objeví nepřímá hyperbilirubinemie. Souhrnně, zvýšení celkového bilirubinu $\geq 1,5x$ ULN bylo hlášeno u 76 % pacientů ve skupině s eltrombopagem a u 50 % pacientů ve skupině s placebem.

V jednoramenné monoterapeutické studii fáze II u pacientů s refrakterní SAA, bylo u 5 % pacientů hlášeno souběžné zvýšení ALT nebo AST $> 3x$ ULN s celkovým (nepřímým) bilirubinem $> 1,5 x$ ULN. Celková hladina bilirubin $> 1,5 x$ ULN byl pozorován u 14 % pacientů.

Trombocytopenie po přerušení léčby

Ve 3 kontrolovaných klinických studiích s ITP byl po přerušení léčby u 8 % pacientů léčených eltrombopagem a 8 % pacientů ve skupině s placebem pozorován přechodný pokles počtu trombocytů k hladinám nižším než výchozím (viz bod 4.4).

Zvýšená tvorba retikulinových vláken v kostní dřeni

V průběhu programu žádný pacient nevykazoval příznaky klinicky relevantních abnormalit kostní dřene nebo klinických nálezů, které by naznačovaly dysfunkci kostní dřene. U malého počtu pacientů s ITP byla léčba eltrombopagem přerušena kvůli tvorbě retikulinových vláken v kostní dřeni (viz bod 4.4).

Cytogenetické abnormality

V klinické studii fáze II u pacientů s refrakterní SAA s eltrombopagem s počáteční dávkou 50 mg/den (navýšenou každé 2 týdny do maximální dávky 150 mg/den) (ELT112523) byl pozorován výskyt nových cytogenetických abnormalit u 17,1 % dospělých pacientů [7/41 (kde 4 z nich měli změny na chromozomu 7)]. Medián času účasti ve studii do výskytu cytogenetické abnormality byl 2,9 měsíce.

V klinické studii fáze II u pacientů s refrakterní SAA s eltrombopagem při dávce 150 mg/den (s doporučenou modifikací dle věku nebo rasy) (ELT116826), byl pozorován vznik nových cytogenetických abnormalit u 22,6 % dospělých pacientů [7/31 (kde 3 z nich měli změny na chromozomu 7)]. Všechny 7 pacientů mělo na počátku studie normální cytogenetické vyšetření. Ve 3. měsíci terapie eltrombopagem byla cytogenetická abnormalita pozorována u 6 pacientů, u 1 pacienta byla pozorována v 6. měsíci terapie eltrombopagem.

Hematologické malignity

V jednoramenné, otevřené studii pacientů s SAA, byl u tří (7 %) pacientů diagnostikován MDS po léčbě eltrombopagem, ve dvou současně probíhajících studiích (ELT116826 a ELT116643) se objevily MDS nebo AML u 1/28 (4 %) a 1/62 (2 %) pacienta v každé ze studií.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 41 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V případě předávkování může dojít k výraznému zvýšení počtu trombocytů, což může vést k trombotickým nebo tromboembolickým komplikacím. V případě předávkování má být zváženo perorální podání přípravků obsahujících kationty kovů, jako je kalcium, hliník, nebo magnesium, k chelaci eltrombopagu a tím ke snížení jeho absorpce. Počet trombocytů má být pečlivě monitorován. Léčba eltrombopagem se má znovu zahájit v souladu s dávkovacími doporučeními (viz bod 4.2).

V klinických studiích byl zaznamenán jeden případ předávkování, kdy pacient požil 5 000 mg eltrombopagu. Zaznamenané nežádoucí účinky zahrnovaly mírnou vyrážku, přechodnou bradykardii, elevaci ALT a AST a únavu. Jaterní enzymy hodnocené mezi dnem 2 a 18 po požití kulminovaly k hodnotám odpovídajícím 1,6násobku horní hranice normy u AST, 3,9násobku horní hranice normy u ALT a 2,4násobku horní hranice normy u celkového bilirubinu. Počet trombocytů byl 672 000/ μ l 18. den po požití a maximální počet trombocytů byl 929 000/ μ l. Všechny nežádoucí účinky odezněly bez následků a nevyžadovaly další léčbu.

Protože eltrombopag není významně vylučován ledvinami a je vysoce vázán na plazmatické proteiny, nepředpokládá se, že by hemodialýza byla účinnou metodou urychlení eliminace eltrombopagu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hemostyptika, hemostatika, jiná systémová hemostatika,
ATC kód: B02BX05

Mechanismus účinku

Trombopoetin (TPO) je hlavní cytokin zapojený do regulace megakaryopoézy a tvorby trombocytů, je to endogenní ligand pro TPO-R. Eltrombopag interaguje s transmembránovou doménou lidského TPO-R a iniciuje signalizační kaskádu podobnou (ale ne identickou) endogennímu trombopoetinu, indukuje proliferaci a diferenciaci progenitorových buněk kostní dřeně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie s imunitní (primární) trombocytopenií (ITP)

Dvě randomizované dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie fáze III RAISE (TRA102537) a TRA100773B a dvě otevřené studie REPEAT (TRA108057) a EXTEND (TRA105325) hodnotily bezpečnost a účinnost eltrombopagu u dospělých pacientů, již dříve léčených, s ITP. Celkově byl eltrombopag podáván 277 pacientům s ITP po dobu nejméně 6 měsíců a 202 pacientům po dobu nejméně jednoho roku. Jednoramenná studie fáze II TAPER (CETB115J2411) hodnotila bezpečnost a účinnost eltrombopagu a jeho schopnost vyvolat setrvalou odpověď po přerušení léčby u 105 dospělých pacientů s ITP, u kterých došlo k relapsu nebo nereagovali na léčbu první linie kortikosteroidy.

Dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie

RAISE:

197 pacientů s ITP bylo randomizováno v poměru 2:1 do skupin s eltrombopagem (n=135) a s placebem (n=62) a randomizace byla rozvrstvena s ohledem na to, zda pacient podstoupil splenektomii či nikoliv, na užití léčivých přípravků k léčbě ITP na počátku a výchozí počet trombocytů. Dávka eltrombopagu byla v průběhu 6měsíční léčebné periody upravována podle individuálního počtu trombocytů. Všichni pacienti zahajovali léčbu eltrombopagem v dávce 50 mg. Ode dne 29 až do konce léčby bylo 15 až 28 % pacientů léčených eltrombopagem udržováno na dávce ≤ 25 mg a 29 až 53 % dostávalo 75 mg.

Pacienti mohli navíc omezit současně užívané ITP léčivé přípravky a v případě potřeby užít záchranné terapie podle místních standardů. Více než polovina pacientů v každé léčebné skupině měla ≥ 3 předchozí léčby ITP a 36 % pacientů podstoupilo v minulosti splenektomii.

Medián výchozího počtu trombocytů byl 16 000/ μ l u obou léčebných skupin a ve skupině s eltrombopagem byl v průběhu léčby ode dne 15 udržován při všech návštěvách nad 50 000/ μ l; naproti tomu medián počtu trombocytů v placebem kontrolované skupině zůstal v průběhu celé studie pod 30 000/ μ l.

Výsledný počet trombocytů v rozmezí 50 000 – 400 000/ μ l, bez záchranné léčby, byl dosažen u významně vyššího počtu pacientů ve skupině léčené eltrombopagem v průběhu 6 měsíců léčby, $p < 0,001$ (tabulka 6). Padesát čtyři % pacientů léčených eltrombopagem a 13 % pacientů léčených placebem dosáhlo tohoto rozmezí odpovědi po 6 týdnech léčby. Podobná odpověď trombocytů byla udržována v průběhu celé studie, s 52 % a 16 % pacientů reagujícími na léčbu na konci 6měsíční léčebné periody.

Tabulka 6 Sekundární výsledky účinnosti ze studie RAISE

	Eltrombopag n=135	Placebo n=62
Klíčové sekundární cílové parametry		
Souhrnný počet týdnů s počtem trombocytů $\geq 50\ 000 - 400\ 000/\mu\text{l}$, průměr (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacienti s $\geq 75\%$ hodnotami v cílovém rozmezí (50 000 až 400 000/ μl), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -hodnota ^a	<0,001	
Pacienti s krvácením (WHO stupně 1-4) kdykoli v průběhu	106 (79)	56 (93)

6 měsíců, n (%)	0,012	
<i>p</i> -hodnota ^a		
Pacienti s krvácením (WHO stupně 2-4) kdykoli v průběhu 6 měsíců, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,002	
Nutnost záchranné terapie, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,001	
Pacienti s ITP terapií na počátku studie (n)	63	31
Pacienti, kteří se pokusili snížit nebo přerušit původní terapii, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,016	

a Model logistické regrese upravený podle parametrů stratifikace při randomizaci

b 21 z 63 (33 %) pacientů léčených eltrombopagem, kteří na počátku užívali léčivé přípravky k léčbě ITP, postupně přerušili veškerou původní léčbu léčivými přípravky k léčbě ITP.

Při počátečním vyšetření bylo u více než 70 % pacientů s ITP v každé léčebné skupině zaznamenáno nějaké krvácení (WHO stupeň 1-4) a u více než 20 % pacientů to bylo krvácení klinicky významné (WHO stupeň 2-4). Poměr pacientů léčených eltrombopagem s jakýmkoli krvácením (stupeň 1-4) a klinicky významným krvácením (stupeň 2-4) byl snížen z výchozích hodnot o přibližně 50 % ode dne 15 až do konce studie v průběhu 6měsíční periody léčby.

TRA100773B:

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl poměr reagujících pacientů, definovaných jako pacienti s ITP, u kterých se zvýšil počet trombocytů na $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ ve dni 43 z výchozích hodnot, které byly $< 30\,000/\mu\text{l}$; pacienti, kteří předčasně vystoupili ze studie z důvodu počtu trombocytů $> 200\,000/\mu\text{l}$, byli považováni za respondéry a ti, kteří vystoupili ze studie z jakéhokoli jiného důvodu, byli považováni za non-respondéry bez ohledu na počet trombocytů. Celkem 114 již dříve léčených pacientů pro ITP bylo randomizováno v poměru 2:1 do skupiny s eltrombopagem (n=76) a skupiny s placebem (n=38) (tabulka 7).

Tabulka 7 Výsledky účinnosti ze studie TRA100773B

	Eltrombopag n=76	Placebo n=38
Klíčové primární cílové parametry		
Vhodné k analýzám účinnosti, n	73	37
Pacienti s počtem trombocytů $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ po 42 dnech dávkování (v porovnání s výchozími hodnotami $< 30\,000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> - hodnota ^a	<0,001	
Klíčové sekundární cílové parametry		
Pacienti s krvácením ke dni 43, n	51	30
Krvácení (WHO stupeň 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)

p- hodnota^a

0,029

a Model logistické regrese upravený podle parametrů stratifikace při randomizaci

V obou studiích (RAISE a TRAA100773B) byl poměr pacientů odpovídajících na léčbu eltrombopagem oproti placebo podobný bez ohledu na léčivý přípravek použitý k léčbě ITP, přítomnost nebo nepřítomnost splenektomie v anamnéze a výchozí počet trombocytů ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $>15\ 000/\mu\text{l}$) při randomizaci.

Ve studiích RAISE a TRA100773B v podskupině pacientů s ITP s výchozím počtem trombocytů $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ nedosáhl medián počtu trombocytů cílových hladin ($>50\ 000/\mu\text{l}$), ačkoliv v obou studiích 43 % těchto pacientů léčených eltrombopagem po 6 týdnech na léčbu odpovědělo. Navíc ve studii RAISE 42 % pacientů s výchozím počtem trombocytů $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ léčených eltrombopagem na konci 6měsíční léčby na léčbu odpovědělo. Čtyřicet dva až 60 % pacientů léčených eltrombopagem ve studii RAISE dostávalo dávku 75 mg od dne 29 až do ukončení léčby.

Otevřené nekontrolované studie

REPEAT (TRA108057):

V této otevřené studii opakovaných dávek (3 cykly 6týdenní léčby, následované 4 týdny bez léčby) bylo prokázáno, že epizodické užití s mnohočetnými cykly eltrombopagu nevykazuje ztrátu účinku.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag byl podáván 302 pacientům s ITP v této otevřené rozšířené studii; 218 pacientů dokončilo 1 rok léčby, 180 pacientů dokončilo 2 roky léčby, 107 pacientů dokončilo 3 roky léčby, 75 pacientů dokončilo 4 roky léčby, 34 pacientů dokončilo 5 let léčby a 18 pacientů dokončilo 6 let léčby. Medián výchozího počtu trombocytů před začátkem podávání eltrombopagu byl $19\ 000/\mu\text{l}$. Medián počtu trombocytů v letech 1, 2, 3, 4, 5, 6 a 7 byl $85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ a $76\ 000/\mu\text{l}$ (v příslušném pořadí).

TAPER (CETB115J2411):

Jednalo se o jednoramennou studii fáze II zahrnující pacienty s ITP léčené eltrombopagem po selhání první linie léčby kortikosteroidy bez ohledu na dobu od stanovení diagnózy. Do studie bylo zařazeno celkem 105 pacientů, u kterých byla zahájena léčba eltrombopagem v dávce 50 mg jednou denně (25 mg jednou denně pro pacienty původem z východní/jihovýchodní Asie). Dávka eltrombopagu byla během léčebného období upravována na základě individuálního počtu trombocytů s cílem dosáhnout počtu trombocytů $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.

Ze 105 pacientů, kteří byli zařazeni do studie a kteří dostali alespoň jednu dávku eltrombopagu, dokončilo léčbu 69 pacientů (65,7 %) a 36 pacientů (34,3 %) léčbu předčasně ukončilo.

Analýza setrvalé odpovědi na léčbu

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů se setrvalou odpovědí na léčbu až do 12. měsíce. U pacientů, kteří dosáhli počtu trombocytů $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ a udrželi si počet trombocytů kolem $100\ 000/\mu\text{l}$ po dobu 2 měsíců (žádné hodnoty pod $70\ 000/\mu\text{l}$), bylo možné postupné snižování dávky eltrombopagu a ukončení léčby. Pacient si musel udržet počet trombocytů $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, a to bez krvácivých příhod nebo použití záchranné terapie, jednak během období snižování dávky, jednak po ukončení léčby až do 12. měsíce, aby mohl být považován za pacienta, který dosáhl setrvalé odpovědi na léčbu.

Doba trvání postupného vysazování byla individualizována v závislosti na počáteční dávce a odpovědi pacienta. Schéma postupného vysazování doporučovalo snížení dávky o 25 mg každé 2 týdny, pokud byl počet trombocytů stabilní. Poté, co byla denní dávka snížena na 25 mg po dobu 2 týdnů, byla dávka 25 mg podávána pouze každý druhý den po dobu 2 týdnů až do ukončení léčby. U pacientů původem

z východní-/jihovýchodní-Asie se snižování dávky provádělo s menšími poklesy o 12,5 mg každý druhý týden. Pokud došlo k relapsu (definovanému jako počet trombocytů <30 000/μl), byla pacientům nabídnuta nová léčba eltrombopagem ve vhodné počáteční dávce.

Osmdesát devět pacientů (84,8 %) dosáhlo úplné odpovědi (počet trombocytů $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$) (krok 1, tabulka 8) a 65 pacientů (61,9 %) si udrželo úplnou odpověď po dobu alespoň 2 měsíců s počtem trombocytů, který neklesl pod 70 000/μl (krok 2, tabulka 8). U čtyřiceti čtyř pacientů (41,9 %) bylo možné postupně snižovat dávku eltrombopagu až do úplného vysazení při zachování počtu trombocytů $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez krvácivých příhod nebo použití záchranné terapie (krok 3, tabulka 8).

Studie splnila primární cíl tím, že prokázala schopnost eltrombopagu vyvolat setrvalou odpověď na léčbu, bez krvácivých příhod nebo použití záchranné terapie do 12. měsíce u 32 ze 105 zařazených pacientů (30,5 %; $p < 0,0001$; 95% CI: 21,9; 40,2) (krok 4, tabulka 8). Do 24. měsíce si 20 ze 105 zařazených pacientů (19,0 %; 95% CI: 12,0; 27,9) udrželo setrvalou odpověď na léčbu bez krvácivých příhod nebo použití záchranné terapie (krok 5, tabulka 8).

Medián trvání setrvalé odpovědi po ukončení léčby do 12. měsíce byl 33,3 týdnů (min-max: 4-51) a medián trvání setrvalé odpovědi po ukončení léčby do 24. měsíce byl 88,6 týdnů (min-max: 57-107).

Po postupném vysazení a ukončení léčby eltrombopagem došlo u 12 pacientů ke ztrátě odpovědi, 8 z nich znovu zahájilo léčbu eltrombopagem a 7 pacientů opět reagovalo na léčbu.

Během 2letého sledování prodělalo 6 ze 105 pacientů (5,7 %) tromboembolické příhody, z toho 3 pacienti (2,9 %) prodělali hlubokou žilní trombózu, 1 pacient (1,0 %) prodělal povrchovou žilní trombózu, 1 pacient (1,0 %) prodělal trombózu kavernózního sinu, 1 pacient (1,0 %) prodělal cerebrovaskulární příhodu a 1 pacient (1,0 %) prodělal plicní embolii. Ze 6 pacientů se u 4 z nich vyskytly tromboembolické příhody, které byly hlášeny jako příhody 3. nebo vyššího stupně, a u 4 pacientů se vyskytly tromboembolické příhody, které byly hlášeny jako závažné. Nebyly hlášeny žádné fatální případy.

U dvaceti ze 105 pacientů (19,0 %) se během léčby objevilo mírné až závažné krvácení před zahájením snižování dávky. Pět ze 65 pacientů (7,7 %), kteří začali s postupným snižováním dávky, zaznamenalo během snižování dávky mírné až středně závažné krvácivé příhody. Během snižování dávky nedošlo k žádné závažné krvácivé příhodě. U dvou ze 44 pacientů (4,5 %), kteří postupně vysadili a ukončili léčbu eltrombopagem, se po přerušení léčby do 12. měsíce vyskytly mírné až středně závažné krvácivé příhody. Během tohoto období nedošlo k žádné závažné krvácivé příhodě. U žádného z pacientů, kteří vysadili eltrombopag a vstoupili do druhého roku sledování, se nevyskytla během druhého roku krvácivá příhoda. Během 2letého sledování byly hlášeny dvě fatální příhody intrakraniálního krvácení. Obě příhody se vyskytly při léčbě, nikoli v souvislosti se snižováním dávky. Tyto příhody nebyly považovány za související se studijní léčbou.

Celková analýza bezpečnosti je v souladu s dříve hlášenými údaji a vyhodnocení přínosu a rizika pro použití eltrombopagu u pacientů s ITP zůstalo nezměněno.

Tabulka 8 Podíl pacientů se setrvalou odpovědí na léčbu ve 12. měsíci a ve 24. měsíci (úplný soubor analýzy) ve studii TAPER

	Všichni pacienti N=105	Testování hypotéz
--	---------------------------	-------------------

	n (%)	95% CI	p-hodnota	Zamítnutí H0
Krok 1: Pacienti, kteří alespoň jednou dosáhli počtu krevních destiček $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Krok 2: Pacienti, kteří si udrželi stabilní počet trombocytů po dobu 2 měsíců po dosažení $100\ 000/\mu\text{l}$ (žádné hodnoty $<70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
Krok 3: Pacienti, u kterých bylo možné postupně snižovat dávku eltrombopagu až do úplného vysazení, přičemž počet trombocytů byl zachován $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez výskytu krvácivých příhod nebo použití jakékoli záchranné terapie	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
Krok 4: Pacienti se setrvalou odpovědí na léčbu až do 12. měsíce, s počtem trombocytů udržovaným $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez výskytu krvácivých příhod nebo použití jakékoli záchranné terapie	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	$<0,0001^*$	Ano
Krok 5: Pacienti se setrvalou odpovědí na léčbu od 12. do 24. měsíce, udržující počet trombocytů $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ při absenci krvácivých příhod nebo použití jakékoli záchranné terapie	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N: Celkový počet pacientů v léčebné skupině. Toto je jmenovatel pro výpočet procent (%). n: Počet pacientů v odpovídající kategorii.

95% CI pro frekvenční distribuci byl vypočítán pomocí Clopperovy-Pearsonovy exaktní metody. Clopperův-Pearsonův test byl použit pro testování, zda podíl respondentů byl $>15\%$. CI a p-hodnota jsou uvedeny. * Označuje statistickou významnost (jednostrannou) na hladině významnosti 0,05

Výsledky analýzy odpovědi na léčbu podle času od diagnózy ITP

Ad-hoc analýza byla provedena u $n=105$ pacientů podle času od diagnózy ITP, aby se posoudila odpověď na eltrombopag ve čtyřech různých kategoriích ITP podle času od diagnózy (nově diagnostikovaná ITP <3 měsíce, perzistentní ITP 3 až <6 měsíců, perzistentní ITP 6 až ≤ 12 měsíců a chronická ITP >12 měsíců). Celkem 49 % pacientů ($n=51$) mělo ITP diagnózu <3 měsíce, 20 % ($n=21$) 3 až <6 měsíců, 17 % ($n=18$) 6 až ≤ 12 měsíců a 14 % ($n=15$) >12 měsíců.

Do data ukončení sběru údajů (22. října 2021) byli pacienti vystaveni eltrombopagu po medián (Q1-Q3) doby trvání 6,2 měsíce (2,3-12,0 měsíců). Medián (Q1-Q3) počtu trombocytů na počátku studie byl $16\ 000/\mu\text{l}$ (7 800-28 000/ μl).

Odpověď v podobě úpravy počtu trombocytů, definovaná jako počet trombocytů $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ alespoň jednou do 9. týdne bez záchranné terapie, byla dosažena u 84 % (95% CI: 71 % až 93 %) nově diagnostikovaných pacientů s ITP, u 91 % (95% CI: 70 % až 99 %) a 94 % (95% CI: 73 % až 100 %) pacientů s perzistentní ITP (tj. s diagnózou ITP 3 až <6 měsíců resp. 6 až ≤ 12 měsíců) a u 87 % (95% CI: 60 % až 98 %) pacientů s chronickou ITP.

Míra kompletní odpovědi, definovaná jako počet trombocytů $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ alespoň jednou do 9. týdne bez záchranné terapie, byla 75 % (95% CI: 60 % až 86 %) u nově diagnostikovaných pacientů s ITP, 76 % (95% CI: 53 % až 92 %) a 72 % (95% CI: 47 % až 90 %) u pacientů s perzistentní ITP (diagnóza ITP 3 až <6 měsíců resp. 6 až ≤ 12 měsíců) a 87 % (95% CI: 60 % až 98 %) u pacientů s chronickou ITP.

Míra trvalé odpovědi, definovaná jako počet trombocytů $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ pro alespoň 6 z 8 po sobě jdoucích hodnocení bez záchranné terapie během prvních 6 měsíců studie, byla 71 % (95% CI: 56 % až 83 %) u nově diagnostikovaných pacientů s ITP, 81 % (95% CI: 58 % až 95 %) a 72 % (95% CI: 47 % až 90,3 %)

u pacientů s perzistentní ITP (diagnóza ITP 3 až <6 měsíců resp. 6 až ≤12 měsíců) a 80 % (95% CI: 52 % až 96 %) u pacientů s chronickou ITP.

Při hodnocení pomocí škály krvácení dle WHO se podíl nově diagnostikovaných pacientů a pacientů s perzistentní ITP bez krvácení ve 4. týdnu pohyboval od 88 % do 95 % ve srovnání s 37 % až 57 % na počátku studie. U pacientů s chronickou ITP to bylo 93 % ve srovnání se 73 % na počátku studie.

Bezpečnost eltrombopagu byla konzistentní ve všech kategoriích ITP a byla v souladu s jeho známým bezpečnostním profilem.

Klinické studie porovnávající eltrombopag s jinými možnostmi léčby (např. splenektomií) nebyly provedeny. Před zahájením terapie se má zvážit bezpečnost dlouhodobého podávání eltrombopagu.

Pediatrická populace (ve věku od 1 roku do 17 let)

Bezpečnost a účinnost eltrombopagu u pediatrických pacientů byly sledovány ve dvou studiích.

TRA115450 (PETIT2):

Primárním cílovým parametrem byla setrvalá odpověď, definovaná jako poměr pacientů užívajících eltrombopag dosahující počet trombocytů $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ nejméně 6 z 8 týdnů (bez záchranné terapie) mezi týdny 5 až 12 v průběhu dvojitě zaslepené randomizované fáze v porovnání s placebem. Pacientům byla diagnostikována chronická ITP nejméně 1 rok a byli refrakterní nebo měli relaps na nejméně jednu předchozí ITP terapii nebo nebyli schopni pokračovat v jiné ITP terapii ze zdravotních důvodů a měli počet trombocytů $< 30\ 000/\mu\text{l}$. Celkem 92 pacientů bylo rozděleno ve třech věkových kohortách v poměru 2:1 do skupiny s eltrombopagem (n=63) nebo placebem (n=29). Dávka eltrombopagu mohla být upravena individuálně podle počtu trombocytů.

Signifikantně větší poměr pacientů s eltrombopagem (40 %) ve srovnání s pacienty s placebem (3 %) dosáhl primárního cílového parametru (poměr šancí: 18,0 [95% CI: 2,3; 140,9] p <0,001). Výsledek byl podobný ve všech třech věkových kohortách (tabulka 9).

Tabulka 9 Míra setrvalé trombocytární odpovědi podle věkové kohorty u pediatrických pacientů s chronickou ITP

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

Statisticky významně méně pacientů ve skupině s eltrombopagem vyžadovalo záchrannou terapii během randomizované fáze v porovnání s pacienty s placebem (19 % [12/63] vs. 24 % [7/29], p=0,032).

Před zahájením studie 71 % pacientů ve skupině s eltrombopagem a 69 % ve skupině s placebem hlásilo krvácení jakéhokoli stupně (WHO stupeň 1-4). V týdnu 12 se poměr hlášeného krvácení snížil na polovinu u pacientů s eltrombopagem (36 %). Ve skupině s placebem v týdnu 12 hlásilo krvácení 55 % pacientů.

V průběhu otevřené fáze studie měli pacienti povoleno snížit dávku nebo ukončit výchozí terapii ITP a 53 % (8/15) pacientů snížilo dávku (n=1) nebo ukončilo (n=7) výchozí ITP terapii, zejména kortikoidy, bez potřeby záchranné terapie.

TRA108062 (PETIT):

Primárním cílovým parametrem byl poměr pacientů, kteří dosáhli počtu trombocytů $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ nejméně jednou mezi týdnem 1 a 6 randomizované fáze. Pacienti s ITP diagnostikovanou nejméně před 6 měsíci, byli refrakterní nebo došlo k relapsu na nejméně jednu předchozí ITP terapii s počtem trombocytů $< 30\ 000/\mu\text{l}$ (n=67). Během randomizované fáze studie byli pacienti rozděleni ve třech věkových kohortách v poměru 2:1 do skupiny s eltrombopagem (n=45) nebo placebem (n=22). Dávka eltrombopagu mohla být individuálně upravena podle počtu trombocytů.

Signifikantně větší poměr pacientů s eltrombopagem (62 %) ve srovnání s pacienty s placebem (32 %) dosáhl primárního cílového parametru (poměr šancí: 4,3 [95% CI: 1,4; 13,3] p <0,011).

Setrvalá odpověď se objevila v studii PETIT 2 u 50 % iniciálních respondérů v průběhu 20 z 24 týdnů a v průběhu 15 z 24 týdnů v studii PETIT.

Studie zabývající se trombocytopenií spojenou s chronickou hepatitidou C

Účinnost a bezpečnost eltrombopagu v léčbě trombocytopenie u pacientů s infekcí HCV byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Ve studii ENABLE 1 byly jako antivirová léčba použity peginterferon alfa-2a s ribavirinem, ve studii ENABLE 2 byly použity peginterferon alfa-2b s ribavirinem. Pacientům nebyla podávána přímo působící antivirotika. Do obou studií byli zařazeni pacienti s počtem trombocytů $< 75\ 000/\mu\text{l}$ a byli stratifikováni podle počtu trombocytů ($< 50\ 000/\mu\text{l}$ a $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ až $< 75\ 000/\mu\text{l}$), screeningu HCV RNA ($< 800\ 000$ IU/ml a $\geq 800\ 000$ IU/ml) a genotypu HCV (genotyp 2/3 a genotyp 1/4/6).

Charakteristiky onemocnění ve výchozím stavu byly podobné v obou studiích a byly konzistentní s populací HCV pacientů s kompenzovanou cirhózou. Většina pacientů měla HCV genotyp 1 (64 %) a měla přemostující fibrózu/cirhózu. Celkem 31 % pacientů již dříve podstoupilo terapii HCV, především pegylovaným interferonem plus ribavirinem. Medián trombocytů ve výchozím stavu byl $59\ 500/\mu\text{l}$ v obou léčených skupinách: 0,8 % pacientů mělo $< 20\ 000/\mu\text{l}$, 28 % mělo $< 50\ 000/\mu\text{l}$ a 72 % mělo $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ trombocytů.

Studie sestávaly ze dvou fází – fáze před antivirovou léčbou a fáze antivirové léčby. Ve fázi před antivirovou léčbou dostávali pacienti nezaslepený eltrombopag, aby se jejich počet trombocytů zvýšil na $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ ve studii ENABLE 1 a na $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ ve studii ENABLE 2. Medián času potřebného k dosažení cílového počtu trombocytů $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) nebo $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) byl 2 týdny.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla v obou studiích setrvalá virologická odpověď (SVR, sustained virologic response), definovaná jako procento pacientů s nedetekovatelným množstvím HCV RNA 24 týdnů po ukončení plánovaného léčebného období.

V obou HCV studiích dosáhl SVR významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené eltrombopagem (n=201, 21 %) v porovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo (n=65, 13 %) (viz tabulka 10). Zlepšení poměru pacientů, kteří dosáhli SVR, bylo konzistentní napříč všemi podskupinami v

randomizačních ramenech [výchozí počet trombocytů (<50 000 vs. >50 000), virová zátěž (<800 000 IU/ml vs. ≥800 000 IU/ml) a genotyp (2/3 vs. 1/4/6)].

Tabulka 10 Virologická odpověď u HCV pacientů ve studiích ENABLE 1 a ENABLE 2

	Souhrnná data		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pacienti, kteří dosáhli cílového počtu trombocytů a u kterých byla zahájena antivirová terapie ^c	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Celkový počet pacientů, kteří vstoupili do fáze antivirové léčby	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% pacientů dosahujících virologické odpovědi					
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>Hladiny albuminu^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 kombinaci s peginterferonem alfa-2a (180 µg jednou týdně po dobu 48 týdnů u genotypů 1/4/6; 24 týdnů u genotypů 2/3) plus ribavirin (800 až 1 200 mg denně ve dvou rozdělených dávkách podávaných perorálně)
- b Eltrombopag podávaný v kombinaci s peginterferonem alfa -2b (1,5 µg/kg jednou týdně po dobu 48 týdnů u genotypů 1/4/6; 24 týdnů u genotypů 2/3) plus ribavirin (800 až 1 400 mg perorálně ve dvou rozdělených dávkách)
- c Cílový počet trombocytů byl ≥ 90 000/µl v ENABLE 1 a ≥100 000/µl v ENABLE 2. V ENABLE 1 bylo 682 pacientů randomizováno do fáze antivirové terapie; 2 pacienti však odvolali souhlas před zahájením antivirové terapie.
- d *p*- hodnota <0,05 pro eltrombopag versus placebo
- e 64 % pacientů ve studii ENABLE 1 a ENABLE 2 mělo genotyp 1
- f Post-hoc analýzy

Další sekundární zjištění zahrnovala následující; významně méně pacientů léčených eltrombopagem ukončilo předčasně antivirovou terapii v porovnání s pacienty léčenými placebem (45 % vs. 60 %, *p*=<0,0001). Vyšší podíl pacientů léčených eltrombopagem v porovnání s placebem nevyžadoval žádné snížení dávky antivirové terapie (45 % vs. 27 %). Léčba eltrombopagem oddálila a omezila počet případů snížení dávky peginterferonu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií

s eltrombopagem u všech podskupin pediatrické populace se sekundární trombocytopenií (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika

Údaje plazmatických koncentrací eltrombopagu v čase shromážděné u 88 pacientů s ITP ve studiích TRA100773A a TRA100773B byly kombinovány s údaji od 111 zdravých dospělých osob v populační farmakokinetické analýze. Odhady plazmatické AUC_(0-τ) a C_{max} eltrombopagu u pacientů s ITP jsou uvedeny níže (tabulka 11).

Tabulka 11 Geometrický průměr (95% intervaly spolehlivosti) rovnovážného stavu plazmatických farmakokinetických parametrů eltrombopagu u dospělých pacientů s ITP

Dávka eltrombopagu, jednou denně	n	AUC _(0-τ) ^a , μg.h/ml	C _{max} ^a , μg/ml
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0; 14,5)

^a AUC_(0-τ) a C_{max} podle post-hoc hodnocení populační farmakokinetiky.

Údaje o plazmatické koncentraci eltrombopagu v závislosti na čase získané u 590 pacientů s HCV zařazených do studií fáze III TPL103922/ENABLE 1 a TPL108390/ENABLE 2 byly zkombinovány s údaji od pacientů zařazených do studie fáze II TPL102357 a zdravých dospělých subjektů za účelem vytvoření populační farmakokinetické analýzy. Odhady plazmatických hodnot C_{max} a AUC_(0-τ) eltrombopagu u dospělých pacientů s HCV zařazených do studií fáze III jsou pro jednotlivé dávky uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12 Geometrický průměr (95% IS) farmakokinetických parametrů eltrombopagu v ustáleném stavu u pacientů s chronickou HCV

Dávka eltrombopagu (jednou denně)	n	AUC _(0-τ) (μg.h/ml)	C _{max} (μg/ml)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97, 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81, 21,91)

Údaje jsou prezentovány jako geometrický průměr (95% IS).

$AUC_{(0-\tau)}$ a C_{max} vycházejí z populačních farmakokinetických post-hoc odhadů pro nejvyšší dávku u jednotlivého pacienta.

Absorpce a biologická dostupnost

Eltrombopag je vstřebáván s vrcholovou koncentrací objevující se 2 až 6 hodin po perorálním podání. Podání eltrombopagu společně s antacidy nebo dalšími produkty obsahujícími polyvalentní kationty, jako jsou mléčné výrobky a minerální doplňky, významně redukuje expozici eltrombopagu (viz bod 4.2). Ve studii relativní biologické dostupnosti u dospělých vykazoval prášek pro perorální suspenzi o 22 % větší plazmatickou $AUC_{(0-\infty)}$ než léková forma potahované tablety. Absolutní perorální biologická dostupnost eltrombopagu po podání u lidí zatím nebyla stanovena. Na základě exkrece močí a vylučování metabolitů stolicí byla perorální absorpce materiálu souvisejícího s lékem po podání jednotlivé dávky 75 mg roztoku eltrombopagu stanovena na nejméně 52 %.

Distribuce

Eltrombopag je vysoce vázán na lidské plazmatické proteiny (>99,9 %), převážně na albumin. Eltrombopag je substrátem BCRP, ale není substrátem P-glykoproteinu ani AOTP1B1.

Biotransformace

Eltrombopag je primárně metabolizován štěpením, oxidací a konjugací s glukuronovou kyselinou, glutathionem nebo cysteinem. V radioaktivně značené studii u člověka tvořil eltrombopag přibližně 64 % plazmatické radioaktivně značené $AUC_{0-\infty}$. Menšinové metabolity byly vzhledem ke glukuronidaci a oxidaci rovněž detekovány. Studie *in vitro* naznačují, že CYP1A2 a CYP2C8 jsou zodpovědné za oxidativní metabolismus eltrombopagu. Uridindifosfoglukuronyltransferáza UGT1A1 a UGT1A3 jsou zodpovědné za glukuronidaci a bakterie v dolním gastrointestinálním traktu mohou být zodpovědné za řetězec štěpení.

Eliminace

Absorbovaný eltrombopag je významně metabolizován. Hlavní cesta exkrece eltrombopagu je stolicí (59 %), 31 % dávky bylo nalezeno v podobě metabolitů v moči. Nezměněná mateřská látka (eltrombopag) nebyla v moči detekována. Nezměněný eltrombopag je vylučován stolicí v množství odpovídajícím přibližně 20 % dávky. Plazmatický eliminační poločas eltrombopagu je přibližně 21-32 hodin.

Farmakokinetické vztahy

Na základě humánní studie s radioaktivně značeným eltrombopagem hraje v metabolismu eltrombopagu glukuronidace menší roli. Studie lidských jaterních mikrozomů označily UGT1A1 a UGT1A3 jako enzymy zodpovědné za glukuronidaci eltrombopagu. Eltrombopag byl inhibítoem značného počtu UGT enzymů *in vitro*. Klinicky významné lékové interakce zahrnující glukuronidaci se vzhledem k omezenému podílu jednotlivých UGT enzymů v glukuronidaci eltrombopagu nepředpokládají.

Přibližně 21 % dávky eltrombopagu může projít oxidativním metabolismem. Studie na lidských jaterních mikrozomech identifikovaly CYP1A2 a CYP2C8 jako enzymy zodpovědné za oxidaci

eltrombopagu. Na základě údajů *in vitro* a *in vivo* eltrombopag neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP (viz bod 4.5).

In vitro studie prokazují, že eltrombopag je inhibítozem OATP1B1 transportéru a inhibítozem BCRP transportéru a eltrombopag zvyšoval expozici OATP1B1 a BCRP substrátu rosuvastatinu v klinické studii lékové interakce (viz bod 4.5). V klinických studiích s eltrombopagem bylo doporučeno snížení dávky statinů o 50 %.

Eltrombopag vytváří cheláty s polyvalentními kationty, jako je železo, kalcium, magnesium, hliník, selen a zinek (viz body 4.2 a 4.5).

In vitro studie prokázaly, že eltrombopag není substrátem transportního polypeptidu organických aniontů OATP1B1, ale je jeho inhibítozem (hodnota IC_{50} 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]). *In vitro* studie také prokázaly, že eltrombopag je substrát a inhibítozem proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) (hodnota IC_{50} 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika eltrombopagu byla studována po podání eltrombopagu dospělým pacientům s poruchou funkce ledvin. Po podání jednotlivé dávky 50 mg byla $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu o 32 % až 36 % nižší u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 60 % nižší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání se zdravými dobrovolníky. Mezi jednotlivými pacienty s poruchou funkce ledvin a zdravými dobrovolníky byla značná variabilita a významný přesah v expozici. Koncentrace nevázaného (aktivního) eltrombopagu u takto vysoce na proteiny vázaného léčivého přípravku nebyla měřena. Pacienti s poruchou funkce ledvin mají užívat eltrombopag s opatrností a za pečlivého sledování, např. sledováním sérové koncentrace kreatininu a/nebo rozbory moči (viz bod 4.2). Účinnost a bezpečnost eltrombopagu nebyly stanoveny u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin a současně poruchou funkce jater.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika eltrombopagu byla studována po podání eltrombopagu dospělým pacientům s poruchou funkce jater. Po podání jednotlivé dávky 50 mg byla $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu o 41 % vyšší u pacientů s lehkou poruchou funkce jater a o 80 % až 93 % vyšší u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými dobrovolníky. Mezi pacienty s poruchou funkce jater a zdravými dobrovolníky byla značná variabilita a významný přesah v expozici. Koncentrace nevázaného (aktivního) eltrombopagu u takto vysoce na proteiny vázaného léčivého přípravku nebyla měřena.

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku eltrombopagu po opakovaném podávání byl hodnocen s využitím populační farmakokinetické analýzy u 28 zdravých dospělých a 714 pacientů s poruchou funkce jater (673 pacientů s HCV a 41 pacientů s chronickým onemocněním jater jiné etiologie). Z těchto 714 pacientů mělo 642 lehkou poruchu funkce jater, 67 středně těžkou poruchu funkce jater a 2 těžkou poruchu funkce jater. V porovnání se zdravými dobrovolníky měli pacienti s lehkou poruchou funkce jater přibližně o 111% (95% IS: 45 % až 283 %) vyšší plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu a pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater měli přibližně o 183 % (95% IS: 90 % až 459 %) vyšší plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu.

Eltrombopag proto nemá být podáván pacientům s ITP, kteří mají poruchu funkce jater (skóre ≥ 5 dle Childa-Pugha), jestliže nelze předpokládat, že přínos léčby převáží riziko vzniku trombózy portální žíly (viz body 4.2 a 4.4). U pacientů s HCV se léčba eltrombopagem zahajuje dávkou 25 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Rasa

Vliv východoasijské rasy na farmakokinetiku eltrombopagu byl hodnocen za použití populačních farmakokinetických analýz u 111 zdravých dospělých (z toho 31 Východoasijsci) a 88 pacientů s ITP (z toho 18 Východoasijsci). Na základě hodnocení z populačních farmakokinetických analýz měli pacienti z východní Asie s ITP přibližně o 49 % vyšší plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v porovnání s pacienty mimo východní Asii, což byli převážně běloši (viz bod 4.2).

Vliv východo- a jihovýchodoasijského původu na farmakokinetiku eltrombopagu byl hodnocen s využitím populační farmakokinetické analýzy u 635 pacientů s HCV (145 z východní Asie a 69 z jihovýchodní Asie). Podle odhadů z populačních farmakokinetických analýz mají východo- a jihovýchodoasijské pacienti přibližně o 55 % vyšší plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v porovnání s pacienty jiných ras, kteří byli především běloši (viz bod 4.2).

Pohlaví

Vliv pohlaví na farmakokinetiku eltrombopagu byl hodnocen v populační farmakokinetické analýze u 111 zdravých dospělých (14 žen) a 88 pacientů s ITP (57 žen). Na základě hodnocení těchto analýz měly pacientky (ženy) s ITP přibližně o 23 % vyšší plazmatické $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v porovnání s pacienty (muži), bez úpravy rozdílů tělesné hmotnosti.

Vliv pohlaví na farmakokinetiku eltrombopagu byl hodnocen s využitím populační farmakokinetické analýzy u 635 pacientů s HCV (260 žen). Podle odhadů vycházejících z modelu mají ženy s HCV přibližně o 41 % vyšší plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v porovnání s muži.

Věk

Vliv věku na farmakokinetiku eltrombopagu byl hodnocen s využitím populační farmakokinetické analýzy u 28 zdravých dobrovolníků, 673 pacientů s HCV a 41 pacientů s chronickým onemocněním jater jiné etiologie ve věkovém rozmezí od 19 do 74 let. O použití eltrombopagu u pacientů ≥ 75 let nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Podle odhadů vycházejících z modelu mají starší pacienti (≥ 65 let) přibližně o 41 % vyšší plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v porovnání s mladšími pacienty (viz bod 4.2).

Pediatriká populace (ve věku od 1 roku do 17 let)

Farmakokinetika eltrombopagu byla hodnocena ve dvou studiích TRA108062/PETIT a TRA115450/PETIT2 u 168 pediatrických pacientů s ITP, kteří dostávali eltrombopag jednou denně. Po perorálním podání se plazmatická clearance eltrombopagu (CL/F) zvyšovala s rostoucí tělesnou hmotností. Odhaduje se, že vliv rasy a pohlaví na plazmatický eltrombopag (CL/F) byl srovnatelný u pediatrických a dospělých pacientů. Východo- a jihovýchodoasijské pediatriční pacienti s ITP měli přibližně o 43 % vyšší plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ v porovnání s pacienty, kteří nebyli asijského

původu. Pediatričtí pacienti s ITP ženského pohlaví měli přibližně o 25 % vyšší plazmatickou hodnotu $AUC_{(0-\infty)}$ eltrombopagu v porovnání s pacienty mužského pohlaví.

Farmakokinetické parametry eltrombopagu u pediatrických pacientů s ITP jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13 Geometrický průměr (95% CI) ustálený stav plazmatického eltrombopagu farmakokinetické parametry u pediatrických pacientů s ITP (dávkování: 50 mg jednou denně)

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

Data prezentována jako geometrický průměr (95% CI) $AUC_{(0-\tau)}$ a C_{max} založená na populačních PK post-hoc odhadech

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologická bezpečnost a toxicita opakované dávky

Vzhledem k unikátní specificitě TPO receptoru nestimuluje eltrombopag produkci trombocytů u myši, potkanů ani u psů. Proto údaje od těchto zvířat nemodelují plně možné nežádoucí účinky ve vztahu k farmakologii eltrombopagu u lidí, včetně studií reprodukce a kancerogenity.

Katarakta ve vztahu k léčbě byla zaznamenána u hlodavců a byla závislá na dávce a na čase. Při ≥ 6 násobku klinické expozice u dospělých pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 3násobku klinické expozice u dospělých pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC, byla u myši pozorována katarakta po 6 týdnech a u potkanů po 28 týdnech podávání. Při ≥ 4 násobku klinické expozice u pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 2násobku klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC, byla katarakta pozorována u myši po 13 týdnech a u potkanů po 39 týdnech podávání. Při netolerovaných dávkách u kojených mláďat potkanů ve věku 4-32 dní (věk přibližně srovnatelný s dítětem do 2 let) se objevily počínající oční zákaly (histologie nebyla provedena) při 9násobku maximální lidské expozice v dávce 75 mg/den u pediatrických ITP pacientů podle AUC. Nicméně výskyt katarakty nebyl pozorován při podávání eltrombopagu mladým potkanům v tolerované dávce odpovídající 5násobku dávky podávané v pediatrických studiích podle AUC. Katarakta nebyla pozorována u dospělých psů po 52 týdnech podávání při 2násobku klinické expozice u dospělých nebo pediatrických pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a ekvivalentní klinické expozici u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC.

Ve studiích trvajících až 14 dní byla u myši a potkanů při expozicích, které byly obecně spojovány s morbiditou a mortalitou, pozorována renální tubulární toxicita. Tubulární toxicita byla rovněž pozorována při 2leté studii kancerogenity u myši při perorálních dávkách 25, 75 a 150 mg/kg/den. Účinky byly méně závažné při nižších dávkách a byly charakterizovány spektrem regenerativních

změn. Expozice nejnižší dávce odpovídala 1,2 nebo 0,8násobku klinické expozice u dospělých nebo pediatrických pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 0,6násobku klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC. Renální nežádoucí účinky nebyly pozorovány u potkanů po 28 týdnech expozice odpovídající 4násobku ani u psů po 52 týdnech expozice odpovídající 2násobku klinické expozice u dospělých pacientů s ITP a 3násobku a 2násobku lidské klinické expozice u pediatrických pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 2násobku a dávce ekvivalentní klinické expozici u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC.

Hepatocytární degenerace a/nebo nekróza, často doprovázená zvýšením sérových hladin jaterních enzymů, byla pozorována u myši, potkanů a psů při dávkách, které byly spojeny s morbiditou a mortalitou nebo byly špatně tolerovány. Nebyly pozorovány žádné jaterní nežádoucí účinky při chronickém podávání u potkanů (28 týdnů) při expozici odpovídající 4násobku a u psů (52 týdnů) při expozici odpovídající 2násobku klinické expozice u dospělých ITP pacientů a 3násobku a 2násobku lidské klinické expozice u pediatrických pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 2násobku nebo dávce ekvivalentní klinické expozici u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC.

Při špatně tolerovaných dávkách u potkanů a psů (>10násobek nebo 7násobek klinické expozice u dospělých nebo pediatrických pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a >4násobek klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC) byl v krátkodobých studiích pozorován pokles počtu retikulocytů a regenerativní erytroidální hyperplázie kostní dřeně (ta pouze u potkanů). Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky na množství erytrocytů nebo počet retikulocytů po podávání maximálních tolerovaných dávek až do 28 týdnů u potkanů, 52 týdnů u psů a 2 let u myši nebo potkanů. Tyto maximální tolerované dávky odpovídaly 2 až 4násobkům klinické expozice u dospělých nebo pediatrických pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a ≤ 2násobku klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC.

Endostální hyperostóza byla pozorována v 28týdenní studii toxicity u potkanů při netolerovaných dávkách 60 mg/kg/den (6násobek nebo 4násobek klinické expozice u dospělých nebo pediatrických pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 3násobek klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC). Nebyly pozorovány žádné kostní změny u myši ani potkanů po celoživotní expozici (2 roky) při 4násobku nebo 2násobku klinické expozice u dospělých nebo pediatrických pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 2násobku klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC.

Kancerogenita a mutagenita

Eltrombopag nebyl kancerogenní u myši při dávkách až do 75 mg/kg/den ani u potkanů při dávkách až 40 mg/kg/den (až 4násobek nebo 2násobek klinické expozice u dospělých nebo pediatrických pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 2násobek klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC). Ve studii bakteriálních mutací ani ve dvou *in vivo* studiích u potkanů (mikronukleus a nepravidelná syntéza DNA, 10násobek nebo 8násobek klinické expozice u dospělých nebo pediatrických pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 7násobek klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle C_{max}) nebyl eltrombopag mutagenní ani klastogenní. V *in vitro* studii myších lymfomů byl eltrombopag hraničně pozitivní (< 3násobné zvýšení ve frekvenci mutací). Tyto *in vitro* a *in vivo* nálezy naznačují, že eltrombopag nezakládá genotoxické riziko pro člověka.

Reprodukční toxicita

Eltrombopag neovlivňoval fertilitu samic, časný vývoj embrya ani embryofetální vývoj u potkanů při dávkách až do 20 mg/kg/den (2násobek klinické expozice u dospělých nebo dospívajících (ve věku 12-17 let) pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a dávce ekvivalentní klinické expozici u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC). Rovněž nebyl prokázán žádný účinek na embryofetální vývoj u králíků při dávkách až do 150 mg/kg/den, nejvyšších testovaných dávkách (0,3 až 0,5násobek klinické expozice u pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 3násobek klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC). Nicméně při maternální toxické dávce 60 mg/kg/den (6násobek klinické expozice u pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 3násobek klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC) bylo u potkanů podávání eltrombopagu spojeno s embryonální letalitou (zvýšení pre- a postimplantačních ztrát), se snížením fetální tělesné hmotnosti a hmotnosti gravidního uteru ve studii fertility samic a s nízkou incidencí cervikálních žeber a redukcí fetální tělesné hmotnosti ve studii embryofetálního vývoje. Eltrombopag má být podáván během těhotenství pouze, pokud očekávaný přínos převyšuje potenciální riziko pro plod (viz bod 4.6). Eltrombopag neovlivňoval samčí fertilitu u potkanů při dávkách až 40 mg/kg/den, nejvyšší testované dávky (3násobek klinické expozice u pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 2násobek klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC). Ve studii pre- a postnatálního vývoje u potkanů nebyly žádné nežádoucí účinky na březost, vrh a laktaci u F₀ potkaních samic při mateřských netoxických dávkách (10 a 20 mg/kg/den) a žádné účinky na růst, vývoj, neurobehaviorální a reprodukční funkce mláďat (F₁). Eltrombopag byl detekován v plazmě všech F₁ potkaních mláďat po celých 22 hodin testovací periody po podání léčivého přípravku F₀ matkám, což naznačuje, že potkaní mláďata byla exponována eltrombopagu pravděpodobně prostřednictvím sání.

Fototoxicita

In vitro studie s eltrombopagem naznačují potenciální riziko fototoxicity, nicméně u hlodavců nebyly zaznamenány žádné příznaky kožní fototoxicity (10násobek nebo 7násobek klinické expozice u dospělých nebo pediatrických pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 5násobek klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC) ani okulární fototoxicity (\geq 4násobek klinické expozice u dospělých nebo pediatrických pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 3násobek klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC). Mimoto, studie klinické farmakologie u 36 osob neprokázala, že by se citlivost na světlo zvětšovala po podání 75 mg eltrombopagu. Toto bylo měřeno indexem zpožděné fototoxicity. Nicméně riziko možného vzniku fotoalergické odpovědi nelze vyloučit, protože nebyly provedeny specifické preklinické studie.

Studie na juvenilních zvířatech

U netolerovaných dávek u kojených mláďat potkanů byly pozorovány oční zákaly. Při tolerovaných dávkách oční zákaly pozorovány nebyly (viz bod Farmakologická bezpečnost a toxicita opakované dávky). Závěrem, s přihlédnutím k expozičnímu rozpětí založenému na AUC nelze u pediatrických pacientů vyloučit riziko vzniku katarakty související s eltrombopagem. Ze studií prováděných na mláďatech potkanů nevyplývají žádné nálezy, které by svědčily o vyšším riziku podávání eltrombopagu v pediatrické populaci s ITP v porovnání s populací dospělých pacientů s ITP.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mannitol (E 421)

Povidon (E 1201)

Mikrokrytalická celulóza (E 460(i))

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva tablety:

12,5 mg:

Hypromelóza (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (E 1521)

25 mg:

Hypromelóza (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (E 1521)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

50 mg:

Hypromelóza (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (E 1521)

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Žlutý oxid železitý (E 172)

75 mg:

Hypromelóza (E 464)

Červený oxid železitý (E 172)

Makrogol (E 1521)

Oxid titaničitý (E 171)

Černý oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC//Al blistry v krabičce obsahující 14 nebo 28 potahovaných tablet a vícečetné balení obsahující 84 (3 balení po 28 tabletách) potahovaných tablet.

OPA/Al/PVC-Al jednodávkové blistry obsahující 14 × 1 nebo 28 × 1 potahovaná tableta a vícečetné balení obsahující 84 × 1 tableta (3 balení po 28 × 1 potahovaná tableta).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vivanta Generics s.r.o
Třtinová 260/1, Čakovice
196 00 Praha 9
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Eltrombopag Vivanta 12,5 mg potahované tablety: 16/057/23-C

Eltrombopag Vivanta 25 mg potahované tablety: 16/058/23-C

Eltrombopag Vivanta 50 mg potahované tablety: 16/059/23-C

Eltrombopag Vivanta 75 mg potahované tablety: 16/060/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 7. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 4. 2026