

Vodič za bezbednu primenu leka REVOLADE® (eltrombopag) u hroničnoj imunskoj trombocitopenijskoj purpuri (ITP)

Važne bezbednosne informacije namenjene zdravstvenim radnicima u vezi praćenja i lečenja pacijenata kojima je propisan eltrombopag.

Lek eltrombopag je indikovano za terapiju hronične imunske (idiopatske) trombocitopenijske purpore (ITP) kod pacijenata uzrasta 1 godine i starijih koji su refrakterni na lečenje drugim lekovima (npr. kortikosteroidi, imunoglobulini)

Ovaj vodič je deo programa upravljanja rizikom za lek eltrombopag i zasniva se na odobrenom Sažetku karakteristika leka.

UVOD

NEŽELJENI DOGAĐAJI OD POSEBNOG INTERESA:

- 1. Hepatotoksičnost
- 2. Tromboza/tromboembolijske komplikacije
- 3. Formiranje retikulina u koštanoj srži i rizik za nastanak fibroze kostne srži
- 4. Hematološki maligniteti
- 5. Post-terapijska trombocitopenija

OSTALE INFORMACIJE ZA RAZMATRANJE

SAŽETAK

- Osnovni elementi bezbedne primene

Eltrombopag za lečenje pacijenata sa hroničnom idiopatskom trombocitopenijskom purpurom (ITP)¹

Lek eltrombopag je indikovano za lečenje hronične imunske (idiopatske) trombocitopenijske purpure (ITP) kod pacijenata uzrasta 1 godine i starijih koji su refrakterni na druge lekove (npr. kortikosteroidi, imunoglobulini) trombopoetinskog (TPO) receptora namenjene oralnoj primeni, koji održavaju broj trombocita na nivou hemostaze stimulišući diferencijaciju i proliferaciju ćelija megakariocitne loze.^{1,2} Cilj terapije eltrombopagom nije normalizacija broja trombocita već održavanje broja trombocita na nivou iznad rizika za nastanak hemoragija ($\geq 50\ 000$ /mikrolitru).¹

Rezultati pokazuju da se u odnosu na placebo eltrombopag uopšteno dobro podnosi kod pacijenata sa hroničnom ITP.²⁻⁶ Ovde ćemo usmeriti pažnju na neka važna bezbednosna pitanja koja su utvrđena tokom programa kliničkog ispitivanja i pružićemo smernice dobre prakse u pristupu ovim pitanjima.

1. HEPATOTOKSIČNOST¹

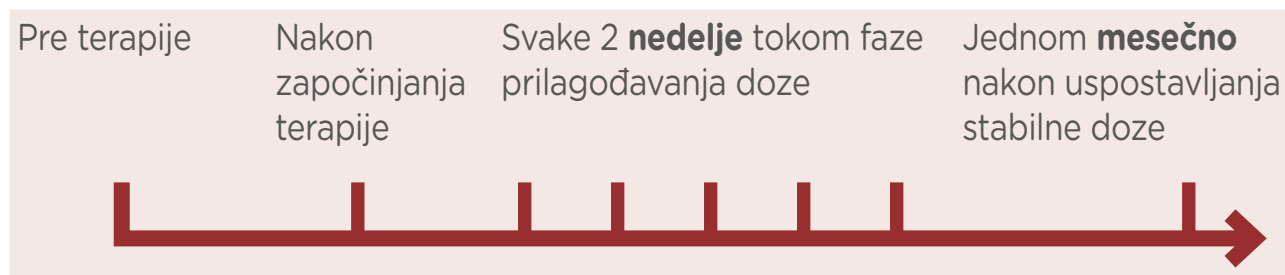
Kliničke studije pokazuju da eltrombopag može prouzrokovati promene hepatobilijarne funkcije koja se ogleda u povećanju vrednosti laboratorijskih parametara funkcije jetre. Pacijente bi trebalo edukovati o tome da potencijalno primena eltrombopaga može poremetiti normalnu funkciju jetre i dovesti do teške hepatotoksičnosti (koja može biti životno ugrožavajuća), kao i o važnosti laboratorijskog praćenja serumske alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i bilirubina. Takođe im treba saopštiti da kada se ovi patološki hepatobilijarni nalazi pojave, oni su obično blagog stepena ispoljavanja (stepen 1-2), reverzibilni su i ne ostavljaju kliničke posledice. Eltrombopag ne treba primenjivati kod pacijenata sa ITP sa oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor ≥ 5) osim ako očekivana korist ne prevazilazi utvrđeni rizik za nastanak tromboze vene porte, u kom slučaju početna doza eltrombopaga mora biti 25 mg jednom dnevno. Nakon započinjanja terapije kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre treba pre povećanja doze sačekati 3 nedelje.

Incidencija ispoljavanja hepatotoksičnosti kod primene eltrombopaga

Učestalost povećanja vrednosti ALT, AST i bilirubina je klasifikovana kao „česta“ kod primene eltrombopaga u celokupnom kliničkom razvojnom programu, i javlja se kod najmanje 1% ali ne kod više od 10% pacijenata.¹

Najveći broj hepatobilijarnih patoloških laboratorijskih nalaza je blag prema načinu svog ispoljavanja, reverzibilan i bez udruženih simptoma koji ukazuju na oštećenje funkcije jetre.

Pacijentu koji prima eltrombopag neophodno je redovno praćenje serumskih parametara funkcije jetre¹



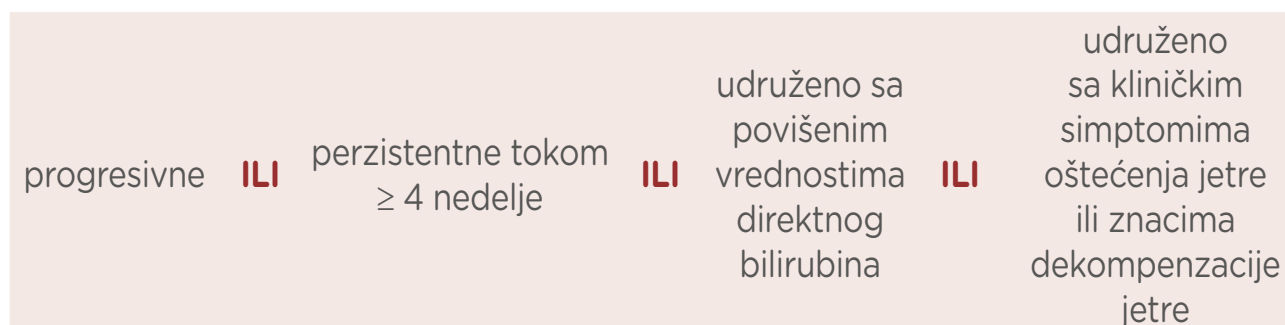
Meriti serumski ALT, AST i bilirubin

Ako se otkriju patološke vrednosti, ponoviti ispitivanje kroz **3 do 5 dana**.

Ako se patološki nalazi potvrde, kontrolisati laboratorijskim testovima funkciju jetre dok se patološki nalazi ne razreše, stabilizuju ili vrate na početne vrednosti.

Kada treba obustaviti terapiju eltrombopagom?

Učestalost povećanja vrednosti ALT, AST i bilirubina je kod primene eltrombopaga klasifikovana kao „česta“. Prekinite primenu eltrombopaga, ukoliko nivo ALT poraste ($\geq 3x$ od gornje granice normalnih vrednosti (ULN) kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre ili $\geq 3x$ od početnih vrednosti ili $>5x$ (ULN) gornje granice normalnih vrednosti, koji god da je niži, kod pacijenata koji su pre započinjanja terapije imali povišene vrednosti transaminaza):



Da li eltrombopag može biti primenjen kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre?

Eltrombopag ne treba primenjivati kod pacijenata sa ITP i oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor ≥ 5), osim kada očekivana korist od primene prevazilazi utvrđeni rizik za nastanak tromboze vene porte, u tom slučaju početna doza mora biti 25 mg jedanput dnevno. Nakon započinjanja terapije eltrombopagom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre treba sačekati 3 nedelje pre povećanja doze.

2. TROMBOZA/TROMBOEMBOLIJSKE KOMPLIKACIJE

Tromboembolijski događaji se mogu pojaviti kod pacijenata sa ITP¹; oko 5% pacijenata sa hroničnom ITP prijavljuje ispoljavanje tromboembolijskih događaja.⁷ Stoga, postoji bojazan od pojave tromboze ili tromboembolijskih komplikacija kod ovih pacijenata kao posledica preteranog povećanja broja trombocita.¹ Usled toga, eltrombopag treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa prepoznatim faktorima rizika za tromboembolije, a te pacijente treba upoznati sa potencijalnim mogućim rizicima koji su udruženi sa terapijom eltrombopagom.

Nije primećena povezanost između tromboembolijskih događaja i povećanog broja trombocita.⁵ Utvrđeno je povećanje rizika za nastanak tromboembolijskih događaja kod trombocitopenijskih pacijenata (broj trombocita <50 000/mikrolitru) sa hroničnim oboljenjem jetre, a bez prateće ITP.¹ Eltrombopag ne treba primenjivati kod pacijenata sa ITP i oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor ≥5) osim ako očekivana korist ne prevazilazi utvrđeni rizik za nastanak tromboze vene porte.¹ Ako se smatra da je primena eltrombopaga neophodna kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, početna doza eltrombopaga mora biti 25 mg jednom dnevno.¹ Nakon započinjanja terapije eltrombopagom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre treba pre povećanja doze sačekati 3 nedelje.

Koji faktori rizika su odgovorni za nastanak tromboembolija?

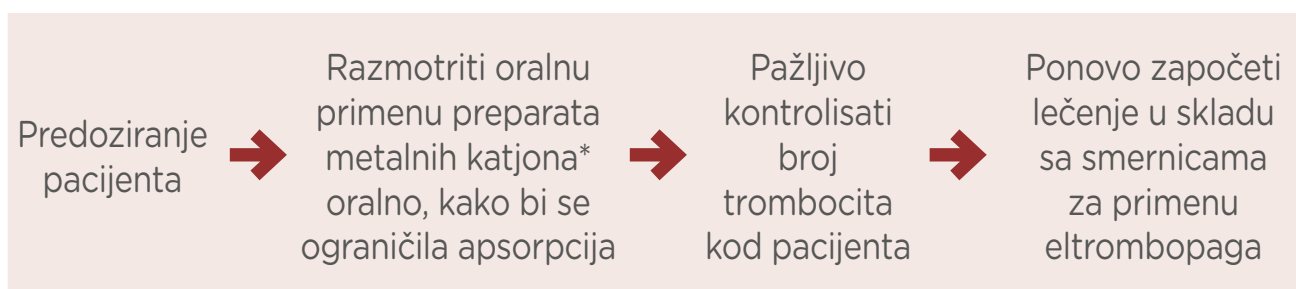
Faktori rizika za nastanak tromboembolija obuhvataju, mada nisu ograničeni na, nasledne (npr. faktor V Leiden) ili stečene faktore rizika (npr. deficijencija AT III, antifosfolipidni sindrom), starije životno doba, pacijenti sa produženom imobilizacijom, maligniteti, kontraceptivna i hormonska supstitucionna terapija, operacija/trauma, gojaznost i pušenje.¹

Utvrđeno je da je rizik za nastanak tromboembolijskih događaja povećan kod pacijenata sa trombocitopenijom (broj trombocita <50 000/mikrolitru) koji boluju od hroničnog oboljenja jetre, a bez prateće ITP, koji su lečeni sa 75 mg eltrombopaga jednom dnevno tokom 2 nedelje u toku priprema za invazivnu proceduru. Nisu utvrđeni posebni faktori rizika kod pojedinaca koji su imali tromboembolijske događaje uz izuzetak kada je broj trombocita ≥200 000/mikrolitru.¹ Lekari koji razmatraju propisivanje eltrombopaga pacijentima sa ovim faktorima rizika treba da procene relativni rizik u odnosu na korist koju terapija pruža.

Kako rizik za nastanak tromboze/tromboembolijskih komplikacija može biti sveden na minimum?

Kako bi se rizik za nastanak tromboze/tromboembolijskih komplikacija sveo na minimum, treba kontrolisati broj trombocita jednom nedeljno dok se ne postigne stabilan broj.¹ Nakon toga kontrole treba nastaviti na mesečnom nivou. Doza eltrombopaga treba da bude smanjena ako broj trombocita raste iznad 150 000/mikrolitru, a terapija treba da bude obustavljena ako broj trombocita naraste preko 250 000/mikrolitru.¹ Neophodno je proceniti odnos rizika i koristi kod pacijenata sa rizikom za nastanak tromboembolijskih događaja bilo koje etiologije.¹

Predoziranje eltrombopagom može preterano povećati broj trombocita i time povećati rizik za nastanak tromboze/tromboembolijskih komplikacija. U slučaju predoziranja pratiti korake naznačene u daljem tekstu:¹



*Preparati koji sadrže katjone metala, kao što su kalcijum, magnezijum ili aluminijum, koji grade helate sa eltrombopagom kako bi se smanjila apsorpcija.

3. FORMIRANJE RETIKULINA U KOŠTANOJ SRŽI I RIZIK OD FIBROZE KOŠTANE SRŽI

Eltrombopag može, kao i ostali agonisti TPO-receptora, da poveća rizik za razvoj retikulinskih vlakana u koštanoj srži usled hronične stimulacije megakariocita.¹ Interpretacija uticaja agonista TPO-receptora na promenu stvaranja retikulina je komplikovana s obzirom da pacijenti sa ITP imaju povećan rizik za nastanak retikulina i pre početka terapije. Retrospektivno ispitivanje uzoraka koštane srži kod 40 pacijenata sa ITP je utvrdilo da je kod 67% pacijenata prisutno formiranje retikulina gradusa 1-2.⁸

Tokom celokupnog ITP programa kliničkog ispitivanja, ni jedan pacijent koji je primao eltrombopag nije pokazao klinički značajne patološke promene koštane srži ili disfunkciju koštane srži. Terapija eltrombopagom je obustavljena kod jednog pacijenta usled formiranja retikulina u koštanoj srži.¹

Završena otvorena, bezbednosna studija faze IV bila je dizajnirana da utvrdi početne nivoe prisustva vlakana u koštanoj srži kod prethodno lečenih odraslih pacijenata sa hroničnom ITP, kao i da oceni dugoročni efekat eltrombopaga na formiranje retikulina u koštanoj srži i/ili kolagenih vlakana kod ispitanika koji su uzeli bar jednu dozu eltrombopaga i koji su imali interval od najmanje 6 meseci između datuma postavljanja dijagnoze ITP i datuma prve biopsije koštane srži. Na osnovu rezultata za 159 ispitanika, 94% ispitanika je imalo MF-0, a 6% je imalo MF-1 na početku. Kolagen nije zapažen prilikom prve biopsije.

Biopsije su tokom trajanja terapije prikupljene od 127 ispitanika nakon jedne godine i 93 ispitanika nakon dve godine trajanja terapije. Nakon 1 i nakon 2 godine terapije eltrombopagom, retikulin je bio ili odsutan ili blago povećan (kod 96% pacijenata nakon 1 godine, i 100% pacijenata nakon 2 godine). Kod osam ispitanika (5%) je primećeno da imaju ili \geq MF-2 i/ili prisustvo kolagena tokom terapije eltrombopagom. Nije bilo dokaza za klinički nalaz tipičan za mijelofibrozu ili drugih klinički relevantnih patoloških nalaza u koštanoj srži kod ispitanika koji su lečeni eltrombopagom. Ni jedan od ispitanika sa nalazom retikulina ili kolagena nije pokazao kliničke znake ili simptome koji bi ukazali na disfunkciju koštane srži. Ovi podaci ukazuju da za većinu ispitanika sa hroničnom ITP, lečenje eltrombopagom nije udruženo sa klinički značajnim povećanjem retikulina ili kolagena u koštanoj srži.⁹

Iz završene analize podataka o koštanoj srži kod pacijenata (n=302) lečenih eltrombopagom u otvorenoj EXTEND studiji, dugoročno lečenje eltrombopagom sa medijanom trajanja terapije od 2,37 godina nije bilo udruženo sa povećanim formiranjem retikulinskih ili kolagenih vlakana u koštanoj srži.⁵

Pacijentima koji primaju eltrombopag je neophodna redovna kontrola krvne slike:¹



Ako se zapaze nezrele ili displastične ćelije, treba ispitati razmaz periferne krvi. Ako se kod pacijenta razviju nove ili pogoršaju patološke promene u morfologiji ili citopenija(e), obustaviti terapiju i razmotriti biopsiju koštane srži, koja će obuhvatiti i bojenje na fibrozne promene.

4. HEMATOLOŠKI MALIGNITETI

Agonisti TPO-receptora su faktori rasta koji dovode do ekspanzije progenitorskih trombopoetskih ćelija, diferencijacije i proizvodnje trombocita. TPO-receptor se predominantno eksprimira na površini ćelija mijeloidnih loza i postoji bojazan da agonisti TPO-receptora mogu stimulisati progresiju postojećih hematopoetskih maligniteta, kakav je mijelodisplastični sindrom (MDS).¹

Studije su pokazale da pacijenti sa autoimunim poremećajima, uključujući i ITP, imaju značajno povećan rizik za razvoj hematoloških maligniteta, nezavisno od terapije.¹⁰

U kliničkim studijama sa agonistima TPO-receptora kod pacijenata sa MDS su bili zapaženi slučajevi sa prolaznim povećanjem broja blastnih ćelija, a bili su prijavljeni i slučajevi progresije MDS do akutne mijeloidne leukemije. Pacijenti, stoga, treba da budu informisani da postoji bojazan da agonisti TPO-receptora mogu stimulisati progresiju postojećih hematoloških maligniteta, kakav je MDS.

Kod svih pacijenata, a posebno kod starijih, dijagnoza ITP treba da bude potvrđena isključivanjem ostalih kliničkih stanja koja mogu biti praćena trombocitopenijom. Dijagnoza MDS se mora izričito isključiti.

Lekari bi trebalo da razmotre sprovođenje postupka aspiracije i biopsije koštane srži tokom trajanja bolesti i terapije, posebno kod pacijenata preko 60 godina starosti i kod onih sa stalnim simptomima ili neuobičajenim znacima kao što su povećanje broja perifernih blastnih ćelija.¹

Eltrombopag ne treba koristiti izvan odobrenih indikacija osim u okviru kliničkih ispitivanja.

5. TROMBOCITOPENIJA NAKON PREKIDA LEČENJA¹

Broj trombocita se vraća na početne vrednosti tokom 2 nedelje od prekida lečenja eltrombopagom kod većine pacijenata, što može povećati rizik za nastanak krvarenja. U tri kontrolisana klinička ispitivanja, prolazno smanjenje broja trombocita do nivoa nižeg nego što je bio početni je zapaženo nakon prekidanja terapije kod 8% u eltrombopag i 8% u placebo grupi.

Rizik za nastanak trombocitopenije nakon prekida lečenja je povećan ako je lečenje eltrombopagom prekinuto u prisustvu antikoagulanasa ili antitrombocitnih lekova. Preporučuje se da se u slučaju prekida terapije eltrombopagom, ponovno lečenje ITP započne prema važećim terapijskim smernicama. Dodatne terapijske mere mogu uključiti i prekid antikoagulantne i/ili antiagregacione terapije, poništavanje efekta antikoagulanasa ili davanje trombocita.

Pacijente treba informisati o riziku za nastanak krvarenja, a nakon prekida primene eltrombopaga broj trombocita treba pratiti jednom nedeljno tokom 4 nedelje.

Molimo da dodatne bezbednosne informacije potražite u Sažetku karakteristika leka.

Ostale informacije za razmatranje

Da li je za posebne populacije potrebno prilagođavanje doze?¹

U populaciji pedijatrijskih pacijenata starosti od 1 do 5 godina, preporučena početna doza je 25 mg jednom dnevno. Kod populacije pedijatrijskih pacijenata starosti od 6 do 17 godina, preporučena startna doza je 50 mg dnevno.

U farmakokinetičkim ispitivanjima se pokazalo da je izloženost eltrombopagu u plazmi 87% viša kod pacijenata istočno-azijskog porekla (kao što su Japanci, Kinezi, Tajvanci, Koreanci i Tajlandani) u poređenju sa pacijentima koji nisu istočno-azijskog porekla (predominantno pripadnici bele rase). Stoga kod ovih pacijenata treba razmotriti nižu početnu dozu, od 25 mg jedanput dnevno, bez obzira na starosnu dob. Pacijente istočnoazijskog porekla treba pažljivo pratiti, a dozu eltrombopaga povećavati za 25 mg do maksimalne doze od 75 mg u slučaju da broj trombocita ostane ispod 50 000/mikrolitru bar dve nedelje posle terapije.

Eltrombopag ne treba primenjivati kod pacijenata sa ITP i oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor ≥ 5) osim ukoliko očekivana korist ne prevazilazi utvrđeni rizik za nastanak tromboze portne vene, u kom slučaju početna doza eltrombopaga mora biti 25 mg jedanput dnevno. Nakon započinjanja terapije eltrombopagom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, treba sačekati 3 nedelje pre povećanja doze.

Koji pacijenti nisu odgovarajući za primenu eltrombopaga?¹

Eltrombopag se ne preporučuje za primenu kod dece mlađe od godinu dana. Pacijenti sa preosetljivošću na eltrombopag ili bilo koji sastojak ne smeju uzimati eltrombopag. Eltrombopag se takođe ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju. Nije poznato da li se aktivna supstanca ili metaboliti eltrombopaga izlučuju putem majčinog mleka, pa zato i rizik za odojče ne može biti isključen. Mora sa doneti odluka da li da se prekine dojenje ili da se ne primenjuje terapija eltrombopagom, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist od terapije eltrombopagom za ženu.

Dijagnoza ITP kod odraslih i starijih pacijenata mora biti potvrđena isključivanjem svih kliničkih entiteta sa trombocitopenijom. Lekar treba da razmotri aspiraciju koštane srži i biopsiju tokom trajanja bolesti i terapije, posebno kod pacijenata starijih od 60 godina, kao i kod onih koji imaju stalne simptome ili patološke znake kao što je povećanje broja perifernih blastnih ćelija .

Eltrombopag ne treba koristiti u terapiji stanja koja su izvan populacije pacijenata za koje je lek indikovano, uključujući i pacijente sa MDS. Profil korist-rizik za primenu eltrombopaga u lečenju trombocitopenija izvan odobrenih indikacija nije do sada ustanovljen.

Da li je eltrombopag udružen sa bilo kakvom značajnom interakcijom sa hranom i drugim lekovima?

Eltrombopag treba koristiti najmanje dva sata pre ili četiri sata nakon bilo kakvog leka koji pripada grupi antacida, zatim posle mlečnih proizvoda ili mineralnih suplemenata koji sadrže polivalentne katjone, kako bi se izbeglo smanjenje apsorpcije eltrombopaga usled procesa helacije.¹ Eltrombopag se može uzimati sa hranom koja sadrži malo (<50 mg) ili, što je poželjnije, nema kalcijuma, kakvo je voće, nemasna govedina ili šunka i neobogaćeno sojino mleko.¹¹ Pokazalo se da hrana sa umerenim ili visokim nivoom kalcijuma smanjuje izloženost eltrombopagu.¹ Kod pacijenata kojima je neophodna primena antacida, možete razmotriti alternativno vreme uzimanja antacida ili antacide koji ne sadrže metale, kakvi su blokatori H₂ ili inhibitori protonске pumpe.¹¹

Pacijente treba informisati o ovim mogućim interakcijama, a može biti od koristi ako pomognete svojim pacijentima da razviju individualni plan primene eltrombopaga u vreme koje se svakog dana najviše uklapa u njihov svakodnevni raspored.

Razmatranje primene ostalih lekova¹

- **Statini:** u kliničkim ispitivanjima eltrombopaga je bilo preporučeno smanjenje doze statina za 50%
- **OATP1B1 i BCRP supstrati (npr. topotekan i metotreksat):** istovremena primena sa eltrombopagom se mora sprovoditi uz oprez
- **Kontraceptivna i hormonska terapija:** kada se primenjuju sa eltrombopagom, terapija se mora sprovoditi uz oprez s obzirom da je u kliničkim studijama zapažen rizik za nastanak tromboembolijskih događaja
- **Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV):** sprovoditi uz oprez, jer koncentracija eltrombopaga može biti snižena kada se istovremeno primenjuje sa LPV/RTV
- **Ciklosporin:** istovremena primena sa eltrombopagom može smanjiti izloženost eltrombopagu. Dozvoljeno je prilagođavanje doze eltrombopaga, ali broj trombocita treba pažljivo kontrolisati.
- **Ostali lekovi koji se koriste u lečenju ITP:** treba kontrolisati broj trombocita kada se eltrombopag istovremeno primenjuje sa ostalim lekovima za lečenje ITP kakvi su kortikosteroidi, danazol ili azatioprin.

Napomena: Ovo nije celokupna lista lekova koje treba razmotriti za istovremenu primenu. Molimo da u Sažetku karakteristika leka potražite potpunu informaciju o interakciji sa lekovima.

Kada treba smanjiti dozu eltrombopaga ili prekinuti terapiju?¹

Doziranje eltrombopaga trebalo bi prilagoditi minimalnoj dozi potrebnoj za postizanje i održavanje broja trombocita $\geq 50\ 000$ /mikrolitru kako bi se smanjio rizik za nastanak krvarenja. Dozu eltrombopaga trebalo bi smanjiti kada broj trombocita poraste iznad 150 000/mikrolitru, odnosno terapiju treba potpuno prekinuti kada poraste iznad 250 000/mikrolitru. Dodatne informacije o prilagođavanju doze eltrombopaga se mogu naći u „Osnovnim elementi kontrole bezbedne primene“ na sledećoj strani.

Terapija eltrombopagom treba da bude prekinuta nakon 4 nedelje primene eltrombopaga u dozi 75 mg jednom dnevno ako se broj trombocita ne poveća do nivoa dovoljnog da se spreče klinički značajna krvarenja.

ELTROMBOPAG - OSNOVNI ELEMENTI KONTROLE BEZBEDNE PRIMENE¹

Napomena: molimo da pogledate Sažetak karakteristika leka za dodatne informacije.

INDIKACIJE

Lek eltrombopag je indikovano u terapiji hronične imunske (idiopatske) trombocitopenijske purpore (ITP) kod pacijenata uzrasta 1 godine i starijih koji su refrakterni na terapiju drugim lekovima (npr. kortikosteroidi, imunoglobulini).

BEZBEDNOSNE INFORMACIJE

Hepatotoksičnost	Povećanje vrednosti ALT, AST i bilirubina klasifikovano kao „često“ (1-10%). Terapiju eltrombopagom treba obustaviti ako se vrednosti ALT povećaju ($\geq 3x$ ULN kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre ili $\geq 3x$ kod pacijenata koji su pre započinjanja terapije imali povećane vrednosti transaminaza ili $\geq 5x$ ULN, u zavisnosti koji je parametar niži) i ako je to povećanje, progresivno tokom ≥ 4 nedelje, udruženo sa povećanjem vrednosti direktnog bilirubina, ili je udruženo sa kliničkim simptomima oštećenja jetre ili znacima dekompenzacije jetre.
Tromboza/ Tromboembolijske komplikacije	TDV i plućna embolija su klasifikovane kao „povremene“ (0,1-1%). Primenjivati uz oprez kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za nastanak tromboembolija. Pacijenti sa hroničnim oboljenjem jetre mogu imati povećan rizik za nastanak tromboze vene porte.
Hematološka pitanja	Eltrombopag, kao agonista TPO-receptora, može povećati rizik za stvaranje retikulinskih vlakana u koštanoj srži. Postoji takođe bojazan da agonisti TPO-receptora mogu stimulisati progresiju postojećih hematopoetskih maligniteta kakav je MDS.

DOZIRANJE

Započeti sa: 50 mg/dan za većinu pacijenata iznad 6 godina starosti
25 mg/dan za pacijente uzrasta od 1 do 5 godina starosti
25 mg/dan za pacijente istočno-azijskog porekla
25 mg/dan za pacijente sa oštećenjem jetre (Child-Pugh skor ≥ 5)*

* Eltrombopag se ne sme primenjivati kod pacijenata sa ITP i oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor ≥ 5) osim ukoliko očekivana korist ne prevazilazi utvrđeni rizik za nastanak tromboze portne vene. Nakon započinjanja terapije eltrombopagom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, treba sačekati 3 nedelje pre povećanja doze.

PRILAGOĐAVANJE DOZE

Cilj: postignuti i održati broj trombocita $\geq 50\ 000$ /mikrolitru

Najniži efikasni dozni režim za održavanje broja trombocita treba koristiti kako je klinički indikovano.

Broj trombocita	Prilagođavanje doze ili odgovor
<50 000/mikrolitru nakon najmanje 2 nedelje terapije	Povećati dnevnu dozu za 25 mg do maksimalnih 75 mg/dan.
$\geq 50\ 000$ /mikrolitru do $\leq 150\ 000$ /mikrolitru	Primeniti najnižu dozu eltrombopaga i/ili prateću terapiju za ITP kako bi se održavao broj trombocita kojim se može sprečiti ili smanjiti krvarenje.
>150 000/mikrolitru do $\leq 250\ 000$ /mikrolitru	Smanjiti dnevnu dozu za 25 mg. Sačekati 2 nedelje kako bi se procenio efekat terapije i izvršilo dalje prilagođavanje doze.
>250 000/mikrolitru	Obustaviti terapiju eltrombopagom; povećati učestalost praćenja broja trombocita na dva puta nedeljno. Kada broj trombocita bude $\leq 100\ 000$ /mikrolitru, ponovo započeti sa terapijom, dnevnom dozom smanjenom za 25 mg.

[^] Pacijentima koji uzimaju 25 mg eltrombopaga jedanput na svaki drugi dan, povećati dozu na 25 mg jedanput dnevno.

* Pacijentima koji uzimaju 25 mg eltrombopaga jedanput dnevno, treba razmotriti primenu doze od 12,5 mg jedanput dnevno (film tablete od 12,5 mg nisu registrovane u Republici Srbiji) ili alternativno doze od 25 mg jedanput na svaki drugi dan.

REDOVNE KONTROLE

Faza pre terapije	Započeta terapija eltrombopagom	Faza prilagođavanja doze	Faza stabilne doze
		KKS (nedeljno)	KKS (mesečno)
Ispitivanja funkcije jetre*		Ispitivanja funkcije jetre (svake dve nedelje)	Ispitivanja funkcije jetre (mesečno)
Razmaz periferne krvi		Razmaz periferne krvi (nedeljno)	Razmaz periferne krvi (mesečno)

Jetra: ALT, AST i bilirubin u serumu. KKS = kompletna krvna slika uključujući trombocite i leukocite.

Može biti neophodno i dodatno praćenje. Pogledajte eltrombopag SKL za više informacija.*

INTERAKCIJE SA HRANOM

Eltrombopag bi trebalo uzimati najmanje 2 sata pre ili 4 sata nakon antacida koji sadrže polivalentne katjone, mlečnih proizvoda (ili ostalih namirnica koje sadrže kalcijum), kao i ostalih proizvoda koji sadrže polivalentne katjone, kakvi su mineralni suplementi.

PREDOZIRANJE: razmotriti primenu preparata sa metalnim katjonima kako bi se ograničila apsorpcija.

PRESTANAK LEČENJA: broj trombocita se vraća kod većine pacijenata na početne vrednosti tokom 2 nedelje (razmotriti rizik za nastanak krvarenja); kontrolisati broj trombocita jednom nedeljno tokom 4 nedelje od prestanka uzimanja.

Molimo da pogledate važne bezbednosne informacije na sledećoj strani i Sažetak karakteristika leka.

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:
 - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
 - telefaksom na (011) 3951 130 ili
 - elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Sumnju na neželjenu reakciju na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Revolade u Republici Srbiji, čiji su kontakti navedeni niže u tekstu:

Predstavništvo Novartis Pharma Services Inc.

Omladinskih brigada 90a,

11070 Beograd

Tel. 011/2014 000;

fax. 011/3112 605

e-mail: serbia.drugsafety@novartis.com

online preko globalne internet stranice <https://psi.novartis.com/>

Za detaljne informacije, pogledajte Sažetak karakteristika leka (SmPC).

Referentna literatura

1. REVOLADE Sažetak karakteristika leka, Januar 2018.
2. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357: 2237-2247.
3. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 641-648.
4. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377: 393-402. Erratum in *Lancet* 2011; 377: 382.
5. Data on File, EXTEND Clinical Study Report, 2016.
6. Saleh MN, Cheng G, Bussel JB, Burgess P, Bakshi K, Brainsky A, et al. Long-term safety and efficacy of eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP): report of up to 5.5 years of treatment in EXTEND. *Blood* 2012; 120: Abstract 2198.
7. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussel J. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol* 2004; 76: 205-213.
8. Mufti G, Bagg A, Hasserjian R, Bain B, Kuter D, Dreiling L, et al. Bone marrow reticulin in patients with immune thrombocytopenic purpura. Presented at the 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 9-12, 2006; Orlando, Florida. *Blood* 2006; 108: Abstract 3982.
9. Data on File, Phase IV Clinical Study Report.
10. Soderberg KC, Jonsson F, Winqvist O, Hagmar L, Feychting M. Autoimmune diseases, asthma and risk of haematological malignancies: a nationwide case-control study in Sweden. *Eur J Cancer* 2006; 42: 3028-3033.
11. Williams DD, Peng B, Bailey CK, Wire MB, Deng Y, Park JW, et al. Effects of food and antacids on the pharmacokinetics of eltrombopag in healthy adult subjects: two single-dose, open-label, randomized-sequence, crossover studies. *Clin Ther* 2009; 31: 764-776.

