

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Geltro[®], 25 mg, film tableta

Geltro[®], 50 mg, film tableta

Geltro[®], 75 mg, film tableta

INN: eltrombopag

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Geltro, 25 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 25 mg eltrombopaga (u obliku eltrombopag-olamina).

Geltro, 50 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 50 mg eltrombopaga (u obliku eltrombopag-olamina).

Geltro, 75 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 75 mg eltrombopaga (u obliku eltrombopag-olamina).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Geltro, 25 mg, film tableta

Okrugle bikonveksne bele film tablete sa podeonom linijom sa obe strane.

Film tableta se može podeliti na jednake doze.

Geltro, 50 mg, film tableta

Okrugle bikonveksne film tablete narandžaste boje.

Geltro, 75 mg, film tableta

Okrugle bikonveksne film tablete braonkasto ružičaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Geltro je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa primarnom imunskom trombocitopenijom (ITP), koji ne reaguju na terapiju drugim lekovima (npr. kortikosteroidima, imunoglobulinima) (videti odeljke 4.2 i 5.1).

Lek Geltro je indikovano za terapiju pedijatrijskih pacijenata uzrasta od jedne godine i starijih sa primarnom imunskom trombocitopenijom (ITP), u trajanju od 6 meseci ili duže od postavljanja dijagnoze, koji ne reaguju na terapiju drugim lekovima (npr. kortikosteroidima, imunoglobulinima) (videti odeljke 4.2 i 5.1).

Lek Geltro je indikovano u terapiji trombocitopenije kod odraslih pacijenata sa hroničnom infekcijom virusom hepatitisa C (engl. *hepatitis C virus*, HCV) kod kojih je stepen trombocitopenije glavni faktor koji sprečava započinjanje ili ograničava mogućnost održavanja optimalne terapije interferonom (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Lek Geltro je indikovano u terapiji stečene teške aplastične anemije (engl. *Severe aplastic anaemia* (SAA)) kod pacijenata koji ne reaguju na prethodnu imunosupresivnu terapiju ili su prethodno intenzivno lečeni i neadekvatni za transplantaciju hematopoetičnim matičnim ćelijama (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju eltrombopagom treba započeti i sprovoditi pod nadzorom lekara specijaliste sa iskustvom u lečenju hematoloških bolesti ili sa iskustvom u terapiji hroničnog hepatitisa C i njegovih komplikacija.

Doziranje

Dozu eltrombopaga neophodno je pojedinačno prilagoditi svakom pacijentu, prema broju trombocita u krvi. Cilj terapije eltrombopagom ne treba da bude normalizacija broja trombocita.

Prašak za oralnu suspenziju* može dovesti do povećane izloženosti eltrombopagu u odnosu na formulaciju film tableta (videti odeljak 5.2). Prilikom prelaska sa formulacije film tableta na prašak za oralnu suspenziju, broj trombocita treba pratiti nedeljno tokom dve nedelje.

* Prašak za oralnu suspenziju eltrombopaga nije registrovan u Republici Srbiji.

Imunska (primarna) trombocitopenija

Treba primeniti najmanju dozu eltrombopaga kojom se postiže i održava broj trombocita $\geq 50\,000$ /mikrolitru. Prilagođavanje doze se zasniva na odgovoru u pogledu promene broja trombocita. Eltrombopag se ne sme koristiti za normalizaciju broja trombocita. U kliničkim ispitivanjima je pokazano da se broj trombocita obično povećava tokom 1 do 2 nedelje od započinjanja terapije eltrombopagom i smanjuje unutar 1 do 2 nedelje nakon prekida terapije.

Odrasli i pedijatrijska populacija uzrasta od 6 do 17 godina

Preporučena početna doza eltrombopaga je 50 mg jednom dnevno. Kod pacijenata istočno/jugoistočnoazijskog porekla, preporučuje se da početna doza eltrombopaga bude 25 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija uzrasta 1 do 5 godina

Preporučena početna doza eltrombopaga je 25 mg jednom dnevno.

**Kod dece od prve do pete godine primenjuje se eltrombopag u obliku praška za oralnu suspenziju. Formulacija eltrombopaga, prašak za oralnu suspenziju, 25 mg, nije registrovana na teritoriji Republike Srbije.*

Praćenje i prilagođavanje doze

Nakon uvođenja eltrombopaga u terapiju, dozu leka treba prilagoditi tako da se postigne i održava broj trombocita $\geq 50\,000$ /mikrolitru, sa ciljem smanjenja rizika od krvarenja. Ne sme se prekoračiti dnevna doza od 75 mg.

Tokom trajanja terapije eltrombopagom treba redovno pratiti kliničke hematološke testove i testove funkcije jetre, a režim doziranja prilagođavati u skladu sa brojem trombocita, kako je navedeno u tabeli 1. Tokom terapije eltrombopagom, potrebno je kontrolisati kompletnu krvnu sliku (KKS), jednom nedeljno uključujući i broj trombocita i razmaz periferne krvi, do postizanja stabilnog broja trombocita ($\geq 50\,000$ /mikrolitru tokom

najmanje 4 nedelje). Nakon toga potrebno je kontrolisati kompletnu krvnu sliku, uključujući broj trombocita kao i razmaz periferne krvi jednom mesečno.

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

Broj trombocita	Prilagođavanje doze ili odgovora
< 50000/mikrolitru nakon najmanje 2 nedelje terapije	Povećati dnevnu dozu za 25 mg do maksimalnih 75 mg/dan*.
≥ 50000/mikrolitru do ≤ 150 000/mikrolitru	Primeniti najmanju dozu eltrombopaga i/ili prateću terapiju ITP za održavanje broja trombocita kojim se može sprečiti ili smanjiti krvarenje.
> 150000/mikrolitru do ≤ 250000/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 primenu eltrombopaga i povećati učestalost laboratorijskog praćenja trombocita na dva puta nedeljno. Kada broj trombocita padne ispod 100 000/mikrolitru, ponovo započeti terapiju eltrombopagom dnevnom dozom umanjenom za 25 mg

* Za pacijente koji uzimaju dozu od 25 mg eltrombopaga svakog drugog dana, povećati dozu na 25 mg jednom dnevno.

♦ Kod pacijenata koji uzimaju dozu od 25 mg eltrombopaga jednom dnevno, potrebno je razmotriti smanjenje doze na 12,5 mg jednom dnevno (film tablete od 12,5 mg nisu registrovane u Republici Srbiji) ili dozu od 25 mg svakog drugog dana.

Eltrombopag se može primeniti uz druge lekove za terapiju ITP. U skladu sa tim treba prilagoditi dozu drugih lekova za lečenje ITP-a, kako bi se izbeglo prekomerno povećanje broja trombocita tokom terapije eltrombopagom.

Potrebno je sačekati najmanje 2 nedelje da se ispolji efekat prilagođavanja doze leka na broj trombocita, zbog toga tokom ovog perioda ne treba ponovo razmatrati novo prilagođavanje - korekciju doziranja.

Uobičajeni način prilagođavanja doze eltrombopaga, bilo da se radi o smanjenju ili povećanju doze, treba da bude 25 mg jednom dnevno.

Obustava terapije

Terapiju eltrombopagom treba obustaviti ukoliko se broj trombocita ne poveća do nivoa potrebnog za sprečavanje klinički značajnog krvarenja, nakon 4 nedelje primene eltrombopaga u dozi od 75 mg jednom dnevno.

Kliničku procenu stanja pacijenta potrebno je vršiti periodično i odluku o nastavku terapije treba da donese ordinirajući lekar za svakog pacijenta ponaosob. Kod pacijenta koji nisu bili podvrgnuti splenektomiji, to uključuje evaluaciju povezanu sa splenektomijom. Moguća je ponovna pojava trombocitopenije nakon obustave terapije (videti odeljak 4.4).

Trombocitopenija povezana sa hroničnim hepatitisom C (HCV)

Prilikom istovremene primene eltrombopaga sa antiviroticima, za detaljnije informacije o relevantnim bezbednosnim podacima ili kontraindikacijama potrebno je videti kompletne Sažetke karakteristika lekova koji se istovremeno primenjuju.

U kliničkim ispitivanjima, broj trombocita se obično povećavao unutar prve nedelje od započinjanja terapije eltrombopagom. Cilj terapije eltrombopagom treba da bude postizanje najmanje vrednosti broja trombocita potrebne za uvođenje antivirusne terapije, u skladu sa preporukama kliničke prakse. Tokom antivirusne terapije, cilj lečenja treba da bude održavanje broja trombocita na nivou koji sprečava rizik od krvarenja, što

je uglavnom oko 50 000 - 75 000/mikrolitru. Broj trombocita > 75 000/mikrolitru treba izbegavati. Treba primenjivati najmanju dozu eltrombopaga kojom se postižu terapijske ciljne vrednosti. Prilagođavanje doze se zasniva na odgovoru u pogledu broja trombocita.

Početni režim doziranja

Terapiju eltrombopagom treba započeti dozom od 25 mg jednom dnevno. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa HCV-om istočno/jugoistočnoazijskog porekla ili pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Praćenje i prilagođavanje doze

Dozu eltrombopaga treba povećavati za 25 mg svake dve nedelje ukoliko je potrebno, kako bi se postigla ciljna vrednost broja trombocita potrebna za započinjanje antivirusne terapije. Pre uvođenja antivirusne terapije, broj trombocita treba pratiti na nedeljnom nivou. Nakon započinjanja antivirusne terapije, može doći do smanjenja broja trombocita, zbog toga treba izbegavati neposredno prilagođavanje doze eltrombopaga (videti Tabelu 2).

Tokom antivirusne terapije, dozu eltrombopaga treba prilagođavati po potrebi, kako bi se izbeglo redukovanje doze peginterferona zbog smanjenja broja trombocita koje može biti faktor rizika za krvarenje (videti Tabelu 2). Broj trombocita tokom antivirusne terapije treba pratiti nedeljno, dok se ne postigne stabilan broj trombocita, uglavnom oko 50 000-70 000/mikrolitru. Nakon toga, potrebno je kontrolisati kompletnu krvnu sliku, uključujući broj trombocita i razmaz periferne krvi, jednom mesečno. Ukoliko broj trombocita pređe ciljnu vrednost, razmotriti smanjenje dnevne doze za 25 mg. Preporuka je da se sačeka 2 nedelje, kako bi se procenilo dejstvo terapije i izvršilo dalje prilagođavanje doze.

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

Tabela 2. Prilagođavanje doze eltrombopaga kod pacijenata sa HCV-om tokom antivirusne terapije

Broj trombocita	Prilagođavanje doze ili odgovora
< 50 000/mikrolitru nakon najmanje 2 nedelje terapije	Povećati dnevnu dozu za 25 mg do maksimalne doze od 100 mg/dan.
$\geq 50\,000$ /mikrolitru do $\leq 100\,000$ /mikrolitru	Primeniti najmanju dozu eltrombopaga koja je potrebna da bi se izbegla redukcija doze peginterferona.
$> 100\,000$ /mikrolitru do $\leq 100\,000$ /mikrolitru	Smanjiti dnevnu dozu za 25 mg. Sačekati 2 nedelje kako bi se procenilo dejstvo terapije i izvršilo dalje prilagođavanje doze [♦] .
$>150\,000$ /mikrolitru	Obustaviti terapiju eltrombopagom, povećati učestalost laboratorijskog praćenja broja trombocita na dva puta nedeljno. Kada je broj trombocita $\leq 100\,000$ /mikrolitru, terapija se mora ponovo uvesti dnevnom dozom umanjenom za 25 mg*.

* Kod pacijenata koji uzimaju dozu od 25 mg eltrombopaga jednom dnevno, treba razmotriti ponovno započinjanje terapije dozom od 25 mg svakog drugog dana.

♦ Nakon započinjanja antivirusne terapije, može doći do pada broja trombocita, zbog toga treba izbegavati neposredno smanjivanje doze eltrombopaga.

Obustava terapije

Terapiju eltrombopagom treba obustaviti ukoliko se nakon 2 nedelje primene leka u dozi od 100 mg ne postigne broj trombocita potreban za započinjanje antivirusne terapije.

Nakon obustave antivirusne terapije, treba prekinuti i primenu eltrombopaga, osim ukoliko drugačije nije opravdano. Prekid terapije je obavezan i u slučaju prekomernog povećanja broja trombocita usled primene leka ili kod značajnog poremećaja vrednosti parametara testova funkcije jetre.

Teška aplastična anemija

Početni režim doziranja

Terapiju eltrombopagom treba započeti dozom od 50 mg jednom dnevno. Za pacijente istočno/jugoistočnoazijskog porekla, terapiju eltrombopagom treba započeti dozom od 25 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2). Terapiju ne treba započinjati kod pacijenata sa postojećim citogenetskim abnormalnostima na hromozomu 7.

Praćenje i prilagođivanje doze

Hematološki odgovor zahteva titraciju doze, obično do 150 mg i može potrajati do 16 nedelja nakon početka primene terapije eltrombopagom (videti odeljak 5.1). Dozu eltrombopaga treba prilagoditi povećanjem doze za 50 mg svake 2. nedelje, prema potrebi kako bi se postigla ciljane vrednosti broja trombocita $\geq 50\,000$ /mikrolitru. Pacijentima koji uzimaju dozu od 25 mg jednom dnevno, potrebno je povećati dozu na 50 mg dnevno pre povećavanja doze za 50 mg. Ne sme se prekoračiti doza od 150 mg eltrombopaga dnevno. Klinički hematološki i testovi enzima jetre moraju se redovno pratiti tokom terapije eltrombopagom i korigovati režim doziranja eltrombopaga prema broju trombocita, kako je navedeno u Tabeli 3.

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

Broj trombocita	Prilagođavanje doze ili odgovor
< 50 000/mikrolitru nakon najmanje 2. nedelje terapije	Povećati dnevnu dozu za 50 mg do maksimalno 150 mg/dnevno. Za pacijente koji uzimaju 25 mg jednom dnevno, povećati dozu na 50 mg dnevno pre povećanja ukupne doze za 50 mg.
$\geq 50\,000$ /mikrolitru do $\leq 150\,000$ /mikrolitru	Primeniti najmanju dozu eltrombopaga za održavanje broja trombocita.
> 150 000/mikrolitru do $\leq 250\,000$ /mikrolitru	Smanjiti dnevnu dozu za 50 mg. Sačekati 2. nedelje za procenu efekta ovog ili naknadnih prilagođavanja doze.
> 250 000/mikrolitru	Prekinuti primenu eltrombopaga; najmanje tokom jedne nedelje. Kada broj trombocita dostigne $\leq 100\,000$ /mikrolitru, ponovo započeti terapiju eltrombopagom u dnevnoj dozi smanjenoj za 50 mg.

Snižavanje doze za pacijente sa odgovorom u sve tri loze (leukociti, eritrociti i trombociti)

Kod pacijenata koji postignu odgovor u sve tri krvne loze, uključujući nezavisnost od transfuzije, koji traje najmanje 8 nedelja: doza eltrombopaga može se smanjiti za 50 %.

Ako krvna slika ostane stabilna nakon 8 nedelja na smanjenoj dozi, mora se prekinuti terapija eltrombopagom i pratiti broj krvnih ćelija. Ukoliko broj trombocita bude < 30 000/mikrolitru, vrednost hemoglobina padne na < 9 g/dl ili apsolutni broj neutrofila (engl. *absolute neutrophil count*, ABN) < $0,5 \times 10^9/l$, može se opet započeti terapija prethodno efektivnom dozom.

Prekid terapije

Ukoliko se nije pojavio hematološki odgovor nakon 16 nedelja terapije eltrombopagom, potrebno je prekinuti terapiju. Ukoliko se uoče novi citogenetski poremećaji, mora se proceniti da li je nastavak terapije eltrombopagom odgovarajući (videti odeljke 4.4 i 4.8). Odgovori sa prekomernim brojem trombocita (kako je navedeno u Tabeli 3) ili značajni poremećaji u laboratorijskim testovima funkcije jetre takođe zahtevaju prekid terapije eltrombopagom (videti odeljak 4.8).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, eltrombopag treba primenjivati sa oprezom i uz pažljivo praćenje, npr. određivanje koncentracije kreatinina u serumu i/ili redovnom analizom urina (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa ITP-om i oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor ≥ 5) ne smeju da uzimaju eltrombopag, osim ukoliko očekivana korist ne prevazilazi utvrđeni rizik od tromboze portalne vene (videti odeljak 4.4).

Ukoliko se primena eltrombopaga smatra neophodnom kod pacijenata sa ITP-om i oštećenjem funkcije jetre, početna doza mora da bude 25 mg jednom dnevno. Nakon uvođenja nove doze eltrombopaga, kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, pacijente treba pratiti tokom 3 nedelje pre povećavanja doze.

Kod pacijenata sa trombocitopenijom i hroničnom infekcijom HCV-om i blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor ≤ 6) nije potrebno prilagođavanje doze leka. Pacijenti sa hroničnim HCV-om uz oštećenje funkcije jetre i teškom aplastičnom anemijom, treba da započnu terapiju eltrombopagom dozom od 25 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2). Nakon započinjanja terapije eltrombopagom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, mora se pratiti pacijent tokom 2 nedelje pre nego se doza poveća.

Kod pacijenta sa trombocitopenijom i uznapredovalom hroničnom bolešću jetre koji su na terapiji eltrombopagom, ili tokom priprema za invazivnu proceduru ili kod pacijenta sa HCV-om na antivirusnoj terapiji, postoji povećan rizik od neželjenih događaja, uključujući dekompenzaciju jetre i tromboembolijske događaje (TED) (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Stariji pacijenti

Podaci o primeni eltrombopaga kod pacijenata sa ITP-om starosti 65 godina i starijih su ograničeni i nema kliničkog iskustva sa primenom eltrombopaga kod pacijenata starijih od 85 godina. U kliničkim ispitivanjima eltrombopagom, sveukupno nisu uočene klinički značajne razlike u bezbednosti njegove primene kod pacijenata od 65 ili više godina i mlađih pacijenata. Druga prijavljena klinička iskustva nisu identifikovala prisustvo razlike u odgovoru između starijih i mlađih pacijenta, ali se povećana osetljivost nekih starijih pacijenta ne može u potpunosti isključiti (videti odeljak 5.2).

Podaci o primeni eltrombopaga kod pacijenata sa HCV-om i TAA starijih od 75 godina su ograničeni. Potreban je oprez prilikom primene leka kod ovih pacijenta (videti odeljak 4.4).

Pacijenti iz istočne/jugoistočne Azije

Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata, kao i adolescenata istočno/jugoistočnoazijskog porekla, uključujući one sa oštećenjem funkcije jetre, terapiju eltrombopagom treba započeti dozom od 25 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2).

Broj trombocita kod pacijenata i nadalje treba redovno kontrolisati i pratiti standardne preporuke o daljem prilagođavanju doze.

Pedijatrijska populacija

Primena eltrombopaga se ne preporučuje kod dece mlađe od godinu dana sa ITP-om, zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Bezbednost i efikasnost eltrombopaga kod dece i adolescenata (< 18 godina) sa trombocitopenijom povezanom sa hroničnom infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Bezbednost i efikasnost primene eltrombopaga nisu utvrđene kod dece i adolescenata (<18 godina) sa teškom aplastičnom anemijom (TAA). Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 4.8; 5.1 i 5.2, ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Film tablete treba uzeti najmanje dva sata pre ili četiri sata nakon primene bilo kog od sledećih proizvoda: kao što su antacidi, mlečni proizvodi (kao i drugi proizvodi ili druga hrana koja sadrži kalcijum), suplementi minerala koji sadrže polivalentne katjone (npr. gvožđe, kalcijum, magnezijum, aluminijum, selen i cink) (videti odeljke 4.5 i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na eltrombopag ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kod pacijenata sa HCV, trombocitopenijom i uznapredovalom hroničnom bolešću jetre koja je definisana smanjenom vrednošću albumina ≤ 35 g/l ili indeksom modela terminalnog stadijuma bolesti jetre (engl. *model for end stage liver disease*, MELD) ≥ 10 , pri primeni eltrombopaga u kombinaciji sa terapijom zasnovanom na interferonu, postoji povećan rizik od pojave neželjenih dejstava, uključujući potencijalnu dekompenzaciju jetre sa smrtnim ishodom i tromboembolijske događaje. Pored toga, korist od primene terapije prema udelu postignutog održanog odgovora na virus (engl. *sustained virological response*, SVR) u poređenju sa placebom bila je umerena kod ovih pacijenata (naročito kod pacijenata čije su početne vrednosti albumina ≤ 35 g/l) kada je upoređeno sa celokupnom grupom. Terapiju eltrombopagom kod ovih pacijenata treba da započne isključivo lekar koji ima iskustvo u lečenju uznapredovalog HCV, i samo onda kada rizik od trombocitopenije ili prekidanje antivirusne terapije zahteva intervenciju. Ukoliko se terapija smatra klinički opravdanom, potrebno je pažljivo praćenje ovih pacijenata.

Kombinacija sa direktno delujućim antivirusnim lekovima

Nisu utvrđeni bezbednost i efikasnost primene eltrombopaga u kombinaciji sa direktno delujućim antivirusnim lekovima, koji su odobreni za terapiju hroničnog hepatitisa C.

Rizik od hepatotoksičnosti

Primena eltrombopaga može narušiti normalnu funkciju jetre i izazvati tešku hepatotoksičnost, koja može biti životno ugrožavajuća (videti odeljak 4.8).

Pre započinjanja terapije eltrombopagom treba proveriti koncentracije aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i koncentracije bilirubina u serumu, a zatim svake dve nedelje tokom prilagođavanja doze, kao i mesečno nakon postizanja stabilne doze. Eltrombopag inhibira UGT1A1 i OATP1B1, što može dovesti do indirektne hiperbilirubinemije. Ukoliko je koncentracija bilirubina povećana, treba pristupiti određivanju frakcije bilirubina. Ukoliko su vrednosti funkcionalnih testova jetre u serumu van referentnih vrednosti, testove treba ponoviti unutar 3 do 5 dana. Ukoliko se potvrdi da su vrednosti funkcionalnih testova jetre u serumu van referentnih vrednosti, treba nastaviti praćenje dok se isti ne svedu na referentne vrednosti, stabilizuju ili vrata na početne vrednosti. Primenu eltrombopaga treba obustaviti ako se vrednosti ALT povećaju (≥ 3 puta iznad gornje granice referentnih vrednosti (x GGN) kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre ili ≥ 3 puta kod pacijenata koji su pre započinjanja terapije imali povećane vrednosti transaminaza ili > 5 puta GGN, u zavisnosti koji je parametar manji) i ukoliko je to povećanje:

- progresivno ili;
- perzistentno tokom ≥ 4 nedelje, ili;
- udruženo sa povećanim vrednostima direktnog bilirubina ili;
- udruženo sa kliničkim simptomima oštećenja funkcije jetre ili znacima dekompenzacije jetre.

Potreban je oprez prilikom primene eltrombopaga kod pacijenata sa dijagnostikovanim oboljenjem jetre. Kod pacijenata sa ITP-om i oštećenjem funkcije jetre, moraju se primeniti manje početne doze eltrombopaga. Potrebno je pažljivo pratiti pacijente sa oštećenjem funkcije jetre kod kojih se primenjuje eltrombopag (videti odeljak 4.2).

Dekompenzacija jetre (primena sa interferonom)

Dekompenzacija jetre kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom C: potrebno je praćenje pacijenata sa smanjenim početnim koncentracijama albumina (≤ 35 g/l) ili sa MELD indeksom ≥ 10 .

Pacijenti sa hroničnim HCV-om i cirozom jetre tokom terapije interferonom alfa imaju povećan rizik od razvoja dekompenzacije jetre. U dva kontrolisana klinička ispitivanja kod pacijenata sa trombocitopenijom i HCV-om, dekompenzacija jetre (ascites, hepatička encefalopatija, krvarenje iz varikoziteta, spontani bakterijski peritonitis) javljaju se češće u grupi pacijenata lečenih eltrombopagom (11%) nego u placebo grupi (6%). Kod pacijenata sa malom početnom koncentracijom albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeksom ≥ 10 , primećen je 3 puta veći rizik od dekompenzacije jetre, kao i povećan rizik od neželjenih događaja sa smrtnim ishodom u poređenju sa pacijentima sa manje uznapredovalim oboljenjem jetre. Dodatno, korist od primene terapije prema udelu postignutog SVR-a kod ovih pacijenata je bila skromna (naročito kod pacijenata čije su početne koncentracije albumina ≤ 35 g/l) kada je poređenje rađeno sa celokupnom grupom videti odeljak 5.1). Kod ovih pacijenata eltrombopag treba primenjivati samo nakon pažljivog razmatranja očekivane koristi u odnosu na rizik primene. Kod pacijenata sa takvim karakteristikama potrebno je pažljivo praćenje u cilju prepoznavanja znakova i simptoma dekompenzacije jetre. Kriterijume za obustavu terapije treba pogledati u Sažetku karakteristika leka za odgovarajući interferon. Terapiju eltrombopagom treba prekinuti ukoliko se obustavi terapija antivirusnim lekovima usled dekompenzacije jetre.

Trombotičke/tromboembolijske komplikacije

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa trombocitopenijom i HCV-om koji su na terapiji zasnovanoj na interferonu ($n=1439$), 38 od 955 pacijenata (4%) lečenih eltrombopagom, odnosno 6 od 484 pacijenata (1%) u grupi sa placebo doživelo je tromboembolijski događaj (TED). Zabeležene trombotičke/tromboembolijske komplikacije uključivale su i venske i arterijske događaje. U većini slučajeva, TED nije bila ozbiljnog karaktera i povukli su se do kraja kliničkog ispitivanja. Tromboza vene porte bila je najčešći TED u obe grupe (2% kod pacijenata koji su primali eltrombopag u odnosu na $< 1\%$ za grupu koja je primala placebo). Nije uočena specifična vremenska povezanost između početka terapije i pojave TED. Pacijenti sa malim koncentracijama albumina (≤ 35 g/l) ili sa MELD indeksom ≥ 10 imali su 2 puta veći rizik od pojave tromboembolijskih događaja u odnosu na pacijente sa većim koncentracijama albumina; pacijenti stariji od 60 godina imali su dvostruko veći rizik za TED u poređenju sa mlađim pacijentima. Kod takvih pacijenata eltrombopag treba primenjivati isključivo nakon pažljivog razmatranja očekivane koristi od primene leka u odnosu na mogući rizik. Pacijente treba pažljivo pratiti u cilju prepoznavanja pojave znakova i simptoma TED.

Povećan rizik od pojave tromboembolijskih događaja utvrđen je kod pacijenata sa hroničnom bolešću jetre, koji su u toku primene za invazivnu intervenciju lečeni dozom od 75 mg eltrombopaga jednom dnevno tokom 2 nedelje. TED se javio kod šest od 143 (4%) odraslih pacijenata sa hroničnom bolešću jetre koji su primali eltrombopag (svi u sistemu vene porte), odnosno dva od 145 (1%) pacijenata na placebo (jedan u sistemu vene porte i jedan infarkt miokarda). Pet od šest pacijenata lečenih eltrombopagom je doživelo trombotičke događaje pri broju trombocita $> 200\ 000$ /mikrolitara i unutar 30 dana od poslednje primenjene doze eltrombopaga. Eltrombopag nije indikovano za lečenje trombocitopenije kod pacijenata sa hroničnom bolešću jetre koji se pripremaju za invazivne procedure.

U kliničkim ispitivanjima primene eltrombopaga kod pacijenata sa ITP-om, tromboembolijski događaji su uočeni kod malih ili normalnih vrednosti broja trombocita. Potreban je oprez kada se eltrombopag primenjuje kod pacijenata sa faktorima rizika za nastanak tromboembolije, uključujući ali ne ograničavajući

se na: nasledne (npr. faktor *V Leiden*) ili stečene faktore rizika (npr. deficijencija AT III, antifosfolipidni sindrom), stariju populaciju, dugotrajnu imobilizaciju, maligne bolesti, kontraceptivnu ili hormonsku supstitucionu terapiju, hiruršku intervenciju, traumu, gojaznost i pušenje. Broj trombocita treba pažljivo pratiti i razmotriti smanjenje doze ili obustavu terapije eltrombopagom, ukoliko broj trombocita prevazilazi ciljne vrednosti (videti odeljak 4.2). Odnos koristi i rizika treba razmotriti kod pacijenata koji imaju rizik od TED bilo koje etiologije.

U kliničkim ispitivanjima refraktorne teške aplastične anemije nije bilo prepoznatih TED-ova, međutim, rizik od tih događaja ne može se isključiti u ovoj populaciji pacijenata zbog ograničenog broja izloženih pacijenata. S obzirom na to da je najveća odobrena doza indicirana za pacijente sa teškom aplastičnom anemijom (150 mg/dan) i zbog prirode te reakcije, TED-ovi se mogu očekivati u ovoj populaciji pacijenata.

Eltrombopag ne treba primenjivati kod pacijenata sa ITP-om i oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor ≥ 5), osim ukoliko očekivana korist od primene leka ne prevazilazi rizik za nastanak tromboze vene porte. Ukoliko se lečenje smatra prikladnim, potreban je oprez prilikom primene eltrombopaga kod pacijenta sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Krvarenje nakon obustave primene eltrombopaga

Trombocitopenija će se verovatno ponovo javiti nakon obustave primene terapije eltrombopaga kod pacijenata sa ITP-om. Nakon obustave terapije eltrombopaga, kod većine pacijenata broj trombocita se vraća na početne vrednosti unutar 2 nedelje, što povećava rizik od krvarenja, a u određenim slučajevima može dovesti do krvarenja. Rizik od krvarenja se dodatno povećava ukoliko se terapija eltrombopagom prekine u prisustvu antikoagulanasa ili antitrombocitnih faktora. Ukoliko se obustavlja primena eltrombopaga, preporučuje se ponovno uvođenje terapije za ITP u skladu sa važećim terapijskim smernicama. Dodatne terapijske mere mogu uključiti i prekid antikoagulantne i/ili antitrombocitne terapije, poništavanje efekta antikoagulanasa ili primene trombocita. Tokom 4 nedelje, nakon prekida terapije eltrombopagom broj trombocita treba pratiti jednom nedeljno.

U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa HCV-om, nakon obustave primene peginterferona, ribavirina i eltrombopaga, zabeležena je povećana incidenca krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, uključujući ozbiljne i slučajeve sa smrtnim ishodom. Nakon obustave terapije, pacijente treba pažljivo pratiti u cilju prepoznavanja znakova ili simptoma gastrointestinalnog krvarenja.

Retikularna formacija koštane srži i rizik od fibroze koštane srži

Primena eltrombopaga može povećati rizik od razvoja ili progresije retikularnih vlakana u koštanoj srži. Još uvek nije potvrđena povezanost ovih saznanja, kao ni prilikom primene drugih agonista trombopoetinskih receptora (TPO-R).

Pre započinjanja terapije eltrombopagom, potreban je detaljan pregled razmaza periferne krvi radi utvrđivanja postojećih morfoloških poremećaja ćelija. Nakon postizanja stabilne doze eltrombopaga, jednom mesečno treba proveriti kompletnu krvnu sliku sa leukocitarnom formulom (engl. *white blood cell count*, WBC). Ukoliko se uoči prisustvo nezrelih formi ćelija ili displastičnih ćelija, u razmazu periferne krvi treba proveriti da li je došlo do novih ili pogoršanja postojećih morfoloških poremećaja ćelija (npr. pojava eritrocita s jezgrom ili u obliku suze, nezrelih leukocita) ili pojave citopenije. Ukoliko se kod pacijenta jave novi, pogoršavajući postojeći morfološki poremećaji ili citopenije, primenu eltrombopaga treba obustaviti i razmotriti odluku o biopsiju koštane srži, uključujući i bojenje uzorka za detekciju fibroze.

Progresija postojećeg mijelodisplastičnog sindroma (MDS)

U teoriji, agonisti trombopoetinskih receptora (TPO-R) bi mogli stimulisati progresiju postojećih hematoloških malignih oboljenja, poput MDS-a. Agonisti trombopoetskih receptora (TPO-R) su faktori rasta koji dovode do ekspanzije progenitorskih trombopoetskih ćelija, njihove diferencijacije i formiranja trombocita. TPO-R su dominantno eksprimirani na površini ćelija mijeloidne loze.

U kliničkim ispitivanjima sa TPO-R agonista kod pacijenata sa MDS-om, zabeleženi su slučajevi prolaznog povećanja broja blastnih ćelija, a prijavljeni su i slučajevi progresije MDS-a u akutnu mijeloidnu leukemiju (AML).

Kod odraslih i starijih pacijenata, dijagnozu ITP treba postaviti isključivanjem drugih kliničkih stanja koja se manifestuju trombocitopenijom, a posebno se mora isključiti dijagnoza MDS-a. Potrebno je razmotriti aspiraciju koštane srži i biopsiju, tokom trajanja same bolesti i terapije, kod pacijenata sa stalnim simptomima ili neuobičajenim znacima kao što su povećanje broja perifernih blasta, posebno kod pacijenata starijih od 60 godina.

Efikasnost i bezbednost primene eltrombopaga u terapiji trombocitopenije koja je posledica MDS nisu utvrđeni. Eltrombopag ne bi trebalo uzimati van kliničkih ispitivanja za lečenje trombocitopenije koja je posledica MDS-a.

Citogenetski poremećaji i progresija MDS/AML kod pacijenata sa teškom aplastičnom anemijom

Kod pacijenata sa teškom aplastičnom anemijom mogu se pojaviti citogenetski poremećaji. Nije poznato povećava li eltrombopag rizik od citogenetskih abnormalnosti kod pacijenata sa teškom aplastičnom anemijom. U kliničkom ispitivanju faze II refraktorne teške aplastične anemije sa eltrombopagom sa početnom dozom od 50 mg/dnevno (koja se povećava svake 2. nedelje do maksimalnih 150 mg/dnevno) (ELT112523), incidenca novih citogenetskih poremećaja bila je uočena u 17,1 % odraslih pacijenata [7/41 (pri čemu je 4 od njih imalo promene u hromozomu 7)]. Medijana vremena studije za citogenetske poremećaje je bila 2,9 meseci.

U kliničkoj studiji faze II refraktorne teške aplastične anemije sa eltrombopagom pri dozi od 150 mg/dan (uz prilagođavanje doze prema etničkoj pripadnosti i godinama starosti prema indikaciji) (ELT116826), incidenca novih citogenetskih poremećaja je zabeležena kod 22,6% odraslih pacijenata [7/31 (gde je kod 3 pacijenta bilo promena u hromozomu 7)]. Svih 7 pacijenata je imalo normalnu citogenetiku na početku. Šest pacijenata je imalo citogenetski poremećaj u 3. mesecu terapije eltrombopagom, a jedan pacijent je imao citogenetski poremećaj u 6. mesecu.

U kliničkim studijama sa eltrombopagom kod teške aplastične anemije, kod 4 % pacijenata (5/133) dijagnostikovano je MDS. Medijana vremena do postavljanja dijagnoze je bila 3 meseca od početka terapije eltrombopagom.

Za pacijente sa teškom aplastičnom anemijom TAA koji su refrakterni na prethodnu imunosupresivnu terapiju ili jako pretiretani istom, preporučuje se pregled koštane srži sa aspiracijama za citogenetiku pre započinjanja primene eltrombopaga, u 3. mesecu terapije i 6 meseci nakon toga. Ukoliko se otkriju novi citogenetski poremećaji, mora se proceniti da li je nastavak terapije eltrombopagom opravdan.

Promene na očima

Pojava katarakte zabeležena je u toksikološkim studijama sa eltrombopagom sprovedenim na glodarima (videti odeljak 5.3). U kontrolisanim ispitivanjima kod pacijenata sa trombocitopenijom i HCV-om koji su na terapiji interferonom (n=1439) progresija postojeće ili pojava katarakte zabeležena je kod 8% pacijenata iz grupe pacijenata lečenih eltrombopagom, odnosno 5% pacijenata iz grupe koja je primala placebo. Prijavljena su krvarenja u retini, uglavnom 1. i 2. stepena kod pacijenata sa HCV-om koji su primali interferon, ribavirin i eltrombopag (2% pacijenata iz grupe lečenih eltrombopagom i 2% iz grupe koja je dobila placebo). Krvarenja su se javljala na površini retine (preretinalno), ispod retine (subretinalno) ili unutar samog tkiva retine. Preporučuje se rutinsko oftalmološko praćenje pacijenata.

Produženje QT/QTc intervala

Ispitivanje QTc intervala kod zdravih ispitanika koji su primali dozu od 150 mg eltrombopaga dnevno, nije pokazalo klinički značajne efekte na repolarizaciju srca. Produženje QTc intervala bilo je zabeleženo u

kliničkim studijama pacijenata sa ITP-om i pacijenata sa trombocitopenijom i HCV-om. Nije poznat klinički značaj ovih produženja QTc intervala.

Izostanak odgovora na terapiju eltrombopagom

Kod izostanka odgovora na terapiju eltrombopagom ili neadekvatog održavanja broja trombocita tokom primene eltrombopaga u okviru preporučenog doznog intervala neophodno je bez odlaganja potražiti uzročne faktore, uključujući mogućnost pojave retikularnih vlakana u koštanoj srži.

Pedijatrijska populacija

Prethodno navedena upozorenja i mere opreza za ITP odnose se i na pedijatrijsku populaciju.

Interferencija sa laboratorijskim testovima

Eltrombopag je intenzivno obojen i zbog toga ima potencijal da interferira sa određenim laboratorijskim testovima. Kod pacijenata koji uzimaju eltrombopag su zabeleženi diskoloracija seruma i interferencija sa testovima za određivanje koncentracije ukupnog bilirubina i kreatinina. Ukoliko rezultati laboratorijskih testova i kliničkih opservacija nisu konzistentni, ponovno testiranje primenom neke druge metode može pomoći u proceni validnosti rezultata.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj eltrombopaga na druge lekove

Inhibitori HMG CoA reduktaze

Primena doze od 75 mg eltrombopaga jednom dnevno tokom 5 dana u kombinaciji sa pojedinačnom dozom od 10 mg rosuvastatina (supstrat za OATP1B1 i BCRP), kod 39 zdravih odraslih ispitanika, dovela je do povećanja koncentracije rosuvastatina u plazmi vrednost C_{max} za 103% (90%-ni interval pouzdanosti [CI]: 82%, 126%) i vrednost $PIK_{0-\infty}$ 55% (90% interval pouzdanosti CI: 42%, 69%). Takođe se očekuju interakcije sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, uključujući atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin i simvastatin. Ukoliko se statini primenjuju istovremeno sa eltrombopagom, treba razmotriti smanjenje doze statina uz praćenje eventualne pojave neželjenih reakcija statina (videti odeljak 5.2).

Supstrati za OATP1B1 i BCRP

Potreban je oprez pri istovremenoj primeni eltrombopaga i supstrata OATP1B1 (npr. metotreksat) i BCRP supstrata (npr. topotekan i metotreksat) (videti odeljak 5.2).

Supstrati citohroma P450

U studijama sprovedenim na humanim mikrozomima jetre, eltrombopag (do 100 mikromola) nije pokazao *in vitro* inhibiciju CYP450 enzima 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 i 4A9/11, dok se za enzime CYP2C8 i CYP2C9 pokazao kao inhibitor što je izmereno primenom paklitaksela i diklofenaka kao ispitivanih supstrata. Primena eltrombopaga u dozi od 75 mg jednom dnevno tokom 7 dana kod 24 zdrava ispitanika muškog pola, nije inhibirala niti indukovala metabolizam supstrata za 1A2 (kofein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) ili 3A4 (midazolam) kod ljudi. Ne očekuju se klinički značajne interakcije pri istovremenoj primeni eltrombopaga i CYP450 supstrata (videti odeljak 5.2).

Inhibitori HCV proteaze

Nije potrebno prilagođavanje doze pri istovremenoj primeni eltrombopaga sa telaprevirom ili boceprevirom. Istovremena primena pojedinačne doze eltrombopaga od 200 mg sa telaprevirom u dozi od 750 mg svakih 8 sati nije promenila vrednost izloženosti telaprevira u plazmi.

Istovremena primena pojedinačne doze eltrombopaga od 200 mg u kombinaciji sa boceprevirom u dozi od 800 mg svakih 8 sati nije promenila vrednost $PIK(0-\tau)$ boceprevira u plazmi, ali je povećala vrednost C_{max} za 20% i smanjila vrednost C_{min} za 32%. Klinički značaj smanjenja vrednosti C_{min} nije ustanovljen, a preporučuje se pojačano kliničko i laboratorijsko praćenje supresije HCV-a.

Uticaj drugih lekova na eltrombopag

Ciklosporin

Uočeno je smanjenje izloženosti eltrombopagu pri istovremenoj primeni sa ciklosporinom (BCRP inhibitor) u dozama od 200 mg i 600 mg. Istovremena primena dozom od 200 mg ciklosporina dovela je do smanjenja vrednosti $C_{\max}$ eltrombopaga za 25% i vrednost $PIK0-\infty$ eltrombopaga za 18%. Istovremena primena doze od 600 mg ciklosporina smanjila je vrednost $C_{\max}$ eltrombopaga za 39% i vrednost $PIK0-\infty$ eltrombopaga za 24%. Dozvoljeno je prilagođavanje doze eltrombopaga tokom terapije na osnovu broja trombocita kod svakog pacijenta individualno (videti odeljak 4.2). Potrebno je praćenje broja trombocita najmanje jednom nedeljno tokom 2 do 3 nedelje kada se eltrombopag istovremeno primenjuje sa ciklosporinom. Može biti potrebno povećanje doze eltrombopaga na osnovu broja trombocita.

Polivalentni katjoni (stvaranje helata)

Eltrombopag formira helate sa polivalentnim katjonima poput gvožđa, kalcijuma, magnezijuma, aluminijuma, selen i cinka. Primena pojedinačne doze eltrombopaga u dozi od 75 mg sa antacidom koji sadrži polivalentne katjone (1524 mg aluminijum hidroksida i 1425 mg magnezijum karbonata) dovela je do smanjenja vrednosti $PIK0-\infty$ eltrombopaga u plazmi za 70% (90% interval pouzdanosti: 64%, 76%) i vrednost $C_{\max}$ za 70% (90% interval pouzdanosti: 62%, 76%). Eltrombopag treba uzeti najmanje dva sata pre ili četiri sata nakon sledećih proizvoda: antacida, mlečnih proizvoda ili suplemenata minerala koji sadrže polivalentne katjone, kako bi se izbeglo značajno smanjenje resorpcije eltrombopaga usled formiranja helata (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Istovremena primena eltrombopaga sa lopinavirom/ritonavinom može dovesti do smanjenja koncentracije eltrombopaga. Kliničko ispitivanje sprovedeno kod 40 zdravih ispitanika je pokazalo da istovremena primena pojedinačne doze eltrombopaga od 100 mg u kombinaciji sa ponovljenom dozom od 400 mg lopinavira/100 mg ritonavira dva puta dnevno dovodi do smanjenja vrednosti $PIK0-\infty$ eltrombopaga u plazmi za 17% (90% interval pouzdanosti: 6,6%, 26,6%). Zbog toga je potreban oprez prilikom istovremene primene eltrombopaga i lopinavira/ritonavira. Potrebno je pažljivo praćenje broja trombocita, kako bi se osigurala primena odgovarajuće doze eltrombopaga kada se započinje ili obustavlja primena lopinavira/ritonavira.

Inhibitori i induktori CYP1A2 i CYP2C8

Metabolizam eltrombopaga je posredovan većim brojem enzima, uključujući CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1, i UGT1A3 (videti odeljak 5.2). Malo je verovatno da lekovi koji inhibiraju ili indukuju jedan enzim značajno utiču na koncentracije eltrombopaga u plazmi, dok lekovi koji inhibiraju ili indukuju veći broj enzima mogu povećati (npr. fluvoksamin) ili smanjiti (npr. rifampicin) koncentracije eltrombopaga.

Inhibitori HCV proteaze

Rezultati studije farmakokinetičkih interakcija lek-lek ukazuju da istovremena primena ponovljenih doza boceprevira dozom od 800 mg svakih 8 sati ili telaprevira dozom od 750 mg svakih 8 sati sa pojedinačnom dozom eltrombopaga od 200 mg, ne dovodi do klinički značajne promene koncentracije eltrombopaga u plazmi.

Lekovi za terapiju ITP-a

U terapiji ITP-a, u kombinaciji sa eltrombopagom u kliničkim ispitivanjima su korišćeni kortikosteroidi, danazol i/ili azatioprin, intravenski imunoglobulini (IVIG) i anti-D imunoglobulini. Prilikom primene eltrombopaga u kombinaciji sa navedenim lekovima koji se koriste u terapiji ITP, treba redovno pratiti broj trombocita, kako bi broj trombocita ostao u okviru preporučenih granica (videti odeljak 4.2).

Interakcije sa hranom

Primena eltrombopag tablete ili praška za oralnu suspenziju uz obrok sa velikim sadržajem kalcijuma (npr. obrok koji uključuje mlečne proizvode), značajno je smanjila vrednosti $PIK0-\infty$ i $C_{\max}$ eltrombopaga u

plazmi. Nasuprot tome, primena eltrombopaga 2 sata pre, ili 4 sata nakon obroka sa velikim sadržajem kalcijuma ili sa hranom sa malim sadržajem kalcijuma [< 50 mg kalcijuma], nije dovela do klinički značajne promene izloženosti eltrombopagu u plazmi (videti odeljak 4.2).

Primena pojedinačne doze od 50 mg eltrombopaga u obliku tablete sa standardnim visoko kaloričnim doručkom sa velikim sadržajem masti, koji uključuje i mlečne proizvode, smanjuje srednje vrednosti $PIK_{(0-\infty)}$ eltrombopaga u plazmi za 59%, odnosno C_{max} za 65%.

Primena pojedinačne doze od 25 mg eltrombopaga u obliku praška za oralnu suspenziju uz obrok sa velikim sadržajem kalcijuma, umerenim udelom masti i umerenom kalorijskom vrednošću, dovela je do smanjenja srednje vrednosti $AUC_{(0-\infty)}$ eltrombopaga u plazmi za 75% i srednje vrednosti C_{max} za 79%. Međutim ovo smanjenje izloženosti bilo je manje izraženo kada je pojedinačna doza od 25 mg eltrombopag praška za oralnu suspenziju primenjena 2 sata pre obroka sa velikim sadržajem kalcijuma (srednja vrednost $AUC_{(0-\infty)}$ je smanjena za 20%, a srednja vrednost C_{max} za 14%).

Hrana sa malim sadržajem kalcijuma (< 50 mg kalcijuma), uključujući voće, nemasnu šunku, govedinu i neobogaćeni (bez dodatog kalcijuma, magnezijuma ili gvožđa) voćni sok, neobogaćeno sojino mleko i neobogaćene žitarice, nije značajno uticala na koncentraciju eltrombopaga u plazmi, bez obzira na kalorijsku vrednost ili sadržaj masti (videti odeljke 4.2 i 4.5).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primeni eltrombopaga kod trudnica nisu dostupni, ili su ograničeni. Studije sprovedene na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost leka (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljudsku populaciju nije poznat.

Primena leka Geltro u toku trudnoće se ne preporučuje.

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod muškaraca i žena

Primena leka Geltro se ne preporučuje kod žena koje su u reproduktivnom periodu a koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato da li se eltrombopag ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Ispitivanja sprovedena na životinjama su pokazala da se eltrombopag verovatno izlučuje u majčino mleko (videti odeljak 5.3); zbog toga se ne može isključiti rizik za odojče. Odluku o tome da li da se prekine dojenje ili da se nastavi/prekine terapija lekom Geltro, treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete, kao i korist primene terapije za ženu.

Plodnost

Pri izloženosti leku koja je slična onoj kod ljudi, nije utvrđen uticaj na plodnost ženki ili mužjaka pacova. Međutim, ne može se isključiti rizik za ljude (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Eltrombopag ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kada se razmatra sposobnost pacijenata da izvršava zadatke koji zahtevaju rasuđivanje, motoričke i kognitivne sposobnosti, treba imati na umu kliničko stanje pacijenta i profil neželjenih reakcija eltrombopaga, uključujući vrtoglavicu i smanjenu budnost.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Imunska trombocitopenija kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata

Bezbednost eltrombopaga ispitana je kod odraslih pacijenata ($N=763$) tokom sveukupnih, dvostruko slepih, placebom kontrolisanih studija TRA100773A i B, TRA102537 (RAISE) i TRA113765, u kojima su 403

pacijenta bila izložena primeni eltrombopagu i 179 izloženih placebo, kao dodatak podacima iz završenih studija otvorenog dizajna (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) i TRA112940 (videti odeljak 5.1). Pacijenti su primali ispitivani lek do 8 godina (u studiji EXTEND). Najznačajnija zabeležena ozbiljna neželjena dejstva bila su hepatotoksičnost i trombotični/tromboembolijski događaji. Najčešće zabeležene neželjene reakcije, koje su se javila kod najmanje 10% pacijenata, obuhvataju mučninu, proliv, povećane vrednosti alanin aminotransferaze i bolove u leđima.

Bezbednost primene eltrombopaga kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta 1 do 17 godina) sa prethodno lečenim ITP-om je prikazana u dve studije (N=171) (videti odeljak 5.1). PETIT2 (TRA115450) je bila iz dva dela, dvostruko slepa i otvorena, randomizovana, placebo kontrolisana studija. Pacijenti su randomizovani u odnosu 2:1 i primali su eltrombopag (n=63) ili placebo (n=29) do 13 nedelja u randomizovanom periodu studije. Studija PETIT (TRA108062) sastojala se od tri dela, sa raspoređenom kohortom, otvorenog i dvostruko slepog, randomizovanog, placebo kontrolisanog dizajna. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 2:1 i primali su eltrombopag (n=44) ili placebo (n=21), tokom 7 nedelja. Profil neželjenih dejstava bio je uporediv sa onim kod odraslih osoba, uz neke dodatne neželjene reakcije navedene u tabeli u nastavku teksta, obeležene znakom ♦. Najčešće neželjene reakcije kod pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om uzrasta od 1 godine i starijih (učestalost $\geq 3\%$, češća nego kod placeba) bila su infekcije gornjeg respiratornog trakta, nazofaringitis, kašalj, pireksija, bol u abdomenu, orofaringealan bol, zubobolja i rinoreja.

Trombocitopenija sa HCV infekcijom kod odraslih pacijenata

U studiji ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 ispitanika je dobijalo eltrombopag) i studija ENABLE 2 (TPL108390 n=805) su randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane, multicentrične studije kojima se procenjivala efikasnost i bezbednost eltrombopaga kod pacijenata sa HCV infekcijom, koji su inače bili prikladni za započinjanje antivirusne terapije. U ispitivanjima HCV-a, populacija za procenu bezbednosti je obuhvatila sve randomizovane pacijente koji su primili lek u dvostruko slepom ispitivanju tokom 2. dela studije ENABLE 1 (terapija eltrombopagom n=450, lečenje placebo n=232) i ENABLE 2 studija (terapija eltrombopagom n=506, primena placeba n=252). Pacijenti su analizirani na osnovu primljene terapije (ukupna populacija za procenu bezbednosti iz dvostruko slepog ispitivanja, eltrombopag n=955 i placebo n=484). Najznačajnija zabeležena ozbiljna neželjena dejstva bila su hepatotoksičnost i trombotični/tromboembolijski događaji. Najčešće neželjene reakcije, koje su se javile kod najmanje 10% pacijenata, uključivale su glavobolju, anemiju, smanjenje apetita, kašalj, mučninu, dijareju, hiperbilirubinemiju, alopeciju, svrab, mialgiju, pireksiju, zamor, simptome slične gripu, asteniju, drhtavicu i edeme.

Teška aplastična anemija kod odraslih pacijenata

Bezbednost eltrombopaga kod teške aplastične anemije procenjena je u otvorenom ispitivanju sa jednom grupom (N=43) u kojem se 11 pacijenata (26 %) lečilo > 6 meseci, a 7 pacijenata (16 %) lečilo se >1 godine (videti odeljak 5.1). Najčešće neželjene reakcije koje su se pojavile kod najmanje 10 % pacijenata uključivale su glavobolju, vrtoglavicu, kašalj, orofaringealnu bol, rinoreju, mučninu, dijareju, bol u abdomenu, povećane vrednosti transaminaza, artralgiiju, bol u ekstremitetima, mišićne spazme, umor, i pireksiju.

Teška aplastična anemija kod pedijatrijske populacije

Bezbednost primene eltrombopaga kod pedijatrijskih pacijenata sa refraktornom/recidivnom (kohorta A; n=14) ili prethodno nelečenom (kohorta B; n=37) TAA procenjena je u otvorenoj, nekontrolisanoj studiji povećanja doze kod svakog pojedinačnog pacijenta (ukupno N=51) (videti takođe odeljak 5.1 za detalje studije). Neželjeni događaji od posebnog interesa, uključujući akutno oštećenje funkcije bubrega, hepatotoksičnost, tromboembolijske događaje i klonalnu evoluciju ili citogenetske poremećaje, prijavljeni su kod 29 (56,9%), 39 (76,5%), 2 (3,9%) odnosno 1 (2,0%) pacijenta, respektivno. Generalno, učestalost, vrsta i težina neželjenih reakcija uočenih pri primeni eltrombopaga kod pedijatrijskih pacijenata sa TAA bile su u skladu sa onima uočenim kod odraslih pacijenata sa teškom aplastičnom anemijom.

Spisak neželjenih reakcija

Neželjene reakcije u studijama kod odraslih pacijenata sa ITP (n=763), pedijatrijskih pacijenata sa ITP (N=171), kod pacijenata sa HCV (n=1520) i kod pacijenata sa teškom aplastičnom anemijom u postmarketinškom periodu navedene su u daljem tekstu i klasifikovane prema MedDRA sistemu klasifikacije organa i prema učestalosti. Unutar svake klase sistema organa, neželjene reakcije su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju je zasnovana na sledećoj konvenciji (CIOMS III): veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 4. Neželjene reakcije u ispitivanoj populaciji sa ITP-om

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Veoma često	Nazofaringitis [†] , infekcije gornjeg respiratornog trakta [†]
	Često	Faringitis, grip, oralni herpes, pneumonija, sinuzitis, tonzilitis, respiratorne infekcije, gingivitis
	Povremeno	Infekcije kože
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Povremeno	Karcinom rektosigmoidnog dela debelog creva
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Često	Anemija, eozinofilija, leukocitoza, trombocitopenija, smanjene vrednosti hemoglobina, smanjenje broja leukocita
	Povremeno	Anizocitoza, hemolitička anemija, mijelocitoza, povećan broj nesegmentisanih neutrofila, prisustvo mijelocita, povećanje broja trombocita, povećane vrednosti hemoglobina
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	Hipersenzitivnost (preosetljivost)
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Hipokalemija, smanjenje apetita, povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi
	Povremeno	Anoreksija, giht, hipokalcemija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Poremećaji spavanja, depresija
	Povremeno	Apatija, promene raspoloženja, plačljivost
Poremećaji nervnog sistema	Često	Parestezija, hipoestezija, somnolencija, migrena
	Povremeno	Tremor, poremećaji ravnoteže, dizestezija, hemipareza, migrena sa aurom, periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, poremećaj govora, toksična neuropatija, vaskularna glavobolja
Poremećaji oka	Često	Suvoća oka, zamućen vid, bol u oku, smanjenje oštine vida
	Povremeno	Zamućenje sočiva, astigmatizam, kortikalna katarakta, pojačano suzenje, krvarenje u retini, retinalna pigmentna epiteliopatija, oštećenje vida, poremećaj u rezultatima testova oštine vida, blefaritis, suvi keratokonjunktivitis

Poremećaji uha i labirinta	Često	Bol u uhu, vertigo
Kardiološki poremećaji	Povremeno	Tahikardija, akutni infarkt miokarda, kardiovaskularni poremećaj, cijanoza, sinusna tahikardija, produženje QT intervala na elektrokardiogramu
Vaskularni poremećaji	Često	Tromboza dubokih vena, hematomi, naleti vrućine (valunzi)
	Povremeno	Embolija, površinski tromboflebitis, crvenilo lica
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji	Veoma često	Kašalj [†]
	Često	Orofaringealni bol [†] , rinoreja [†]
	Povremeno	Plućna embolija, infarkt pluća, nelagodnost u nosu, plikovi u orofarinksu, poremećaji sinusa, sindrom apneje u snu
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Mučnina, dijareja
	Često	Ulceracije u ustima, zubobolja [†] , povraćanje, bol u abdomenu [*] , krvarenje u ustima, flatulencija [*] Veoma često kod pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om
	Povremeno	Suva usta, glosodinija, osetljivost abdomena (na dodir), promene boje stolice, trovanje hranom, ubrzana peristaltika creva, hematemeza, neprijatan osećaj u ustima
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma često	Povećane vrednosti alanin aminotransferaze [†]
	Često	Povećane vrednosti aspartat aminotransferaze [†] , hiperbilirubinemija, poremećaj funkcije jetre
	Povremeno	Holestaza, lezija jetre, hepatitis, oštećenje jetre uzrokovano lekom
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip, alopecija, hiperhidroza, generalizovani svrab, petehije
	Povremeno	Urtikarija, dermatoze, hladan znoj, eritem, melanoza, poremećaj pigmentacije, diskoloracija kože, ljuštenje kože
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Bol u leđima
	Često	Mialgija, spazam mišića, mišićno-koštani bol, bolovi u kostima
	Povremeno	Mišićna slabost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Proteinurija, povećane vrednosti kreatinina u krvi, trombotična mikroangiopatija sa insuficijencijom bubrega [†]
	Povremeno	Insuficijencija bubrega, leukociturija, lupusni nefritis, nokturija, povećane vrednosti uree u krvi, povećane vrednosti odnosa protein/kreatinina u urinu
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Često	Menoragija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Pireksija [*] , bol u grudima, astenija [*] Veoma često kod pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om

	Povremeno	Osećaj vrućine, krvarenje na mestu uboda u krvni sud, osećaj nervoze, zapaljenje rane, malaksalost, osećaj stranog tela
Ispitivanja	Često	Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi
	Povremeno	Povećana koncentracija albumina u krvi, povećane koncentracije ukupnih proteina, smanjenje koncentracije albumina u serumu, povećanje pH urina
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Povremeno	Opekotine od sunca

♦ Dodatne neželjene reakcije zabeležene u pedijatrijskim studijama (uzrasta 1 do 17 godina).

† Povećane vrednosti alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze mogu da se jave istovremeno, iako sa veoma malom učestalošću.

‡ Grupisan termin sa preporučenim pojmovima akutno oštećenje funkcije bubrega i insuficijencija bubrega.

Tabela 5. Neželjene reakcije u ispitivanoj populaciji sa HCV-om (u kombinaciji sa antivirusnom interferon i ribavirin terapijom)

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Često	Infekcije urinarnog sistema, infekcije gornjeg dela respiratornog trakta, bronhitis, nazofaringitis, <i>influenca</i> , oralni herpes
	Povremeno	Gastroenteritis, faringitis
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Često	Maligna neoplazma jetre
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Anemija
	Često	Limfopenija
	Povremeno	Hemolitička anemija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Smanjenje apetita
	Često	Hiperglikemija, abnormalni gubitak telesne mase
Psihijatrijski poremećaji	Često	Depresija, anksioznost, poremećaji spavanja
	Povremeno	Stanje konfuzije, agitacija
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Glavobolja
	Često	Vrtoglavica, poremećaj pažnje, disgeuzija, hepatična encefalopatija, letargija, poremećaj pamćenja, parestezija
Poremećaji oka	Često	Katarakta, retinalni eksudati, suvoća oka, očni ikterus, retinalno krvarenje
Poremećaji uha i labirinta	Često	Vertigo
Kardiološki poremećaji	Često	Palpitacije
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često	Kašalj
	Često	Dispneja, orofaringealni bol, dispneja pri naporu, produktivni kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Mučnina, dijareja

	Često	Povraćanje, ascites, bol u abdomenu, bol u gornjem delu trbuha, dispepsija, suva usta, konstipacija, distenzija abdomena, zubobolja, stomatitis, gastroezofagealna refluksna bolest, hemoroidi, osećaj nelagodnosti u stomaku, varikoziteti jednjaka
	Povremeno	Krvarenje varikoziteta jednjaka, gastritis, aftozni stomatitis
Hepatobilijarni poremećaji	Često	Hiperbilirubinemija, žutica, oštećenje funkcije jetre uzrokovano lekovima
	Povremeno	Tromboza vene porte, insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Svrab
	Često	Osip, suvoća kože, ekcem, osip praćen svrabom, eritem, hiperhidroza, generalizovani svrab, alopecija
	Povremeno	Lezije na koži, diskoloracija kože, hiperpigmentacija kože, noćno znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Mialgija
	Često	Artralgija, spazm mišića, bol u leđima, bolovi u ekstremitetima, mišićno-koštana bol, bolovi u kostima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	Trombotična mikroangiopatija sa akutnom insuficijencijom bubrega [†] , dizurija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Pireksija, umor, simptomi slični gripu, astenija, drhtavica
	Često	Razdražljivost, bol, malaksalost, reakcija na mestu primene injekcije, bol u grudima koji nije srčanog porekla, edem, periferni edem
	Povremeno	Svrab na mestu primene injekcije, osip na mestu primene injekcije, nelagodnost u grudima
Ispitivanja	Često	Povećane koncentracije bilirubina u krvi, smanjenje telesne mase, smanjen broj leukocita, smanjene vrednosti hemoglobina, smanjen broja neutrofila, povećane vrednosti INR, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, povećane koncentracije glukoze u krvi, smanjene koncentracije albumina u krvi
	Povremeno	Produženje QT intervala na elektrokardiogramu

[†] Grupisani termin sa preporučenim terminima oligurija, insuficijencija bubrega i oštećenje funkcije bubrega.

Tabela 6. Neželjene reakcije u ispitivanoj populaciji sa teškom aplastičnom anemijom TAA

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Često	Neutropenija, infarkt slezine

Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Preopterećenje gvoždem, smanjen apetit, hipoglikemija, povećan apetit
Psihijatrijski poremećaji	Često	Anksioznost, depresija
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Glavobolja, vrtoglavica
	Često	Sinkopa
Poremećaji oka	Često	Suvoća oka, katarakta, očni ikterus, zamagljeni vid, oštećenje vida, plutajuće čestice u staklastom telu
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često	Kašalj, orofaringealna bol, rinoreja
	Često	Epistaksa
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Dijareja, mučnina, bol u abdomenu
	Često	Plikovi na oralnoj sluzokoži, bol u ustima, povraćanje, nelagodnost u abdomenu, konstipacija, krvarenje desni, distenzija abdomena, disfagija, promena boje stolice, oticanje jezika, poremećaj gastrointestinalne pokretljivosti, flatulencija
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma često	Povećane vrednosti transaminaza
	Često	Povećane koncentracije bilirubina u krvi (hiperbilirubinemija), žutica
	Nepoznato	Oštećenje jetre uzrokovano lekovima* *Prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre uzrokovano lekom kod pacijenata sa ITP-om i HCV-om
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Petehije, osip, pruritus, urtikarija, lezije na koži, makularni osip
	Nepoznato	Diskoloracija kože, hiperpigmentacija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Artralgiya, bol u ekstremitetima, mišićni spazam
	Često	Bol u leđima, mijalgija, bol u kostima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Hromaturija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Umor, pireksija, drhtavica
	Često	Astenija, periferni edem, malaksalost
Ispitivanja	Često	Povećane vrednosti kreatin fosfokinaze

Opis odabranih neželjenih dejstava

Trombotični/Tromboembolijski događaji (TED)

Od ukupnog broja odraslih pacijenata sa ITP-om koji su bili na terapiji eltrombopagom (n=446) u 3 kontrolisane i 2 nekontrolisane kliničke studije, 17 pacijenata je doživelo ukupno 19 TED (navedene redosledom prema opadajućoj učestalosti): trombozu dubokih vena (n=6), plućnu emboliju (n=6), akutni infarkt miokarda (n=2), infarkt mozga (n=2), emboliju (n=1) (videti odeljak 4.4).

U placebo kontrolisanom ispitivanju (n=288, populacija za procenu bezbednosti) nakon 2 nedelje terapije u okviru priprema za invazivne zahvate, 6 od 143 (4%) odraslih pacijenata sa hroničnim oboljenjem jetre a koji su bili u pripremi za invazivne procedure, doživelo je 7 tromboembolijskih događaja TED u sistemu vene porte i 2 od 145 (1%) pacijenata u placebo grupi doživelo je 3 tromboembolijska događaja. Pet od 6 pacijenata lečenih eltrombopagom doživelo je tromboembolijski događaj pri broju trombocita > 200 000/mikrolitru.

Nisu identifikovani specifični faktori rizika kod pacijenata koji su doživeli tromboembolijski događaj, sa izuzetkom broja trombocita $\geq$ 200 000/mikrolitru (videti odeljak 4.4).

U kontrolisanim ispitivanjima pacijenata sa trombocitopenijom i HCV-om (n=1439), 38 od 955 pacijenata (4%) lečenih eltrombopagom doživelo je TED, dok je u placebo grupi TED imalo 6 od 484 pacijenta (1%).

Tromboza vene porte bila je najčešći TED u obe terapijske grupe (2% kod pacijenata koji su primali eltrombopag, u poređenju sa < 1% za placebo) (videti odeljak 4.4). Pacijenti koji su imali male koncentracije albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeks ≥ 10 imali su dvostruko veći rizik od TED, u poređenju sa pacijentima sa većim koncentracijama albumina; pacijenti stariji od 60 godina imali su dvostruko veći rizik od TED u poređenju sa mlađim pacijentima.

Dekompenzacija jetre (primena sa interferonom)

Kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom C i cirozom, tokom terapije alfa interferonom povećan je rizik od dekompenzacije jetre. U dva kontrolisana klinička ispitivanja pacijenata sa trombocitopenijom i HCV-om, dekompenzacija jetre (ascites, hepatična encefalopatija, krvarenje iz varikoziteta, spontani bakterijski peritonitis) zabeležena je češće u grupi sa eltrombopagom (11%), nego u grupi sa placebom (6%). Kod pacijenata sa malom početnom koncentracijom albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeksom ≥ 10 , na početku terapije, postojao je tri puta veći rizik od dekompenzacije jetre, uz povećan rizik od neželjenih dejstava sa smrtnim ishodom u poređenju sa pacijentima koji su imali manje uznapredovalu bolest jetre. Ovim pacijentima eltrombopag se može primeniti samo nakon pažljive procene očekivane koristi u odnosu na rizik. Pacijente sa ovim karakteristikama treba pažljivo pratiti u cilju prepoznavanja znakova i simptoma dekompenzacije jetre (videti odeljak 4.4).

Hepatotoksičnost

U kontrolisanim kliničkim studijama kod pacijenata sa hroničnim ITP-om koji su na terapiji eltrombopagom, zabeleženo je povećanje vrednosti ALT-a, AST-a i bilirubina u serumu (videti odeljak 4.4).

Ova povećanja su uglavnom bila blaga (prvog do drugog stepena), reverzibilna i nisu bila udružena sa klinički značajnim simptomima koji bi ukazivali na oštećenje funkcije jetre. U tri placebo kontrolisana klinička ispitivanja kod odraslih sa hroničnim ITP-om, poremećaj funkcionalnih testova jetre četvrtog stepena se javio kod jednog pacijenta u placebo grupi i jednog pacijenta u eltrombopag grupi. U dva placebo kontrolisana klinička ispitivanja kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 1 do 17 godina) sa hroničnim ITP-om, zabeležene su vrednosti ALT-a $\geq 3 \times$ GGN kod 4,7% pacijenata iz grupe lečenih eltrombopagom i kod 0% iz grupe koja je dobijala placebo.

U dva kontrolisana klinička ispitivanja kod pacijenata sa HCV-om, zabeležene su vrednosti ALT-a ili AST-a $\geq 3 \times$ GGN kod 34% slučajeva u eltrombopag grupi i 38% slučajeva u placebo grupi. Kod većine pacijenata koji su primali eltrombopag u kombinaciji sa peginterferonom/ribavirinom će se javiti indirektna hiperbilirubinemija. Vrednost ukupnog bilirubina $\geq 1,5 \times$ GGN je prijavljen kod 76% pacijenata iz grupe koja je lečena eltrombopagom i kod 50% pacijenata iz grupe koja je dobijala placebo.

U ispitivanju refraktorne teške aplastične anemije faze II sa jednom grupom, istovremeni ALT ili AST $> 3 \times$ GGN sa ukupnim (indirektnim) bilirubinom $> 1,5 \times$ GGN bio je prijavljen kod 5 % pacijenata. Koncentracija ukupnog bilirubina $> 1,5 \times$ GGN se javila kod 14 % pacijenata.

Trombocitopenija nakon obustave terapije

U tri kontrolisana klinička ispitivanja ITP-a, nakon obustave terapije, zabeležen je prolazni pad broja trombocita na vrednosti manje od početnih kod 8% pacijenata iz grupe lečenih eltrombopagom i kod 8% pacijenata iz grupe koja je dobijala placebo (videti odeljak 4.4).

Povećanje količine retikulina u koštanoj srži

Tokom studije, nijedan pacijent nije ispoljio znake klinički relevantnih poremećaja koštane srži, niti su njihovi klinički nalazi ukazivali na disfunkciju koštane srži. Kod malog broja pacijenata sa ITP-om, terapija eltrombopagom je obustavljena usled povećanja retikulina u koštanoj srži (videti odeljak 4.4).

Citogenetski poremećaji

U fazi II kliničkog ispitivanja refraktorne teške aplastične anemije sa primenom eltrombopaga početnom dozom od 50 mg/dan (povećavana je svake dve nedelje do najviše 150 mg/dan) (ELT112523), zapažena je

incidenca novih citogenetskih poremećaja kod 17,1 % odraslih pacijenata [7/41 (gde su 4 pacijenta imala promene na hromozomu 7)]. Medijana vremena ispitivanja do pojave citogenetskog poremećaja bila je 2,9 meseci.

U fazi II kliničkog ispitivanja refraktorne teške aplastične anemije sa primenom eltrombopaga pri dozi od 150 mg/dan (sa etničkim ili s dobom povezanim modifikacijama doze po potrebi) (ELT116826), incidenca novih citogenetskih poremećaja bila je uočena kod 22,6 % odraslih pacijenata [7/31 (gde su troje od njih imali promene na hromozomu 7)]. Svih 7 pacijenata imalo je normalnu citogenetiku na početku. Šest pacijenata imalo je citogenetski poremećaj u 3. mesecu terapije eltrombopagom i jedan pacijent je imao citogenetski poremećaj u 6. mesecu.

Hematološki maligniteti

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja, može doći do prekomernog povećanja broja trombocita i kao rezultat toga mogu nastati trombotične/tromboembolijske komplikacije. U slučaju predoziranja, treba razmotriti oralnu primenu preparata koji sadrže katjone metala poput kalcijuma, aluminijuma ili magnezijuma, a koji imaju sposobnost stvaranja helata sa eltrombopagom kako bi se smanjila resorpcija. Potrebno je pažljivo praćenje broja trombocita. Terapiju eltrombopagom treba ponovo uvesti u skladu sa preporukama o doziranju i načinu primene (videti odeljak 4.2).

U kliničkim ispitivanjima prijavljen je jedan slučaj predoziranja, gde je pacijent uneo 5000 mg eltrombopaga. Prijavljene neželjene reakcije su uključivale: blag osip, prolaznu bradikardiju, povećanje vrednosti ALT i AST i zamor. Najveće vrednosti enzima jetre, koje su merene između 2. i 18. dana nakon ingestije, dostigle su maksimalne vrednosti od 1,6 puta veće od gornje granice normalnih vrednosti, za ALT 3,9 puta veće od gornje granice normalnih vrednosti, a za ukupni bilirubin 2,4 puta veće od gornje granice normalnih vrednosti. Broj trombocita je iznosio 672000/mikrolitru 18. dana nakon ingestije, a najveća izmerena vrednost broja trombocita bila je 929 000/mikrolitru. Svi poremećaji su uklonjeni bez ostavljanja odgovarajućih posledica, nakon tretmana.

S obzirom na to da se eltrombopag ne izlučuje u značajnoj meri preko bubrega i da je u velikom procentu vezan za proteine plazme, ne očekuje se da će hemodijaliza biti efikasna u eliminaciji eltrombopaga.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antihemoragijski lekovi, ostali sistemski hemostatici

ATC šifra: B02BX05

Mehanizam dejstva

Trombopoetin (TPO) je glavni citokin uključen u regulaciju megakariopoeze i stvaranja trombocita i predstavlja endogeni ligand za TPO-R. Eltrombopag interaguje sa transmembranskim delom humanog TPO-R i aktivira signal za kaskadu sličnu, mada ne i identičnu, onoj koju aktivira endogeni trombopoetin (TPO), čime podstiče proliferaciju i diferencijaciju matičnih ćelija koštane srži.

Klinička efikasnost i bezbednost

Studije imunske (primarne) trombocitopenije (ITP)

Dva randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana ispitivanja faze III, RAISE (TRA102537) i TRA100773B kao i dve otvorene studije REPEAT (TRA108057) i EXTEND (TRA105325), ispitala su efikasnost i bezbednost primene eltrombopaga kod odraslih pacijenata sa prethodno lečenim ITP-om. Sveukupno, eltrombopag je primenjen kod ukupno 277 pacijenata sa ITP-om tokom najmanje 6 meseci i kod 202 pacijenta tokom najmanje 1 godine. Studija II faze, sa jednom grupom, TAPER (CETB115J2411) je ispitala bezbednost i efikasnost eltrombopaga i njegovu sposobnost da indukuje održiv odgovor nakon obustave terapije kod 105 odraslih pacijenata sa ITP-om, kod kojih je došlo do relapsa ili nisu odgovorili na terapiju kortikosteroidima, koja je primenjena kao prva linija terapije.

Dvostruko slepa, placebo kontrolisana ispitivanja

Studija RAISE: 197 pacijenata sa ITP-om randomizovano je u dve grupe u odnosu 2:1, grupu koja je uzimala eltrombopag (n=135) i placebo grupu (n=62). Pacijenti su stratifikovani na osnovu izvršene splenektomije, primenom prethodne terapije lekovima za ITP i broja trombocita na početku ispitivanja. Prilagođavanje doze eltrombopaga je rađeno individualno, prema broju trombocita, tokom 6 meseci terapije. Svi pacijenti su započeli terapiju inicijalnom dozom od 50 mg eltrombopaga. Od 29. dana do kraja ispitivanja, 15-28% pacijenata lečenih eltrombopagom je primalo dozu održavanja ≤ 25 mg, a 29-53% njih je primalo 75 mg.

Pored toga, pacijenti su mogli postepeno da prestanu sa uzimanjem pratećih lekova za ITP i da primaju terapiju za brzo ublažavanje simptoma (engl. *rescue treatment*) prema lokalno propisanim standardima lečenja. Više od polovine svih pacijenata, iz svake ispitivane grupe imalo je ≥ 3 prethodno primenjene terapije za ITP, a kod 36% je prethodno urađena splenektomija.

Medijana početnog broja trombocita je bila 16 000/mikrolitru u obe ispitivane grupe, a u grupi pacijenata koji su bili na terapiji eltrombopagom, broj trombocita se održavao iznad 50 000/mikrolitru tokom svakog merenja počevši od 15. dana. U poređenju sa grupom koja je primala placebo, medijana broja trombocita u placebo grupi ostala je < 30 000/mikrolitru tokom celog trajanja studije.

Odgovor na terapiju u vidu broja trombocita od 50000 – 400000/mikrolitru, u odsustvu pomoćne terapije je postignut kod značajno većeg broja pacijenata lečenih eltrombopagom, tokom 6 meseci terapije, ($p < 0,001$) (videti Tabelu 7). Kod 54% pacijenata lečenih eltrombopagom i 13% pacijenata iz placebo grupe postignut je ovaj nivo odgovora nakon 6 nedelja terapije. Sličan odgovor u broju trombocita se održao tokom trajanja ispitivanja, 52% i 16% pacijenata koji su imali odgovor na terapiju nakon perioda od 6 meseci.

Tabela 7. Sekundarni rezultati efikasnosti iz RAISE studije

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62

Ključni sekundarni parametri praćenja		
Kumulativni broj nedelja sa brojem trombocita $\geq 50\ 000$ -400 000/mikrolitru, Srednja vrednost (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacijenti sa $\geq 75\%$ merenih vrednosti u cilnom opsegu (50 000 do 400 000/mikrolitru), n (%)	51 (38)	4 (7)
p-vrednost ^a	< 0,001	
Pacijenti sa krvarenjem (stadijumi 1-4 prema SZO) u bilo kom periodu tokom 6 meseci, n (%)	106 (79)	56 (93)
p-vrednost ^a	0,012	
Pacijenti sa krvarenjem (stadijumi 2-4 prema SZO) u bilo kom periodu tokom 6 meseci, n (%)	44 (33)	32 (53)
p-vrednost ^a	0,002	
Pacijenti koji zahtevaju terapiju za brzo ublažavanje simptoma (rescue), n (%)	24 (18)	25 (40)
p-vrednost ^a	0,001	
Pacijenti koji su primali terapiju za ITP na početku ispitivanja (n)	63	31
Pacijenti koji su imali tendenciju smanjenja ili ukidanja početne terapije, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
p-vrednost ^a	0,016	

a Model logističke regresije prilagođen za randomizaciju stratifikovanih varijabli

b 21 od 63 (33%) pacijenata lečenih eltrombopagom koji su primali druge lekove za lečenje ITP na početku ispitivanja, trajno su prekinuli uzimanje svih prethodnih lekova za ITP.

Na početku ispitivanja, više od 70% pacijenata sa ITP-om u svakoj ispitivanoj grupi, prijavilo je neki oblik krvarenja (stadijumi 1-4 prema SZO), a više od 20% je prijavilo klinički značajno krvarenje (gradusa 2-4 prema SZO). Udeo pacijenata lečenih eltrombopagom sa nekim oblikom krvarenja (gradusa 1-4) i klinički značajnim krvarenjem (gradusa 2-4) smanjen je u odnosu na početnu vrednost za približno 50% od 15. dana do kraja ispitivanja, tokom šestomesečnog perioda lečenja.

Studija TRA100773B: Primarni parametar praćenja efikasnosti je bio procenat pacijenata koji reaguju na terapiju, odnosno pacijenti sa ITP-om koji su ispoljili povećanje broja trombocita $\geq 50\ 000$ /mikrolitru 43. dana u odnosu na početne vrednosti od $< 30\ 000$ /mikrolitru; pacijenti koji su prekinuli primenu terapije pre planiranog završetka zbog broja trombocita $> 200\ 000$ /mikrolitru se smatraju onima koji reaguju na terapiju, dok oni koji su prekinuli terapiju iz bilo kog drugog razloga se smatraju onima koji ne reaguju na lečenje, bez obzira na broj trombocita. Ukupno 114 pacijenata prethodno lečenih od ITP-a je randomizovano u grupe u odnosu 2:1, grupa na terapiji eltrombopagom (n=76) i placebo grupa (n=38) (videti Tabelu 8).

Tabela 8. Rezultati efikasnosti iz studije TRA100773B

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
Ključni primarni parametri praćenja		

Pogodni za analizu efikasnosti, n	73	37
Pacijenti sa brojem trombocita $\geq 50\ 000$ /mikrolitru nakon 42. dana terapije (u poređenju sa početnim vrednostima $< 30\ 000$ /mikrolitru), n (%)	43 (59)	6 (16)
p-vrednost ^a	< 0,001	
Ključni sekundarni parametri praćenja		
Pacijenti sa procenom krvarenja 43. dana, n	51	30
Krvarenje (gradusa 1-4 prema SZO), n (%)	20 (39)	18 (60)
p-vrednost ^a	0,029	

a Model logističke regresije prilagođen za randomizaciju stratifikovanih parametara

U oba ispitivanja, RAISE i TRA100773B, odgovor na terapiju eltrombopagom je bio sličan placebo, nezavisno od primene drugih lekova za lečenje ITP-a, status u vezi sa splenektomijom i početni broj trombocita ($\leq 15\ 000$ /mikrolitru, $> 15\ 000$ /mikrolitru) prilikom randomizacije.

U ispitivanjima RAISE i TRA100773B, u podgrupi pacijenata sa ITP-om kojima je početna vrednost trombocita $\leq 15\ 000$ /mikrolitru, medijana broja trombocita nije dostigla ciljnu vrednost ($> 50\ 000$ /mikrolitru), iako je u obe studije 43% pacijenata odgovorilo na terapiju eltrombopagom nakon 6 nedelja. Dodatno, u RAISE studiji, 42% pacijenata sa početnim brojem trombocita $\leq 15\ 000$ /mikrolitru lečenih eltrombopagom odgovorilo je na terapiju na kraju šestomesečnog perioda ispitivanja. Četrdeset dva do 60% pacijenata lečenih eltrombopagom u RAISE studiji primalo je dozu leka od 75 mg dnevno od 29. dana do kraja lečenja.

Studije otvorenog dizajna, bez kontrolne grupe

REPEAT (TRA108057): Ovo ispitivanje otvorenog dizajna, sa ponovljenom primenom doza (tri šestonedeljna ciklusa terapije, praćena periodom od 4 nedelje bez terapije), je pokazalo da periodična primena višestrukih ciklusa eltrombopaga ne pokazuje gubitak odgovora.

EXTEND (TRA105325): Eltrombopag je primenjen kod 302 pacijenta sa ITP-om u produžetku otvorenog ispitivanja EXTEND (TRA105325), 218 pacijenata je završilo 1 godinu, 180 pacijenata je završilo 2 godine, 107 pacijenata je završilo 3 godine, 75 pacijenata je završilo 4 godine, 34 pacijenta je završilo 5 godina i 18 pacijenata je završilo 6 godina ispitivanja. Medijana početnog broja trombocita iznosila je 19000/mikrolitru pre primene eltrombopaga. Medijana broja trombocita nakon 1, 2, 3, 4, 5, 6 i 7 godina ispitivanja iznosila je 85000/mikrolitru, 85000/mikrolitru, 105000/mikrolitru, 64000/mikrolitru, 75000/mikrolitru, 119000/mikrolitru, odnosno 76 000/mikrolitru.

TAPER (CETB115J2411): Ovo je bila studija II faze sa jednom grupom, koja je obuhvatila pacijente sa ITP-om lečene eltrombopagom, nakon neuspešne terapije kortikosteroidima, lekovima prve linije terapije, nezavisno od vremena od postavljanja dijagnoze. U studiju je uključeno ukupno 105 pacijenata, koji su terapiju eltrombopagom započeli dozom od 50 mg jednom dnevno (25 mg jednom dnevno kod pacijenata istočno/jugoistočnoazijskog porekla). Doza eltrombopaga je korigovana tokom perioda lečenja, na osnovu individualnog broja trombocita, u cilju postizanja broja trombocita $\geq 100\ 000$ /mikrolitru.

Od 105 pacijenata koji su bili uključeni u ispitivanje i koji su primili najmanje jednu dozu eltrombopaga, 69 pacijenata (65,7 %) je završilo terapiju i 36 pacijenata (34,3 %) je rano prekinulo terapiju.

Analiza održivog odgovora bez terapije

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je udeo pacijenata sa održanim odgovorom bez lečenja do 12. meseca. Pacijenti koji su postigli broj trombocita ≥ 100000 /mikrolitru i održali broj trombocita oko 100 000/mikrolitru tokom 2 meseca (bez smanjenja vrednosti ispod 70 000/mikrolitru) bili su prikladni za postupno smanjivanje doze eltrombopaga i prekid lečenja. Da bi se smatralo da je postignut održivi odgovor bez terapije, kod pacijenata je trebalo da bude održan broj trombocita $\geq 30\ 000$ /mikrolitru, bez događaja krvarenja ili korišćenja terapije za brzo ublažavanje simptoma i tokom razdoblja postupnog smanjivanja doze i nakon prekida terapije do 12. meseca.

Trajanje postupnog smanjivanja doze je bilo individualizovano zavisno od početne doze i odgovora pacijenta. Raspored postupnog smanjivanja doze je preporučivao smanjivanja doze po 25 mg svake dve nedelje ukoliko su brojevi trombocita bili stabilni. Nakon što je dnevna doza bila smanjena na 25 mg tokom dve nedelje, doza od 25 mg bila je primenjivana samo svaki drugi dan tokom 2 nedelje do prekida lečenja. Postupno smanjivanje doze sprovedeno je u manjim koracima po 12,5 mg svake druge nedelje za pacijente istočno/jugoistočnoazijskog porekla. Ukoliko se dogodio relaps (definisan kao broj trombocita $< 30\ 000$ /mikrolitru), pacijentima je ponuđen novi ciklus lečenja eltrombopagom sa odgovarajućom početnom dozom.

- Osamdeset devet pacijenata (84,8 %) postiglo je potpuni odgovor (broj trombocita ≥ 100000 /mikrolitru) (1. korak, Tabela 9) i 65 pacijenata (61,9 %) održalo je potpuni odgovor tokom najmanje 2 meseca bez smanjenja broja trombocita ispod 70000/mikrolitru (2. korak, Tabela 9). Četrdeset četiri pacijenta (41,9 %) mogla su postupno smanjiti dozu eltrombopaga do prekida lečenja, istovremeno održavajući broj trombocita ≥ 30000 /mikrolitru bez događaja krvarenja ili korišćenja terapije za brzo ublažavanje simptoma (3. korak, Tabela 9).

U studiji je postignut primarni parametar praćenja pokazujući da eltrombopag može izazvati održivi odgovor bez lečenja, bez događaja krvarenja ili korišćenja terapije za brzo ublažavanje simptoma, do 12. meseca kod 32 od 105 uključenih pacijenata (30,5 %; $p < 0,0001$; 95 % CI: 21,9; 40,2) (4. korak, Tabela 9). Do 24. meseca, 20 od 105 uključenih pacijenata (19,0 %; 95 % CI: 12,0; 27,9) održalo je održivi odgovor bez terapije, bez događaja krvarenja ili korišćenja terapije za brzo ublažavanje simptoma (5. korak, Tabela 9).

Medijana trajanja održivog odgovora nakon prekida lečenja do 12. meseca bila je 33,3 nedelje (minimum-maksimum: 4-51), a medijana trajanja održivog odgovora nakon prekida lečenja do 24. meseca bila je 88,6 nedelje (minimum-maksimum: 57-107).

Nakon postepenog smanjivanja doze i prekida terapije eltrombopagom, 12 pacijenata je izgubilo odgovor, 8 od njih je ponovno započelo terapiju eltrombopagom i 7 je imalo povratak odgovora.

Tokom 2-godišnjeg praćenja, 6 od 105 pacijenata (5,7 %) imalo je tromboembolijske događaje, od kojih su 3 pacijenta (2,9 %) imala trombozu dubokih vena, 1 pacijent (1,0 %) je imao trombozu površinskih vena, 1 pacijent (1,0 %) je imao trombozu kavernoznog sinusa, 1 pacijent (1,0 %) je imao cerebrovaskularni insult i 1 pacijent (1,0 %) je imao plućnu emboliju. Od 6 pacijenata, 4 pacijenta su imala tromboembolijske događaje koji su prijavljeni kao 3. stepn ili veći, a 4 pacijenta su imala tromboembolijski događaj koji je prijavljen kao ozbiljan. Nije bilo prijavljenih slučajeva sa smrtnim ishodom.

Dvadeset od 105 pacijenata (19,0 %) imalo je blage do teške događaje krvarenja tokom terapije pre početka postepenog smanjivanja doze. Pet od 65 pacijenata (7,7 %) koji su započeli postupno smanjivanje doze imalo je blage do umerene događaje teškog krvarenja tokom postupnog smanjivanja doze. Nije se dogodio nijedan događaj teškog krvarenja tokom postupnog smanjivanja doze. Dva od 44 pacijenta (4,5 %) koji su postupnim

smanjivanjem doze prekinuli lečenje eltrombopagom imala su blage do umerene događaje krvarenja nakon prekida lečenja do 12. meseca. Nije se dogodio nijedan događaj teškog krvarenja tokom tog razdoblja. Nijedan pacijent koji je prekinuo lečenje eltrombopagom i ušao u drugu godinu praćenja nije imao događaj krvarenja tokom druge godine. Dva događaja intrakranijalnog krvarenja sa smrtnim ishodom bila su prijavljena tokom dvogodišnjeg praćenja. Oba događaja su se dogodila tokom terapije, ne u kontekstu postupnog smanjivanja doze. Nije se smatralo da su ti događaji povezani sa ispitivanim lečenjem.

Sveukupna analiza bezbednosti je konzistentna sa prethodno prijavljenim podacima i procena odnosa rizika i koristi ostala je nepromenjena za primenu eltrombopaga kod pacijenata sa ITP-om.

Tabela 9. Udeo pacijenata sa održivim odgovorom bez terapije u 12. mesecu i u 24. mesecu (potpuni podaci za analizu) u TAPER studiji

	Svi pacijenti N=105		Testiranje hipoteze	
	n (%)	95 % CI	p-vrednost	Odbaciti H0
1. korak: Pacijenti koji su najmanje jednom postigli broj trombocita ≥ 100000 /mikrolitru	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
2. korak: Pacijenti koji su održali stabilni broj trombocita tokom 2 meseca nakon postizanja 100000/mikrolitru (bez broja < 70000 /mikrolitru)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
3. korak: Pacijenti koji su mogli postupno smanjivati dozu eltrombopaga do prekida lečenja, održavajući broj trombocita ≥ 30000 /mikrolitru bez događaja krvarenja ili korišćenja bilo koje terapije za brzo ublažavanje simptoma	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
4. korak: Pacijenti sa održivim odgovorom bez lečenja do 12. meseca, sa održivim brojem trombocita ≥ 30000 /mikrolitru bez događaja krvarenja ili korišćenja bilo koje terapije za brzo ublažavanje simptoma	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	$< 0,0001^*$	Da
5. korak: Pacijenti sa održivim odgovorom bez lečenja od 12. meseca do 24. meseca, održavajući broj trombocita ≥ 30000 /mikrolitru bez događaja krvarenja ili korišćenja bilo koje terapije za brzo ublažavanje simptoma	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N: Ukupni broj pacijenata u terapijskoj grupi. To je imenilac za izračunavanje procenta (%).

n: Broj pacijenata u odgovarajućoj kategoriji.

95 % CI za distribuciju učestalosti je izračunat korišćenjem egzaktna metode *Clopper-Pearson*. *Clopper-Pearson* test je korišćen za testiranje da li je udeo pacijenata sa odgovorom bio $> 15\%$. CI i p-vrednosti su prijavljene.

* Ukazuje na statističku značajnost (jednostranu) pri nivou 0,05.

Rezultati analize odgovora na terapiju prema vremenu od dijagnoze ITP

U *ad-hoc* analizi koja je sprovedena kod 105 pacijenata, na osnovu vremena od postavljanja dijagnoze ITP-a, u cilju procene ranog odgovora na eltrombopag u 4 različite kategorije, prema vremenu proteklom od postavljanja dijagnoze ITP-a (novodijagnostikovani ITP < 3 meseca, perzistentan ITP 3 do < 6 meseci, perzistentan ITP 6 do ≤ 12 meseci, hronični ITP > 12 meseci). ITP dijagnozu manje od 3 meseca je imalo 49% (n=51) pacijenata, kod 20% pacijenata (n=21) dijagnoza je postavljena od 3 do < 6 meseci, kod 17% (n=18) od 6 do ≤ 12 meseci, a kod 14% (n=15) > 12 meseci.

Do datuma preseka podataka (22.10.2021), pacijenti su bili izloženi eltrombopagu uz medijanu trajanja terapije (Q1-Q3) od 6,2 meseca (2,3 – 12,0 meseci). Medijana (Q1-Q3) broja trombocita na početku terapije je iznosila 16 000/mikrolitru (7 800 – 28 000/mikrolitru).

Odgovor u broju trombocita (definisan kao broj trombocita ≥ 50000 /mikrolitru najmanje jednom tokom 9 nedelja bez primene terapije za brzo ublažavanje simptoma) je postignut kod 84% (95% CI: 71% do 93%) pacijenata sa novodijagnostikovanim ITP-om, 91% (95% CI: 70% do 99%), odnosno 94% (95% CI: 73% do 100%) pacijenata sa perzistentim ITP-om (sa dijagnozom ITP-a 3 do < 6 meseci, odnosno 6 do ≤ 12 meseci) i 87% (95% CI: 60% do 98%) pacijenata sa hroničnim ITP-om.

Stopa potpunog odgovora, definisanog kao broj trombocita $\geq 100\ 000$ /mikrolitru najmanje jednom do 9. nedelje bez primene terapije za brzo ublažavanje simptoma, je iznosila 75% (95% CI: 60% do 86%), kod pacijenata sa novodijagnostikovanim ITP-om, 76% (95% CI: 53% do 92%), odnosno 72% (95% CI: 47% do 90%) kod pacijenata sa perzistentim ITP-om (sa dijagnozom ITP-a 3 do < 6 meseci, odnosno 6 do ≤ 12 meseci) i 87% (95% CI: 60% do 98%) kod pacijenata sa hroničnim ITP-om.

Stopa održivog odgovora trombocita, definisanog kao broj trombocita ≥ 50000 /mikrolitru pri najmanje 6 od 8 uzastopnih merenja, bez primene terapije za brzo ublažavanje simptoma tokom prvih 6 meseci studije, je iznosila 71% (95% CI: 56% do 83%) kod pacijenata sa novodijagnostikovanim ITP-om, 81% (95% CI: 58% do 95%), odnosno 72% (95% CI: 47% do 90,3%) kod pacijenata sa perzistentim ITP-om (sa dijagnozom ITP-a 3 do < 6 meseci, odnosno 6 do ≤ 12 meseci) i 80% (95% CI: 52% do 96%) kod pacijenata sa hroničnim ITP-om.

Kada se za procenu koristila skala krvarenja prema SZO, udeo novodijagnostikovanih i pacijenata sa perzistentnim ITP-om bez krvarenja u 4. nedelji, se kretao od 88% do 95%, u poređenju sa 37% do 57% na početku terapije. Kod pacijenata sa hroničnim ITP-om, ova stopa je bila 93% u poređenju sa 73% na početku terapije.

Bezbednost eltrombopaga je bila konzistentna u svim ITP kategorijama i u skladu sa njegovim utvrđenim bezbednosnim profilom.

Klinička ispitivanja poređenja eltrombopaga sa drugim terapijskim opcijama (npr. splenektomija) nisu sprovedena. Pre uvođenja terapije treba razmotriti dugoročnu bezbednost eltrombopaga.

Pedijatrijska populacija (uzrasta od 1 do 17 godina)

Bezbednost i efikasnost primene eltrombopaga kod pedijatrijskih pacijenata su ispitane u dve kliničke studije.

Studija TRA115450 (PETIT2): Primarni parametar praćenja ishoda je bio održiv odgovor, definisan kao udeo pacijenata na terapiji eltrombopagom, u poređenju sa placebom, koji su postigli broj trombocita $\geq 50\ 000$ /mikrolitru tokom najmanje 6 od 8 nedelja (bez dodatne terapije), između 5. i 12. nedelje tokom dvostruko slepog perioda randomizacije. Pacijenti su imali dijagnozu hroničnog ITP-a u periodu od najmanje 1 godine, bili su refraktorni ili su imali relaps na najmanje jednoj prethodnoj terapiji za ITP, ili nisu mogli da nastave drugu terapiju za ITP iz medicinskog razloga, a imali su broj trombocita < 30000/mikrolitru. Devedeset dva pacijenta su randomizovana u tri kohorte određene starosne dobi (2:1) na terapiju eltrombopagom (n=63) ili placebom (n=29). Doza eltrombopaga mogla se prilagođavati na osnovu broja trombocita individualno kod svakog pojedinačnog pacijenta.

Sveukupno gledano značajno veći udeo pacijenata koji su uzimali eltrombopag (40%), u poređenju sa pacijentima koji su uzimali placebo (3%), je postigao primarni parametar praćenja u studiji (odnos verovatnoće: 18,0 [95% CI: 2,3; 140,9] $p < 0,001$), što je bilo slično u sve tri kohorte određene starosne dobi (Tabela 10).

Tabela 10. Stope održivog odgovora trombocita na osnovu kohorte određene starosne dobi kod pedijatrijskih pacijenata sa hroničnim ITP-om

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

Kod statistički manjeg broja pacijenata na eltrombopagu je bila potrebna dodatna terapija za brzo ublažavanje simptoma tokom perioda randomizacije, u poređenju sa pacijentima koji su uzimali placebo (19% [12/63] naspram 24% [7/29], $p=0,032$).

Inicijalno je 71% pacijenata u grupi koja je primala eltrombopag, odnosno 69% u placebo grupi, prijavilo pojavu bilo kog oblika krvarenja (gradusa 1-4 prema SZO). U 12. nedelji je procenat pacijenata koji su uzimali eltrombopag i koji su prijavili pojavu bilo kog oblika krvarenja, smanjen na polovinu početnih vrednosti (36%). U poređenju sa 55% pacijenata koji su uzimali placebo, a koji su u 12. nedelji prijavili pojavu bilo kog oblika krvarenja.

Pacijentima je bilo dozvoljeno da smanje ili obustave početnu terapiju za ITP samo tokom otvorene faze ispitivanja i 53% (8/15) pacijenata je uspešno smanjilo ($n=1$) ili obustavilo ($n=7$) početnu terapiju za ITP, uglavnom kortikosteroide, bez potrebe za terapijom za brzo ublažavanje simptoma.

Studija TRA108062 (PETIT): Primarni parametar praćenja je predstavljao udeo pacijenata koji su postigli broj trombocita $\geq 50\ 000$ /mikrolitu najmanje jednom između 1. i 6. nedelje perioda randomizacije. Pacijenti kojima je postavljena dijagnoza ITP-a u trajanju od najmanje 6 meseci i bili su refraktorni ili su imali relaps na najmanje jednoj prethodnoj terapiji za ITP uz broj trombocita $< 30\ 000$ /mikrolitru ($n=67$). Tokom perioda randomizacije, pacijenti su randomizovani prema tri kohorte određene starosne dobi (2:1) koji su uzimali eltrombopag ($n=45$) ili bili na placebo ($n=22$). Doza eltrombopaga mogla je da se prilagođava pojedinačno za svakog pacijenta na osnovu broja trombocita.

Sveukupno gledano, značajno veći udeo pacijenata koji su uzimali eltrombopag (62%), u poređenju sa pacijentima koji su uzimali placebo (32%), je ostvario primarni parametar praćenja (odnos verovatnoće: 4,3 [95% CI: 1,4; 13,3] $p=0,011$).

Održivi odgovor je zabeležen kod 50% pacijenata sa inicijalnim odgovorom, tokom 20 od 24 nedelje u ispitivanju PETIT 2 i tokom 15 od 24 nedelje u ispitivanju PETIT.

Studije hroničnog hepatitisa C povezanog sa trombocitopenijom

U dve randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije, ispitivana je efikasnost i bezbednost primene eltrombopaga u terapiji trombocitopenije kod pacijenata sa HCV infekcijom. U studiji ENABLE 1 je kao antivirusna terapija korišćen peginterferon alfa-2a zajedno sa ribavirinom, a u studiji ENABLE 2 peginterferon alfa-2b zajedno sa ribavirinom. Pacijenti nisu primali direktno-delujuće antivirusne lekove. U obe studije su uključeni pacijenti sa brojem trombocita $< 75\ 000$ /mikrolitru i stratifikovani prema broju

trombocita (< 50 000/mikrolitru i $\geq$ 50 000/mikrolitru do < 75 000/mikrolitru), HCV RNA pri skriningu (< 800 000 IU/ml i $\geq$ 800 000 IU/ml) i HCV genotipu (genotip 2/3, i genotip 1/4/6).

Osnovne karakteristike bolesti su bile slične u obe studije i u skladu sa HCV populacijom pacijenata sa kompenzovanom cirozom. Većina pacijenata imala je HCV genotip 1 (64%) su imali graničnu („bridging“) fibrozu/cirozu. Trideset jedan posto pacijenata je ranije primalo terapiju za anti-HCV, primarno pegilovani interferon uz ribavirin. Medijana početnog broja trombocita iznosila je 59 500/mikrolitru u obe terapijske grupe: 0,8% uključenih pacijenata je imalo broj trombocita < 20 000/mikrolitru, 28% uključenih pacijenata imalo je broj trombocita < 50 000/mikrolitru, a 72% uključenih pacijenata imalo je broj trombocita $\geq$ 50 000/mikrolitru.

Studije su obuhvatile dve faze - fazu pre antivirusne terapije i fazu antivirusne terapije. U fazi pre antivirusne terapije, pacijenti su u studiji otvorenog dizajna, primali eltrombopag kako bi povećali broj trombocita na $\geq$ 90 000/mikrolitru u ENABLE 1 i $\geq$ 100 000/mikrolitru u ENABLE 2 studiji. Medijana vremena potrebnog za postizanje ciljne vrednosti broja trombocita $\geq$ 90 000/mikrolitru (ENABLE 1) ili $\geq$ 100 000/mikrolitru (ENABLE 2) iznosila je 2 nedelje.

Primarni parametar praćenja efikasnosti za obe studije je bio održiv virološki odgovor (SVR, engl. *sustained virologic response*), definisan kao procenat pacijenata kod kojih se ne može detektovati HCV- RNA u 24. nedelje nakon završetka planiranog perioda terapije.

U obe HCV studije, značajno veći udeo pacijenata lečenih eltrombopagom (n=201, 21%), postigao je SVR, u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (n=65, 13%) (videti Tabelu 11). Pобољшanje kod pacijenata koji su postigli SVR bilo je konzistentno u svim podgrupama u stratumu randomizacije (početni broj trombocita (< 50 000 prema $\geq$ 50 000), virusno opterećenje (< 800 000 IU/ml prema $\geq$ 800 000 IU/ml) i genotip (2/3 nasuprot 1/4/6)).

Tabela 11. Virološki odgovor pacijenata sa HCV-om u ENABLE 1 i ENABLE 2 studiji

	Ukupni podaci		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pacijenti koji su dostigli ciljni broj trombocita i kod kojih je započeta antivirusna terapija ^c	1439/1520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Ukupan broj pacijenata koji ulaze u fazu antivirusnog lečenja	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% pacijenata koji su postigli virološki odgovor					
Ukupni SVR ^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV RNA Genotip</i>						
Genotip 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotip 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Koncentracija albumina^f</i>						
$\leq$ 35 g/l	11	8				
$>$ 35 g/l	25	16				
<i>MELD indeks^g</i>						
$>$ 10	18	10				
$\leq$ 10	23	17				

- a Eltrombopag primenjen u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a (180 mikrograma jednom nedeljno tokom 48 nedelja za genotipove 1/4/6; 24 nedelje za genotip 2/3) uz ribavirin (800 do 1200 mg dnevno u 2 podeljene doze, oralno).
- b Eltrombopag primenjen u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2b (1,5 mikrograma/kg jednom nedeljno tokom 48 nedelja za genotipove 1/4/6; 24 nedelje za genotip 2/3) uz ribavirin (800 do 1400 mg dnevno u dve podeljene doze, oralno).
- c Ciljni broj trombocita je definisan na $\geq 90\ 000/\text{mikrolitaru}$ u ENABLE 1 i $\geq 100\ 000/\text{mikrolitaru}$ u ENABLE 2. U ENABLE 1 studiji, 682 pacijenta su randomizovana za fazu antivirusnog lečenja; međutim, 2 pacijenta su povukla svoj pristanak pre početka primene antivirusne terapije,
- d *p-vrednost* $< 0,05$ za eltrombopag u odnosu na placebo,
- e 64% pacijenata koji su učestvovali u ENABLE 1 i ENABLE 2 studiji imali su genotip 1,
- f *Post-hoc* analize.

Drugi sekundarni nalazi ovih studija obuhvatili su sledeće: značajno manji broj pacijenata na terapiji eltrombopagom je prevremeno obustavilo antivirusno lečenje u poređenju sa placebom (45% prema 60%, $p = < 0,0001$). U poređenju sa placebom, kod većeg procenta pacijenata na eltrombopagu nije bilo potrebno smanjenje doze antivirusnog leka (45% prema 27%). Terapija eltrombopagom je odložila i redukovala broj smanjenja doza peginterferona.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka eltrombopaga u svim podgrupama pedijatrijske populacije za sekundarnu trombocitopeniju (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Teška aplastična anemija

Eltrombopag se proučavao u otvorenom ispitivanju sa jednom grupom koja se sprovodilo u jednom centru, kod 43 pacijenta sa teškom aplastičnom anemijom sa refrakternom trombocitopenijom nakon najmanje jedne prethodne imunosupresivne terapije (IST), koji su imali broj trombocita $\leq 30\ 000/\text{mikrolitara}$.

Za većinu pacijenata, 33 (77 %), smatralo se da imaju „primarnu refrakternu bolest“, definisanu kao izostanak prethodnog odgovarajućeg odgovora na IST u bilo kojoj lozi. Preostalih 10 pacijenata imalo je nedovoljan odgovor trombocita na prethodne terapije. Svih 10 primilo je najmanje 2 prethodna IST režima, a 50 % primilo je najmanje 3 prethodna IST režima. Pacijenti sa dijagnozom Fanconijeve anemije, infekcije koja ne odgovara na primerenu terapiju, sa veličinom klona PNH u neutrofilima od $\geq 50\ %$, bili su isključeni iz ispitivanja.

Na početku medijana broja trombocita bila je $20\ 000/\text{mikrolitru}$, hemoglobin je bio 8,4 g/dl, ABN je bio $0,58 \times 10^9/\text{l}$, a apsolutni broj retikulocita bio je $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Osamdeset šest posto pacijenata bilo je zavisno od transfuzije eritrocita, a 91 % je bilo zavisno od transfuzije trombocita. Većina pacijenata (84 %) primila je najmanje 2 prethodne imunosupresivne terapije. Troje pacijenata imala su citogenetske poremećaje na početku.

Primarni parameter praćenja efikasnosti bio je hematološki odgovor procenjen nakon 12 nedelja lečenja eltrombopagom. Hematološki odgovor bio je definisan kao ispunjavanje jednog ili više od sledećih kriterijuma:

1) povećanje broja trombocita do $20\ 000/\text{mikrolitru}$ iznad početne vrednosti ili stabilni brojevi trombocita uz nezavisnost od transfuzije u trajanju od najmanje 8 nedelja; 2) povećane koncentracije hemoglobina za $> 1,5\ \text{g/dl}$, ili smanjenje za ≥ 4 jedinice transfuzije eritrocita tokom 8 uzastopnih nedelja; 3) povećanje apsolutnog broja neutrofila (ANC) od 100 % ili povećanje ANC-a od $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Stopa hematološkog odgovora bila je 40 % (17/43 pacijenata; 95 % CI 25, 56), pri čemu je većina bila sa odgovorom u jednoj lozi (13/17, 76 %) i bila su 3 odgovora u dve loze i 1 odgovor u tri loze u 12. nedelji.

Primena eltrombopaga prekinuta je nakon 16 nedelja ukoliko nije bio uočen hematološki odgovor ili nezavisnost od transfuzije. Pacijenti koji su imali odgovor nastavili su terapiju u produženoj fazi ispitivanja. Ukupno je 14 pacijenata uključeno u produženu fazu ispitivanja. Devetero od tih pacijenata postiglo je odgovor u više loza, 4 od 9 je nastavilo lečenje, a 5 je postupno prekinulo terapiju eltrombopagom i održalo odgovor (medijana praćenja: 20,6 meseci, raspon: 5,7 do 22,5 meseci). Preostalih 5 pacijenata prekinulo je lečenje, troje zbog relapsa prilikom posete u 3. mesecu produžene faze.

Tokom lečenja eltrombopagom 59% (23/39) postalo je nezavisno od transfuzije trombocita (28 dana bez transfuzije trombocita), a 27 % (10/37) postalo je nezavisno od transfuzije eritrocita (56 dana bez transfuzije eritrocita). Najduže razdoblje bez transfuzije trombocita za pacijente bez odgovora bilo je 27 dana (medijana vrednosti). Najduže razdoblje bez transfuzije trombocita za pacijente sa odgovorom bilo je 287 dana (medijan). Najduže razdoblje bez transfuzije eritrocita za pacijente bez odgovora bilo je 29 dana (medijana vrednosti). Najduže razdoblje bez transfuzije eritrocita za pacijente sa odgovorom bilo je 266 dana (medijana vrednosti).

Više od 50 % pacijenata sa odgovorom koji su bili na početku zavisni od transfuzije imalo je smanjenje za 80 % u potrebama za transfuzijom i nadoknadom trombocita i eritrocita u poređenju sa početnim stanjem.

Preliminarni rezultati iz suportivnog ne-randomizovanog otvorenog ispitivanja faze II sa jednom grupom (ispitivanje ELT116826) kod refrakternih pacijenata sa teškom aplastičnom anemijom koje je trenutno u toku, pokazali su konzistentne rezultate. Podaci su ograničeni na 21 od planiranih 60 pacijenata sa hematološkim odgovorima prijavljenim kod 52 % pacijenata tokom 6 meseci. U 45 % pacijenata zabeleženi su odgovori u više krvnih loza.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost oralne primene eltrombopaga kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 17 godina sa refraktornim/relapsnim (kohorta A; n = 14) ili prethodno nelečenom (kohorta B; n = 37) teškom aplastičnom anemijom ocenjuje se u otvorenom, nekontrolisanom ispitivanju eskalacije doze intraindividualno kod pacijenata (N = 51) koja je trenutno u toku (ispitivanje CETB115E2201) (takode videti odeljak 4.2). Kohorta A sastojala se od 14 pacijenata sa refraktornim (6 pacijemata) ili relapsnom (8 pacijenata) teškom aplastičnom anemijom. Tih 14 pacijenata primilo je jednu od dve moguće terapijske opcije: 1) eltrombopag uz konjski antitimocitni globulin (engl. *horse anti-thymocyte globulin*, hATG)/ciklosporin A (CsA) ili 2) eltrombopag plus CsA. U kohorti B, 37 pacijenata sa teškom aplastičnom anemijom koji prethodno nisu primali imunosupresivnu terapiju (engl. *immunosuppressive therapy*, IST) lečeno je hATG-om i CsA-om uz eltrombopag. Trajanje terapije bilo je 26 nedelja uz dodatni period praćenja od 52. nedelje.

Početna doza eltrombopaga bila je 25 mg dnevno kod pacijenata uzrasta od 1 do < 6 godina i 50 mg dnevno kod pacijenata uzrasta od 6 do < 18 godina, bez obzira na etničku pripadnost. Eskalacije doza intraindividualno kod pacijenata bile su dozvoljene svake 2 nedelje sve dok pacijent nije postigao ciljani broj trombocita ili dosegao maksimalnu dozu (150 mg), šta god se prvo dogodilo.

Primarni cilj bio je karakterizovati farmakokinetiku eltrombopaga pri najvećoj pojedinačnoj dozi u stanju dinamičke ravnoteže (videti odeljak 5.2). Sekundarni ciljevi efikasnosti bili su proceniti ukupni stepen odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) i stepen odgovora trombocita (engl. *platelet response rate*, PRR) a zatim procena nezavisnosti od transfuzije trombocita i eritrocita.

ORR je definisan kao udeo pacijenata koji su imali ili potpuni odgovor (engl. *complete response*, CR) ili delimični odgovor (engl. *partial response*, PR). CR je definisan kao ispunjavanje kriterijuma kao što je nezavisnost od transfuzije trombocita i eritrocita, normalna vrednost hemoglobina s obzirom na uzrast, broj trombocita > 100 x 10⁹/l i apsolutnog broja neutrofila > 1,5 x 10⁹/l. PR je definisan kao ispunjavanje najmanje dva ili više sledećih kriterijuma: apsolutni broj retikulocita > 30 x 10⁹/l, broj trombocita > 30 x 10⁹/l, apsolutni broj neutrofila > 0,5 x 10⁹/l iznad početne vrednosti sa nezavisnošću od transfuzije tokom najmanje 28 dana za transfuziju trombocita i 56 dana za transfuziju eritrocita. PRR je takode definisan kao udeo pacijenata koji su imali ili potpuni odgovor (CR) ili delimični odgovor (PR). CR je definisan kao ispunjavanje kriterijuma broja trombocita > 100 x 10⁹/l. PR je definisan kao ispunjavanje kriterijuma broja trombocita > 30 x 10⁹/l.

Medijana uzrasta u ukupnoj populaciji bila je 10 godina (raspon: 2 do 17 godina), 54,9 % pacijenata bili su muškarci, a 58,8 % pacijenata bili su pripadnici bele populacije. Medijana indeksa telesne mase (engl. *body-mass index*, BMI) bila je 17,9 kg/m². Bilo je 12 pacijenata uzrasta < 6 godina i 39 pacijenata uzrasta od 6 do < 18 godina.

ORR je bio 19,6 % u 12. nedelji, 52,9 % u 26. nedelji, 45,1 % u 52. nedelji i 45,1 % u 78. nedelji za sve pacijente. ORR je generalno bio veći u kohorti A nego u kohorti B (npr. 71,4 % naspram 45,9 % u 26. nedelji). PRR je bio 47,1 % u 12. nedelji, 56,9 % u 26. nedelji, 51,0 % u 52. nedelji i 49,0 % u 78. nedelji.

Dvadeset i osam (7 pacijenata u kohorti A i 21 pacijent u kohorti B) od 42 pacijenta koji su na početku bili zavisni od transfuzije eritrocita postali su nezavisni od transfuzije tokom najmanje 56 dana tokom ispitivanja. Do zaključnog datuma za prikupljanje podataka (22. 04. 2022.), medijana najdužeg razdoblja bez transfuzije eritrocita bila je 264 dana za 34 pacijenta (raspon: 58 do 1074), 321 dan (raspon: 185 do 860 dana) za kohortu A i 259 dana (raspon: 58 do 1074 dana) za kohortu B.

Trideset i tri (8 pacijenata u kohorti A i 25 pacijenata u kohorti B) od 43 pacijenta koji su na početku bili zavisni od transfuzije trombocita postali su nezavisni od transfuzije tokom najmanje 28 dana tokom ispitivanja. Do zaključnog datuma za prikupljanje podataka, medijana najdužeg razdoblja bez transfuzije trombocita bila je 263 dana (raspon: 34 do 1067 dana) za 40 pacijenata, 268 dana (raspon: 36 do 860 dana) za kohortu A i 250 dana (raspon: 34 do 1067 dana) za kohortu B.

Rezultati bezbednosti primene bili su u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom eltrombopaga (videti odeljak 4.8).

Rezultati efikasnosti nisu bili dovoljni za donošenje zaključka o efikasnosti eltrombopaga kod pedijatrijskih pacijenata sa teškom aplastičnom anemijom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika

Podaci o koncentraciji eltrombopaga u plazmi tokom vremena, prikupljeni kod 88 pacijenata sa ITP-om u ispitivanjima TRA100773A i TRA100773B, su kombinovani sa podacima prikupljenim kod 111 zdravih odraslih ispitanika u analizi populacione farmakokinetike. Prikazane su procenjene vrednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi i C_{max} za pacijente sa ITP-om (Tabela 12).

Tabela 12. Geometrijska srednja vrednost (95%-ni interval pouzdanosti) farmakokinetičkih parametara eltrombopaga u stanju dinamičke ravnoteže, kod odraslih pacijenata sa ITP-om

Doza eltrombopaga, jednom dnevno	N	PIK _(0-τ) ^a , mikrogram.h/ml	C _{max} ^a , mikrogram/ml
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0; 14,5)

^a $AUC_{(0-\tau)}$ i C_{max} vrednosti zasnovane su na *post-hoc* procenama populacione farmakokinetike.

Podaci o koncentraciji eltrombopaga u plazmi tokom vremena prikupljeni kod 590 pacijenata sa HCV-om uključenih u fazu III studije TPL103922/ENABLE 1 i TPL108390/ENABLE 2 koji su bili kombinovani sa podacima dobijenih od pacijenata sa HCV-om uključenih u drugu fazu studije TPL102357 i zdravih odraslih ispitanika u populacionoj PK analizi. Procene vrednosti C_{max} i $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi kod pacijenata sa HCV-om uključenih u treću fazu studije za svaku ispitivanu dozu prikazano u Tabeli 13.

Tabela 13. Geometrijska srednja vrednost (95% CI) farmakokinetičkih parametara eltrombopaga u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi kod pacijenata sa hroničnom infekcijom HCV virusom

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

Podaci su izraženi kao geometrijska srednja vrednost (95% CI).

Vrednosti AUC (0- τ) i C_{max} su zasnovane na populacionoj farmakokinetičkoj *post-hoc* proceni pri najvećim dozama u podacima za svakog pacijenta.

Resorpcija i bioraspoloživost

Nakon oralne upotrebe, eltrombopag se resorbuje i dostiže maksimalnu koncentraciju nakon 2-6 sati. Istovremena primena eltrombopaga sa antacidima i drugim proizvodima koji sadrže polivalentne katjone, kao što su mlečni proizvodi ili suplementi minerala, značajno smanjuje izloženost eltrombopagu (videti odeljak 4.2). U ispitivanju relativne bioraspoloživosti kod odraslih, eltrombopag prašak za oralnu suspenziju postigao je 22% veće vrednosti AUC(0- ∞) u plazmi od formulacije filmom obložene tablete. Apsolutna oralna bioraspoloživost eltrombopaga nakon primene kod ljudi nije ustanovljena. Na osnovu urinarne ekskrecije i metabolita eliminisanih fecesom, oralna resorpcija leka nakon primene pojedinačne doze rastvora eltrombopaga u dozi od 75 mg, se procenjuje na najmanje 52%.

Distribucija

Eltrombopag se u velikom stepenu vezuje za humane proteine plazme u krvi (> 99,9%), dominantno za albumin. Eltrombopag predstavlja supstrat za BCRP, ali ne i za P-glikoprotein ili OATP1B1.

Biotransformacija

Eltrombopag se primarno metaboliše razgradnjom, oksidacijom i konjugacijom sa glukuronskom kiselinom, glutationom ili cisteinom. U studiji sa radioaktivno obeleženim lekom, sprovedenoj kod ljudi, eltrombopag je bio odgovoran za približno 64% vrednosti AUC_{0- ∞} radioaktivnog ugljenika u plazmi. Manje značajni metaboliti nastali glukuronidacijom i oksidacijom su takođe detektovani. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da su CYP1A2 i CYP2C8 enzimi odgovorni za oksidativni metabolizam eltrombopaga. Uridin difosfoglukuronil transferaza UGT1A1 i UGT1A3 su odgovorne za glukuronidaciju, dok bakterije u donjem delu gastrointestinalnog trakta, mogu biti odgovorne za proces razgradnje.

Eliminacija

Resorbovani eltrombopag se pojačano metaboliše. Predominantni put izlučivanja eltrombopaga predstavlja eliminacija fecesom (59 %) dok se 31 % doze eliminiše urinom u obliku metabolita. Nepromenjeni eltrombopag se ne detektuje u urinu. Nepromenjeni oblik eltrombopaga koji se izlučuje putem fecesa čini približno 20% doze. Poluvreme eliminacije eltrombopaga iz plazme iznosi približno 21-32 sata.

Farmakokinetičke interakcije

Na osnovu ispitivanja sa radiativno obeleženim eltrombopagom kod ljudi, glukuronizacija ima malu ulogu u metabolizmu eltrombopaga. Ispitivanja mikrozoma jetre kod ljudi identifikovala su UGT1A1 i UGT1A3 kao enzime odgovorne za glukuronidaciju eltrombopaga. Eltrombopag je bio inhibitor velikog broja UGT enzima *in vitro*. Klinički značajne interakcije leka uključujući glukuronidaciju, nisu uočene zbog ograničenog doprinosa pojedinačnih UGT enzima glukuronidaciji eltrombopaga i potencijalno sličnih lekova.

Približno 21% uzete doze eltrombopaga podleže oksidativnom metabolizmu. Ispitivanja na humanim mikrozomima jetre su identifikovala CYP1A2 i CYP2C8 kao enzime odgovorne za oksidaciju eltrombopaga. Prema dobijenim podacima u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima, eltrombopag ne inhibira i ne indukuje CYP enzime (videti odeljak 4.5).

Ispitivanja *in vitro* ukazuju da je eltrombopag inhibitor OATP1B1 i BCRP transportera, kao i da eltrombopag povećava izloženost supstrata OATP1B1 i BCRP rosuvastatina u ispitivanjima kliničkih interakcija lekova (videti odeljak 4.5). U kliničkim ispitivanjima sa eltrombopagom preporučeno je smanjivanje doze statina za 50%.

Eltrombopag formira helate sa polivalentnim katjonima kao što su gvožđe, kalcijuma, magnezijuma, aluminijum, selen i cink (videti odeljke 4.2 i 4.5).

In vitro ispitivanja su pokazala da eltrombopag nije supstrat za polipeptidni transporter organskih anjona OATP1B1, već da je inhibitor ovih transportera (IC_{50} vrednost od 2,7 mikromolara [1,2 mikrogram/ml]). *In vitro* ispitivanja su takođe pokazala da je eltrombopag supstrat i inhibitor proteina rezistencije kancera dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) (IC_{50} vrednost od 2,7 mikromola [1,2 mikrogram/ml]).

Posebne populacije pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitana je farmakokinetika eltrombopaga nakon primene eltrombopaga kod odraslih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Nakon primene pojedinačne doze od 50 mg, vrednost $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga je bila 32 % do 36 % manja kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega, 60 % manja kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa zdravim ispitanicima. Bila je prisutna značajna varijabilnost, kao i preklapanje u izloženosti između pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i zdravih ispitanika. Koncentracije nevezanog eltrombopaga (aktivni oblik), koji se inače u velikom procentu vezuje za proteine plazme, nisu merene. Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega treba da uzimaju eltrombopag sa oprezom i pod stalnim nadzorom npr. određivanjem koncentracije kreatinina u serumu i/ili analizom urina (videti odeljak 4.2). Efikasnost i bezbednost primene eltrombopaga kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega i jetre nije ustanovljena.

Oštećenje funkcije jetre

Ispitana je farmakokinetika eltrombopaga nakon primene kod odraslih pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Nakon primene pojedinačne doze od 50 mg, vrednost $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga je bila 41 % veća kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre i 80 % do 93 % veća kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa zdravim ispitanicima. Postojala je prisutna i značajna varijabilnost, kao i preklapanje u izloženosti između pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i zdravih ispitanika. Koncentracije nevezanog eltrombopaga (aktivan oblik), koji se inače u velikom procentu vezuje za proteine plazme, nisu merene.

Uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku eltrombopaga nakon ponovljene primene procenjena je na osnovu populacione farmakokinetičke analize kod 28 zdravih odraslih osoba i 714 pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (673 pacijenta sa HCV infekcijom i 41 pacijentom sa hroničnom bolešću jetre druge etiologije). Od 714 pacijenata, 642 je bilo sa blagim oštećenjem funkcije jetre, 67 sa umerenim i 2 sa teškim oštećenjem funkcije jetre. U poređenju sa zdravim ispitanicima, pacijenti sa blagim oštećenjem

funkcije jetre imali su približno 111% (95% CI: 45% do 283%) veće vrednosti AUC(0- τ) eltrombopaga u plazmi, dok su pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije jetre imali približno 183% (95% CI: 90% do 459%) veće vrednosti AUC(0- τ) eltrombopaga u plazmi.

Zbog toga, eltrombopag ne treba primenjivati kod pacijenata sa ITP-om sa oštećenom funkcijom jetre (*Child- Pugh* skor ≥ 5), osim ukoliko očekivana korist ne prevazilazi rizik od tromboze vene porte (videti odeljke 4.2 i 4.4). Početna doza eltrombopagom kod pacijenata sa infekcijom HCV virusom, treba da bude doza od 25 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.2).

Rasa

Uticaj pripadnosti istočnoazijskim narodima na farmakokinetiku eltrombopaga procenjavana je na osnovu populacione farmakokinetičke analize na 111 zdravih odraslih osoba (31 istočnoazijskog porekla) i 88 pacijenata sa ITP-om (18 istočnoazijskog porekla). Na osnovu sprovedenih populacionih farmakokinetičkih analiza utvrđeno je da pripadnici naroda istočne Azije koji boluju od ITP-a imaju približno 49 % vrednosri AUC (0- τ) eltrombopaga u plazmi u poređenju sa ne-istočnoazijskim pacijentima koji su pretežno bili bele rase (videti odeljak 4.2).

Uticaj pripadnosti istočno/jugoistočnoazijskim narodima na farmakokinetiku eltrombopaga procenjivan je na osnovu populacione farmakokinetičke analize na 635 pacijenata sa HCV infekcijom (145 iz istočne Azije i 69 iz jugoistočne Azije). Zasnovano na proceni iz populacione farmakokinetičke analize, istočno/jugoistočnoazijski pacijenti imali su približno 55% veću vrednost AUC (0- τ) eltrombopaga u plazmi, u poređenju sa pacijentima drugih rasa, pretežno pripadnicima bele rase (videti odeljak 4.2).

Pol

Uticaj pola na farmakokinetiku eltrombopaga procenjen je na osnovu analize populacione farmakokinetike analize kod 111 zdravih odraslih osoba (14 osoba ženskog pola) i 88 pacijenata sa ITP-om (57 osoba ženskog pola). Na osnovu procena populacionih farmakokinetičkih analiza utvrđeno je da osobe ženskog pola koje boluju od ITP imaju približno 23% veće vrednosti AUC (0- τ) eltrombopaga u plazmi u poređenju sa pacijentima muškog pola, bez prilagođavanja razlika u telesnoj masi.

Uticaj pola na farmakokinetiku eltrombopaga procenjivan je na osnovu populacione farmakokinetičke analize na 635 pacijenata sa HCV infekcijom (260 osoba ženskog pola). Na osnovu procena utvrđeno je da osobe ženskog pola koje boluju od HCV infekcije imaju približno 41% veće vrednosti AUC (0- τ) plazma eltrombopaga u poređenju sa pacijentima muškog pola.

Starost pacijenata

Uticaj godina starosti na farmakokinetiku eltrombopaga procenjivan je na osnovu populacione farmakokinetičke analize kod 28 zdravih ispitanika, 673 pacijenta sa HCV-om i 41 pacijenta sa hroničnom bolešću jetre druge etiologije, starosti od 19 do 74 godine. Ne postoje farmakokinetički podaci o primeni eltrombopaga kod pacijenata starosti ≥ 75 godina. Na osnovu modela procene, stariji pacijenti (≥ 65 godina) imaju približno 41 % veće vrednosti AUC(0- τ) eltrombopaga u plazmi u poređenju sa mlađim pacijentima (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija (deca i adolescenti uzrasta od 1 do 17 godina)

Farmakokinetika eltrombopaga procenjena je kod 168 pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om, koji su primali lek jednom dnevno u dve studije, TRA108062/PETIT i TRA115450/PETIT-2. Prividni klirens eltrombopaga iz plazme nakon oralne primene (CL/F) je rastao sa povećanjem telesne mase. Procena uticaja rase i pola na procene CL/F-a iz plazme eltrombopaga bili su dosledni između pedijatrijskih i odraslih pacijenata. Pedijatrijski ITP pacijenti istočno/jugoistočnoazijskog porekla imali su približno 43 % veće vrednosti plazmatskog AUC(0- τ) eltrombopaga u poređenju sa ostalim pacijentima. Pedijatrijski ITP pacijenti ženskog pola imali su približno 25 % veće vrednosti plazmatskog AUC(0- τ) eltrombopaga u plazmi u poređenju sa pacijentima muškog pola.

Farmakokinetički parametri eltrombopaga kod pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om prikazani su u tabeli 14.

Tabela 14. Geometrijska srednja vrednost (95% CI) farmakokinetičkih parametara eltrombopaga u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi kod pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om (režim doziranja eltrombopagom 50 mg jednom dnevno)

Uzrast	Vrednost C_{max} (mikrogram/ml)	Vrednost PIK(0- τ) (mikrogram.hr/ml)
12 do 17 godina (n=62)	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6 do 11 godina (n=68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1 do 5 godina (n=38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)

Podaci prikazani kao geometrijska srednja vrednost (95% CI). Vrednost AUC (0- τ) i C_{max} zasnovani su na populacionoj farmakokinetičkoj *post-hoc* proceni.

Podaci o farmakokinetici eltrombopaga u plazmi prikupljeni pri najvišoj individualnoj dozi u stanju dinamičke ravnoteže kod 38 pedijatrijskih pacijenata na prvoj liniji (kohorta B) ili drugoj liniji (kohorta A) lečenja teške aplastične anemije uključenih u ispitivanje CETB115E2201 prikazani su nakon prilagođavanja na uobičajenu dozu od 50 mg u Tabeli 15. Sveukupno, klirens eltrombopaga bio je manji, a izloženost eltrombopagu u plazmi bila je veća za pacijente starosti od 2 do < 6 godina u poređenju sa pacijentima starosti od 6 do < 18 godina.

Tabela 15. Farmakokinetički parametri eltrombopaga u stanju dinamičke ravnoteže u CETB115E2201, prilagođeni dozi od 50 mg, pri najvećoj pojedinačnoj dozi (12. nedelja ili kasnije) prema kohorti i starosnoj grupi

Terapija	Starosna grupa	Statistika	Vrednost AUC(0- τ) (mikrograma.hr/ml)	Vrednost C_{max} (mikrograma/ml)
Kohorta A (N=11)	2 do < 6 godina	n	1	1
		Geo-srednja vrednost	272	16,1
		Geo-CV %		
	6 do < 18 godina	n	5	7
		Geo-srednja vrednost	306	14,5
		Geo-CV %	63,8	58,2
Kohorta B (N=27)	2 do < 6 godina	n	6	8
		Geo-srednja vrednost	502	27,1
		Geo-CV %	65,6	40,6
	6 do < 18 godina	n	10	15
		Geo-srednja	275	15,6

		vrednost		
		Geo-CV %	52,6	47,2
Ukupan broj pacijenata (N = 38)	2 do < 6 godina	n	7	9
		Geo-srednja vrednost	460	25,6
		Geo-CV %	64,9	42,2
	6 do < 18 godina	n	15	22
		Geo-srednja vrednost	285	15,2
		Geo-CV %	54,2	49,5

Kohorta A: eltrombopag primenjen kao druga linija lečenja, kohorta B: eltrombopag primenjen kao prva linija lečenja

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Bezbednosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza

Eltrombopag ne stimuliše stvaranje trombocita kod miševa, pacova ili pasa, zbog jedinstvene specifičnosti TPO receptora. Zbog toga podaci dobijeni na ovim životinjama ne odražavaju u potpunosti potencijalna neželjena dejstva kod ljudi, vezana za farmakološka svojstva eltrombopaga, uključujući i reproduktivnu toksičnost i karcinogenost.

Katarakta povezana sa terapijom uočena je na glodarima i bila je dozno i vremenski zavisna. Pri izloženosti ≥ 6 puta većoj od kliničke izloženosti odraslih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta većoj od kliničke izloženosti kod odraslih pacijenata sa HCV infekcijom pri dozi od 100 mg/dan (izračunato preko vrednosti AUC), katarakta je zabeležena na miševima nakon 6 nedelja i pacovima nakon 28 nedelja od primene leka. Pri izloženosti ≥ 4 puta većoj od kliničke izloženosti pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta većoj od kliničke izloženosti od pacijenata sa HCV infekcijom pri dozi od 100 mg/dan, (izračunato preko vrednosti AUC), katarakta je zabeležena na miševima nakon 13 nedelja i na pacovima nakon 39 nedelja od primene leka. Kod juvenilnih pacova pre obustave dojenja, pri dozama koje se ne podnose dobro, primenjenim od 4. do 32. dana (što približno odgovara dvogodišnjem detetu na kraju perioda primene doze), uočena su zamućenja oka (nije rađena histologija) pri izloženosti koja je 9 puta veća od maksimalne kliničke izloženosti pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan (izračunato preko vrednosti AUC-a). Međutim, katarakte nisu zabeležene kod juvenilnih pacova kojima su primenjivane podnošljive doze koje su 5 puta veće od kliničke izloženosti kod pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om (izračunato preko vrednosti AUC-a). Pojava katarakte nije zabeležena na odraslim psima nakon 52 nedelje primene leka pri 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i ekvivalentno je kliničkoj izloženosti pacijenata sa HCV infekcijom pri primeni doze od 100 mg/dan zasnovano na vrednosti AUC-a).

Bubrežna tubularna toksičnost je uočena u studijama koje su trajale do 14 dana na miševima i pacovima, pri izloženosti koja se inače povezuje sa morbiditetom i mortalitetom. Tubularna toksičnost je takođe uočena u dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti na miševima, pri oralnoj primeni doza od 25, 75 i 150 mg/kg/dan.

Efekti su bili blaži pri manjim dozama i okarakterisani nizom regenerativnih promena. Na osnovu vrednosti AUC, izloženost pri najmanjim dozama bila je 1,2 ili 0,8 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 0,6 puta veća od kliničke izloženosti pacijenata sa HCV infekcijom pri dozi od 100 mg/dan. Nisu zabeleženi efekti na bubrege na pacovima nakon 28 nedelja, niti kod pasa nakon 52 nedelje pri 4, odnosno 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti odraslih pacijenata sa ITP-om kao i 3, odnosno 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta većoj, odnosno ekvivalentnoj kliničkoj izloženosti pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan (izračunato preko vrednosti AUC-a).

Degeneracija i/ili nekroza hepatocita, često praćena povećanim vrednostima enzima jetre u serumu, zabeležena je na miševima, pacovima i psima, pri dozama koje su bile povezane sa morbiditetom i mortalitetom ili sa lošom podnošljivošću. Nisu zabeleženi efekti na jetru pri hroničnoj primeni na pacovima (28 nedelja) ili pasa (52 nedelje) pri izloženosti većoj 4 odnosno 2 puta od kliničke izloženosti odraslih pacijenata sa ITP-om, kao i 3 ili 2 puta većoj od kliničke izloženosti pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta većoj, odnosno ekvivalentnoj kliničkoj izloženosti kod pacijenata sa HCV infekcijom pri primenjenim dozama od 100 mg/dan, zasnovane na vrednosti AUC-a).

U kratkotrajnim studijama, pri dozama koje se loše podnose, kod pacova i pasa (> 10 ili 7 puta veća od kliničke izloženosti nego kod odraslih ljudi ili pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i > 4 puta veća klinička izloženost nego kod pacijenata sa HCV infekcijom pri dozi od 100 mg/dan, zasnovane na vrednosti AUC-a), uočeni su smanjenje broja retikulocita i regenerativna eritroidna hiperplazija koštane srži (samo kod pacova). Nisu uočeni značajni efekti na broj crvenih krvnih ćelija ili broj retikulocita nakon primene leka do 28 nedelja kod pacova, 52 nedelje kod pasa i 2 godine kod miševa ili pacova pri maksimalno podnošljivim dozama koje su bile 2 do 4 puta veće od kliničke izloženosti kod odraslih ili pedijatrijskih ITP pacijenata pri primenjenoj dozi od 75 mg/dnevno i ≤ 2 puta kliničkoj izloženosti nego kod pacijenata sa HCV infekcijom i primenjenoj dozi od 100 mg/dnevno zasnovane na vrednostima AUC-a.

Endostealna hiperostoza je uočena u 28-nedeljnoj studiji toksičnosti sprovedenoj na pacovima pri dozama od 60 mg/kg/dnevno (6 ili 4 puta kliničke izloženosti ljudi kod odraslih ili pedijatrijskih ITP pacijenata dozom od 75 mg/dnevno i 3 puta veća od kliničke izloženosti kod pacijenata sa HCV infekcijom dozom od 100 mg/dnevno, zasnovane na vrednosti AUC). Nisu uočene promene na kostima kod miševa i pacova nakon izloženosti tokom celog života (2 godine) koja je bila 4 ili 2 puta veća od kliničke izloženosti ljudi kod odraslih ili pedijatrijskih ITP pacijenata pri primenjenoj dozi od 75 mg/dnevno i 2 puta veće kliničke izloženosti kod pacijenata sa HCV infekcijom pri primenjenoj dozi od 100 mg/dnevno, zasnovane na vrednosti AUC.

Karcinogenost i mutagenost

Eltrombopag nije ispoljio karcinogeno dejstvo na miševima u dozama do 75 mg/kg/dnevno, kao ni na pacovima pri dozama do 40 mg/kg/dan (izloženost do 4 ili 2 puta veća od kliničke izloženosti kod ljudi odraslih ili pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta veće od kliničke izloženosti pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, izračunato preko vrednosti AUC-a). Eltrombopag nije pokazao mutageno ili klastogeno svojstvo u ispitivanju bakterijskih mutacija niti u dva *in vivo* ispitivanja na pacovima (DNK sinteza u mikronukleusima i nepredviđena DNK sinteza pri izloženosti 10 ili 8 puta većoj od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 7 puta većoj od kliničke izloženosti pacijenata sa HCV infekcijom pri dozi od 100 mg/dan, zasnovane na vrednosti C_{max}). U *in vitro* ispitivanju limfoma miša, eltrombopag je bio granično pozitivan (< 3 puta povećanje u učestalosti mutacija). Ova *in vitro* i *in vivo* ispitivanja govore u prilog tome da eltrombopag ne predstavlja genotoksični rizik po ljude.

Reproduktivna toksičnost

Eltrombopag nije ispoljio efekte na plodnost ženki, rani embrionalni ili embriofetalni razvoj kod ženki pacova pri dozama do 20 mg/kg/dan (izloženost 2 puta veća od kliničke izloženosti kod odraslih pacijenata ili adolescenata (uzrasta 12 do 17 godina) sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i izloženost koja je ekvivalentna kliničkoj izloženosti pacijenata sa HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, izračunato preko vrednosti AUC-a). Takođe nije bilo uticaja na embriofetalni razvoj na kunićima u dozama do 150 mg/kg/dan, najvećoj testiranoj dozi (0,3 do 0,5 puta veća od kliničke izloženosti pacijenata sa ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i pacijenata sa HCV infekcijom pri dozi od 100 mg/dan, izračunato preko vrednosti AUC-a). Međutim, u sprovedenim studijama plodnosti, pri toksičnim dozama od 60 mg/kg/dnevno (6 puta kliničke izloženosti ljudi kod ITP pacijenata sa primenjenom dozom od 75 mg/dnevno i 3 puta veće kliničke izloženosti nego kod pacijenata sa HCV infekcijom i primenjenom dozom od 100 mg/dnevno, zasnovane na vrednosti AUC) kod ženki pacova, terapija eltrombopagom bila je povezana sa smrću embriona (povećan gubitak embriona pre i nakon implantacije), smanjenom telesnom masom fetusa i gravidnog uterusa, a u studijama embriofetalnog razvoja

smanjenom incidencom cervikalnih rebara i smanjenjem telesne mase fetusa. Eltrombopag treba primenjivati u toku trudnoće samo ukoliko očekivana korist od primene leka prevazilazi potencijalni mogući rizik za fetus (videti odeljak 4.6). Eltrombopag ne utiče na plodnost mužjaka pacova u primenjenim dozama do 40 mg/kg/dnevno, najvećim testiranim dozama (3 puta veće kliničke izloženosti ljudi kod ITP pacijenata sa primenjenom dozom od 75 mg/dnevno i 2 puta kliničke izloženosti nego kod pacijenata sa HCV i primenjenom dozom od 100 mg/dnevno, zasnovane na vrednostima AUC-a). U ispitivanjima pre- i postnatalnog razvoja kod pacova, nije bilo neželjenih uticaja na trudnoću, porođaj ili laktaciju kod F₀ ženki pacova pri netoksičnim dozama za ženke (10 i 20 mg/kg/dan), kao ni uticaja na rast, razvoj, neurobihejvioralnu ili reproduktivnu funkciju ploda (F₁). Eltrombopag je detektovan u plazmi svih F₁ mladunaca pacova tokom celog 22-satnog perioda uzorkovanja za vreme primene leka F₀ ženkama, što sugeriše da je izloženost mladunaca pacova eltrombopagu prilikom dojenja moguća.

Fototoksičnost

Studije *in vitro* sa eltrombopagom sugerišu potencijalni rizik od fototoksičnosti; međutim, kod pacova nisu uočeni znaci kožne fototoksičnosti (izloženost 10 ili 7 puta veća od kliničke izloženosti ljudi kod odraslih ili pedijatrijskih ITP pacijenata sa primenjenom dozom od 75 mg/dnevno i 5 puta veća od kliničke izloženosti nego kod pacijenata sa HCV infekcijom i primenjenom dozom od 100 mg/dnevno zasnovane na vrednosti AUC) ili fototoksičnosti za oči (≥ 4 puta veća od kliničke izloženosti ljudi kod odraslih ili pedijatrijskih ITP pacijenata sa primenjenom dozom od 75 mg/dnevno i 3 puta od kliničke izloženosti kod pacijenata sa HCV infekcijom i primenjenom dozom od 100 mg/dnevno zasnovane na vrednosti AUC). Osim toga, klinička farmakološka studija sprovedena kod 36 pacijenata nije pokazala povećan rizik od fotosenzitivnosti tokom primene eltrombopaga u dozi od 75 mg. Ovo je utvrđivano odloženim fototoksičnim indeksom. Uprkos tome, potencijalni rizik od fotoalergije se ne može isključiti s obzirom na to da specifične pretkliničke studije ne mogu biti sprovedene.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

Kod pacova, pre obustave dojenja, pri dozama koje se loše podnose, uočeno je zamućenje oka. Pri dozama koje se dobro podnose nisu uočena zamućenja oka (videti podnaslov „Bezbednosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza“). Sveukupno, uzimajući u obzir granične vrednosti izloženosti izračunate pomoću vrednosti AUC-a, rizik od katarakte povezane sa uzimanjem eltrombopaga kod pedijatrijskih pacijenata se ne može isključiti. Rezultati studija sprovedenih na juvenilnim pacovima ne ukazuju na povećan rizik od toksičnosti terapije eltrombopagom kod pedijatrijskih u odnosu na odrasle pacijente sa ITP-om.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Geltro, 25 mg, film tableta

Jezgro film tablete

Celuloza, mikrokristalna PH 102;

Manitol;

Povidon 30 LP;

Celuloza, mikrokristalna, silifikovana (Prosolv HD 90)

Natrijum skrob glikolat Tip A;

Glicerol dibehenat;

Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete

Opadry Complete YS-1-7003 White:

Titan-dioksid (E171);

Hipromeloza 2910/ 3Cp (E464);

Hipromeloza 2910/ 6Cp (E464);

Makrogol 400 (E1521);

Polisorbat 80 (E433)

Geltro, 50 mg, film tableta

Jezgro film tablete

Celuloza, mikrokristalna PH 102;

Manitol;

Povidon 30 LP;

Celuloza, mikrokristalna, silicifikovana (Prosolv HD 90);

Natrijum skrob glikolat Tip A;

Glicerol dibehenat;

Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete

Opadry Complete 03B230046 Orange:

Titan-dioksid (E171);

HPMC 2910/hipromeloza 6Cp (E464);

Makrogol/PEG 400 (E1521);

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172);

Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

Geltro, 75 mg, film tableta

Jezgro film tablete

Celuloza, mikrokristalna PH 102;

Manitol;

Povidon 30 LP;

Celuloza, mikrokristalna, silicifikovana (Prosolv HD 90);

Natrijum skrob glikolat Tip A;

Glicerol dibehenat;

Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete

Opadry Complete 15B250006 Red:

Titan-dioksid (E171);

HPMC 2910/hipromeloza 3Cp (E464);

HPMC 2910/hipromeloza 6Cp (E464);

Makrogol/PEG 400 (E1521);

Polisorbat 80 (E433);

Gvožđe (III)-oskid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Geltro, 25 mg, film tableta

Unutrašnje pakovanje leka je OPA/Aluminijum/PVC-Aluminijum blister sa 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 14 film tableta (ukupno 14 film tableta) i Uputstvo za lek.

Geltro, 50 mg, film tableta

Unutrašnje pakovanje leka je OPA/Aluminijum/PVC-Aluminijum blister sa 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 14 film tableta (ukupno 14 film tableta) i Uputstvo za lek.

Geltro, 75 mg, film tableta

Unutrašnje pakovanje leka je OPA/Aluminijum/PVC-Aluminijum blister sa 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 14 film tableta (ukupno 14 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET AS BEOGRAD (VRAČAR),
Brane Crnčevića 5, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Geltro, 25 mg, film tableta: 000808611 2024

Geltro, 50 mg, film tableta: 000808646 2024

Geltro, 75 mg, film tableta: 000808691 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

04.05.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2026.