

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Revolade[®], 25 mg, film tablete

Revolade[®], 50 mg, film tablete

INN: eltrombopag

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Revolade, 25 mg, film tablete

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

Revolade, 50 mg, film tablete

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

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Revolade, 25 mg, film tablete

Bela okrugla, bikonveksna film tableta (prečnika približno 10,3 mm) sa utisnutim oznakama "GS NX3" i "25" na jednoj strani.

Revolade, 50 mg, film tablete

Smeđa okrugla, bikonveksna film tableta (prečnika približno 10,3 mm) sa utisnutim oznakama "GS UFU" i "50" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Revolade je indikovano za terapiju pacijenata uzrasta od jedne godine i starijih sa primarnom imunskom trombocitopenijom (ITP) koja traje 6 meseci ili duže od postavljanja dijagnoze i koji su refraktorni na terapiju drugim lekovima (npr. kortikosteroidima, imunoglobulinima) (videti odeljke 4.2 i 5.1).

**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.*

Lek Revolade je indikovano za terapiju trombocitopenije kod odraslih pacijenata sa hroničnom infekcijom virusom hepatitisa C (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 Revolade je indikovano za terapiju stečene teške aplastične anemije (TAA) kod odraslih pacijenata koji su ili refraktorni na prethodnu imunosupresivnu terapiju ili su pretiretirani i neadekvatni za transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Terapija eltrombopagom se mora započeti i sprovoditi pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju hematoloških pacijenata ili ima iskustva u lečenju hroničnog hepatitisa C i njegovih komplikacija.

Doziranje

Dozu eltrombopaga treba individualno 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 povećanog izlaganja eltrombopagu od formulacije tableta (videti odeljak 5.2). Prilikom prelaska sa tablete na formulaciju prašak za oralnu suspenziju, broj trombocita treba pratiti jednom nedeljno tokom dve nedelje.

Imunska (primarna) trombocitopenija

Potrebno je primeniti najmanju dozu eltrombopaga kojom se postiže i održava broj trombocita ≥ 50000 /mikrolitru. Prilagođavanje doze se zasniva na odgovoru u pogledu broja trombocita. Eltrombopag se ne sme koristiti za normalizaciju broja trombocita. U kliničkim ispitivanjima, broj trombocita je obično povećan unutar 1 do 2 nedelje nakon započinjanja terapije eltrombopagom, i smanjen 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 od 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, doza se mora prilagoditi kako bi se postigao i održao broj trombocita ≥ 50000 /mikrolitru, sa ciljem smanjenja rizika od krvarenja. Dnevna doza od 75 mg se ne sme prekoračiti.

Tokom trajanja terapije eltrombopagom treba redovno pratiti kliničke hematološke testove i testove funkcije jetre, a režim doziranja prilagođavati u skladu sa brojem trombocita, kao što je naznačeno u tabeli 1. Tokom terapije eltrombopagom potrebno je kontrolisati kompletnu krvnu sliku (KKS) jednom nedeljno, uključujući broj trombocita i razmaz periferne krvi, do postizanja stabilnog broja trombocita (≥ 50000 /mikrolitru tokom najmanje 4 nedelje). Nakon toga, potrebno je kontrolisati KKS, uključujući broj trombocita kao i razmaz periferne krvi jednom mesečno.

Tabela 1. Prilagođavanje doze eltrombopaga kod pacijenata sa ITP

Broj trombocita	Prilagođavanje doze ili odgovora
<50000/mikrolitru nakon najmanje 2	Povećati dnevnu dozu za 25 mg, do najviše 75 mg/dan*.

nedelje terapije	
≥ 50000 /mikrolitru do ≤ 150000 /mikrolitru	Primeniti najmanju dozu eltrombopaga i/ili prateću terapiju za ITP kako bi se održavao broj 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*.
> 250000 /mikrolitru	Obustaviti terapiju eltrombopagom; povećati učestalost laboratorijskog praćenja broja trombocita na dva puta nedeljno. Kada broj trombocita bude opet ≤ 100000 /mikrolitru, ponovo započeti sa terapijom, dnevnom dozom umanjenom za 25 mg.

* Pacijentima koji uzimaju 25 mg eltrombopaga jednom svakog drugog dana, povećati dozu na 25 mg jednom dnevno

♦ Kod pacijenata koji uzimaju 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 primenu doze od 25 mg svakog drugog dana

Eltrombopag se može primeniti uz druge lekove za terapiju ITP. Shodno tome treba prilagoditi dozu ostalih lekova za lečenje ITP-a, kako bi se izbeglo prekomerno povećanje broja trombocita tokom terapije eltrombopagom.

Potrebno je sačekati najmanje dve nedelje, kako bi se utvrdio efekat prilagođavanja doze na broj trombocita pacijenta, a pre razmatranja ponovnog prilagođavanja doze.

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

Prekid terapije

Terapiju eltrombopagom treba prekinuti ukoliko se broj trombocita ne poveća do nivoa potrebnog za sprečavanje klinički značajnog krvarenja, nakon 4 nedelje terapije eltrombopagom 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, individualno. Kod pacijenata kod kojih nije izvršena splenektomija ovim se uključuje procena koja se odnosi na splenektomiju. Ponovna pojava trombocitopenije je moguća nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4).

Hronični hepatitis C (HCV) udružen sa trombocitopenijom

Pri primeni eltrombopaga u kombinaciji sa antivirusicima, za detalje o važnim informacijama o bezbednosti ili kontraindikacijama potrebno je videti kompletne Sažetke karakteristika leka pojedinih lekova koji se istovremeno primenjuju.

U kliničkim ispitivanjima, broj trombocita obično počinje da se povećava unutar prve nedelje od započinjanja terapije eltrombopagom. Cilj terapije eltrombopagom treba da bude postizanje najmanje vrednosti broja trombocita potrebne za započinjanje antivirusne terapije, u skladu sa preporukama kliničke prakse. Tokom antivirusne terapije, cilj terapije treba da bude održavanje broja trombocita na nivou koji sprečava rizik od komplikacija krvarenja, koji je obično oko 50000-75000/mikrolitru. Broj trombocita > 75000 /mikrolitru treba izbegavati. Potrebno je primeniti najmanju dozu eltrombopaga koja je dovoljna za postizanje ciljeva. Prilagođavanje doze se zasniva na odgovoru u pogledu broja trombocita.

Početni režim doziranja

Terapiju eltrombopagom treba započeti dozom od 25 mg jednom dnevno. Kod pacijenata sa HCV-om istočno/jugoistočnoazijskog porekla ili pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno korigovati dozu leka (videti odeljak 5.2).

Praćenje i prilagođavanje doze

Dozu eltrombopaga treba povećavati za 25 mg svake 2 nedelje, ako je potrebno, kako bi se postigla ciljna vrednost broja trombocita potrebna za započinjanje antivirusne terapije. Svake nedelje je potrebno pratiti broj trombocita pre početka antivirusne terapije. Nakon započinjanja antivirusne terapije broj trombocita može pasti, zbog toga treba izbegavati neposredno prilagođavanje doze eltrombopaga (videti tabelu 2).

Tokom antivirusne terapije, po potrebi treba prilagoditi dozu eltrombopaga kako bi se izbeglo smanjenje doze peginterferona zbog smanjenja broja trombocita koje bi pacijentima moglo da predstavlja rizik za krvarenje (videti tabelu 2). Tokom antivirusne terapije potrebno je pratiti broj trombocita svake nedelje, do postizanja stabilnog broja trombocita, koji je obično oko 50000-75000/mikrolitru. Nakon toga, potrebno je kontrolisati KKS, uključujući broj trombocita i razmaz periferne krvi jednom mesečno. Potrebno je razmotriti smanjenje dnevne doze za 25 mg ukoliko broj trombocita prevazilazi ciljne vrednosti. Preporučuje se da sačekate 2 nedelje kako bi se procenio efekat terapije i izvršilo dalje prilagođavanje doze.

Doza od 100 mg eltrombopaga jednom dnevno se ne sme prekoračiti.

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

Broj trombocita	Prilagođavanje doze ili odgovora
<50000/mikrolitru nakon najmanje 2 nedelje terapije	Povećati dnevnu dozu za 25 mg, do maksimalno 100 mg/dan.
≥50000/mikrolitru do ≤100000/mikrolitru	Primeniti najmanju dozu eltrombopaga koja je potrebna da bi se sprečilo smanjivanje doze peginterferona.
>100000/mikrolitru do ≤150000/mikrolitru	Smanjiti dnevnu dozu za 25 mg. Sačekati 2 nedelje kako bi se procenio efekat terapije i izvršilo dalje prilagođavanje doze*.
>150000/mikrolitru	Obustaviti terapiju eltrombopagom; povećati učestalost laboratorijskog praćenja broja trombocita na dva puta nedeljno. Kada je broj trombocita ≤100000/mikrolitru, ponovo uvesti terapiju, dnevnom dozom umanjenom za 25 mg*.

* Za pacijente koji uzimaju 25 mg eltrombopaga jednom dnevno, treba razmotriti ponovno uvođenje doziranja od 25 mg svakog drugog dana.

♦ Nakon započinjanja antivirusne terapije broj trombocita može pasti, zbog toga treba izbegavati neposredno smanjivanje doze eltrombopaga.

Prekid terapije

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

Terapiju eltrombopagom treba prekinuti nakon prekida antivirusne terapije, osim ukoliko nije opravdano drugačije. Prekid terapije je obavezan i kod odgovora sa preteranim povećanjem broja trombocita ili kod izrazitih iskanja testova funkcije jetre van referentnih vrednosti.

Teška aplastična anemija

Početni režim doziranja

Terapiju eltrombopagom treba započeti u dozi od 50 mg jednom dnevno. Kod pacijenata istočno/jugoistočnoazijskog porekla, terapiju eltrombopagom treba započeti redukovanom dozom od 25 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2). Terapiju ne treba započinjati kod pacijenta sa postojećim citogenetskim poremećajima na hromozomu 7.

Praćenje i prilagođavanje doze

Hematološki odgovor zahteva titraciju doze, uobičajeno do 150 mg, i može trajati do 16 nedelja nakon početka terapije eltrombopagom (videti odeljak 5.1). Dozu eltrombopaga treba prilagoditi povećavanjem doze za 50 mg svake 2 nedelje prema potrebi radi postizanja ciljnog broja trombocita ≥ 50000 /mikrolitru. Pacijentima koji uzimaju 25 mg jednom dnevno, treba povećati dozu na 50 mg jednom dnevno pre povećavanja doze za 50 mg. Ne sme se prekoračiti doza od 150 mg dnevno. Moraju se redovno pratiti kliničko laboratorijski testovi krvi i jetre tokom terapije eltrombopagom i promeniti režim doziranja eltrombopaga na osnovu broja trombocita kao što je prikazano u tabeli 3.

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

Broj trombocita	Prilagođavanje doze ili odgovor
<50000/mikrolitru nakon najmanje 2 nedelje terapije	Povećati dnevnu dozu za 50 mg do maksimalnih 150 mg/dnevno Pacijentima koji uzimaju 25 mg dnevno, povećati dozu na 50 mg dnevno pre povećavanja ukupne doze za 50 mg.
≥ 50000 /mikrolitru do ≤ 150000 /mikrolitru	Koristiti najmanju dozu eltrombopaga radi održavanja broja trombocita
>150000/mikrolitru do ≤ 250000 /mikrolitru	Smanjiti dnevnu dozu za 50 mg. Sačekati 2 nedelje za procenu efekta ove ili naknadnih prilagođavanja doza.
>250000/mikrolitru	Prekinuti primenu eltrombopaga; najmanje tokom jedne nedelje. Kada broj trombocita dostigne ≤ 100000 /mikrolitru, ponovo započeti terapiju dozom smanjenom za 50 mg.

Sužavanje doze za pacijente s odgovorom u sve tri krvne loze (leukociti, eritrociti, trombociti)

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

Ako broj ćelija ostane stabilan posle 8 nedelja pri smanjenoj dozi, mora se prekinuti terapija eltrombopagom i pratiti broj ćelija. Ako broj trombocita padne <30000/mikrolitru, hemoglobin padne < 9 g/dL ili apsolutni broj neutrofila (ANC) < $0,5 \times 10^9/L$ može se opet započeti terapija eltrombopagom sa prethodno efikasnom dozom.

Prekid terapije

Ukoliko se hematološki odgovor ne pojavi nakon 16 nedelja terapije eltrombopagom, terapiju treba prekinuti. Ako se otkriju novi citogenetski poremećaji, mora se proceniti da li je nastavak terapije eltrombopagom odgovarajući (videti odeljak 4.4 i 4.8). Prekomeran odgovor u broju trombocita (kao što 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

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno korigovati dozu leka. Kod navedene grupe pacijenata potreban je oprez i pažljivo praćenje tokom terapije eltrombopagom, na primer određivanje koncentracije kreatinina u serumu i/ili redovnom analizom urina (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Eltrombopag se ne sme primenjivati kod pacijenata sa ITP sa oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor ≥ 5), osim ukoliko očekivana korist ne prevazilazi već poznati rizik od tromboze portalne vene (videti odeljak 4.4).

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

Kod pacijenata sa trombocitopenijom i hroničnim HCV-om i blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor ≤ 6) nije potrebno prilagođavanje doze leka. Pacijenti sa hroničnim HCV-om i teškom aplastičnom anemijom treba da započnu terapiju eltrombopagom u dozi 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 povećanja doze.

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

Starije osobe

Ne postoji dovoljno podataka o primeni eltrombopaga kod pacijenata sa ITP starosti ≥ 65 godina i starijih i nema kliničkog iskustva kod pacijenata sa ITP starijih od 85 godina. U kliničkim ispitivanjima sa eltrombopagom, nisu ustanovljene klinički značajne razlike u bezbednosti primene eltrombopaga između pacijenata starijih od 65 godina i mlađih pacijenata. Druga zabeležena klinička iskustva nisu identifikovala razlike u odgovoru između starijih i mlađih pacijenata ali se povećana osetljivost nekih starijih pacijenata ne može u potpunosti isključiti (videti odeljak 5.2).

Ne postoji dovoljno podataka o primeni eltrombopaga kod pacijenata sa HCV i TAA starijih od 75 godina. Potreban je oprez prilikom primene leka kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Istočno/jugoistočnoazijski pacijenti

Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata istočno/jugoistočnoazijskog porekla, uključujući one koji imaju oštećenje funkcije jetre treba započeti terapiju dozom eltrombopaga od 25 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2).

Potrebno je nastaviti praćenje broja trombocita kod ove grupe pacijenata i dalje prilagođavanje doze treba nastaviti prema standardnim kriterijumima.

Pedijatrijska populacija

Lek Revolade se ne preporučuje za primenu kod dece mlađe od jedne godine sa ITP usled nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti. Bezbednost i efikasnost primene eltrombopaga kod dece i adolescenata (<18 godina) sa trombocitopenijom povezanom sa hroničnom infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) ili teškom aplastičnom anemijom (TAA) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Tablete treba uzeti najmanje dva sata pre ili četiri sata nakon bilo kog od sledećih proizvoda – antacidi, mlečni proizvodi (kao i drugi proizvodi koji sadrže kalcijum), mineralni suplementi koji sadrže polivalentne katjone (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, videti odeljak 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kod pacijenata sa HCV i trombocitopenijom i uznapredovalom hroničnom bolešću jetre koja je definisana malom koncentracijom albumina ≤ 35 g/L ili indeksom modela terminalnog stadijuma bolesti jetre (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 placeboom bila je skromna kod ovih pacijenata (naročito kod pacijenata čije su početne koncentracije 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 poremetiti normalnu funkciju jetre i dovesti do teške hepatotoksičnosti koja može biti životno ugrožavajuća (videti odeljak 4.8).

Serumska alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST) i bilirubin treba da budu izmereni pre započinjanja terapije eltrombopagom, svake 2 nedelje tokom prilagođavanja doze i jednom mesečno nakon postizanja stabilne doze leka. Eltrombopag inhibira UGT1A1 i OATP1B1, što može dovesti do indirektno hiperbilirubinemije. Ako je koncentracija bilirubina povećana, mora se sprovesti određivanje 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. Terapiju eltrombopagom treba obustaviti ako se vrednosti ALT povećaju (≥ 3 x iznad gornje granice od normalnih vrednosti [ULN] kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre ili ≥ 3 x kod pacijenata koji su pre započinjanja terapije imali povećane vrednosti transaminaza ili ≥ 5 x ULN, u zavisnosti koji je parametar manji) i ako 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 propisivanja eltrombopaga pacijentima koji imaju neko dijagnostikovano oboljenje jetre. Kod pacijenata sa ITP i TAA moraju se primenjivati manje početne doze eltrombopaga. Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata 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 pratiti pacijente sa malim početnim koncentracijama albumina (≤ 35 g/L) ili sa MELD indeksom ≥ 10 .

Kod pacijenata sa hroničnom HCV i cirozom jetre može postojati rizik od dekompenzacije jetre, ukoliko primaju terapiju alfa interferonom. U dva kontrolisana klinička ispitivanja kod pacijenata sa trombocitopenijom i HCV, dekompenzacija jetre (ascites, hepatička encefalopatija, krvarenje iz proširenih vena, spontani bakterijski peritonitis) se javljala češće u grupi pacijenata lečenih eltrombopagom (11%) nego u placebo grupi (6%). Kod pacijenata sa malom početnom koncentracijom albumina (≤ 35 g/L) ili sa

MELD indeksom ≥ 10 , postojao je tri puta veći rizik od dekompenzacija jetre i povećan rizik od neželjenih dejstava sa smrtnim ishodom u poređenju sa pacijentima kod kojih je bolest jetre manje napredovala. Pored toga, korist od primene terapije prema udelu postignutog SVR u poređenju sa placebom bila je skromna kod ovih pacijenata (naročito kod pacijenata čije su početne koncentracije albumina ≤ 35 g/L) kada je poređenje rađeno sa celokupnom grupom. Kod ovih pacijenata eltrombopag treba primenjivati isključivo nakon pažljivog razmatranja očekivane koristi od primene leka u odnosu na rizik. Ove pacijente treba pažljivo pratiti kako bi se uočili simptomi i znaci dekompenzacije jetre. Potrebno je koristiti sažetak karakteristika leka za određeni interferon za kriterijume koji se odnose na prekid terapije. Terapiju eltrombopagom treba prekinuti ukoliko se prekine i antivirusna terapija zbog dekompenzacije jetre.

Trombotičke/tromboembolijske komplikacije

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa trombocitopenijom i HCV koji primaju terapiju zasnovanu na interferonu (n=1439), 38 od 955 pacijenata (4%) lečenih eltrombopagom i 6 od 484 pacijenata (1%) u grupi sa placebom doživelo je TED. Zabeležene trombotičke/tromboembolijske komplikacije uključivale su i venske i arterijske događaje. Većina TED nije bila ozbiljnog karaktera i povukli su se do kraja studije. Tromboza portne vene je najčešći TED u obe terapijske grupe (2% kod pacijenata lečenih eltrombopagom u odnosu na <1% za grupu sa placebom). Nije bilo specifične vremenske povezanosti između početka terapije i pojave TED. Pacijenti sa malim koncentracijama albumina (≤ 35 g/L) ili sa MELD ≥ 10 imali su 2 puta veći rizik od TED u odnosu na pacijente sa većim koncentracijama albumina; pacijenti starosti ≥ 60 godina imali su dvostruko veći rizik od 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 radi otkrivanja simptoma i znakova TED.

Povećan rizik od pojave TED utvrđen je kod pacijenata sa hroničnom bolešću jetre, koji su u toku pripreme za invazivnu intervenciju primali eltrombopag u dozi od 75 mg, jednom dnevno tokom 2 nedelje. TED je doživelo šest od 143 (4%) odraslih pacijenata sa hroničnom bolešću jetre koji su primali eltrombopag (svi u sistemu vene porte) i dva od 145 (1%) pacijenata u grupi sa placebom (jedan u sistemu vene porte i jedan infarkt miokarda). Pet od 6 pacijenata lečenih eltrombopagom je doživelo trombotične događaje pri broju trombocita $> 200\ 000$ /mikrolitara i unutar 30 dana od poslednje doze eltrombopaga. Eltrombopag nije indikovano za lečenje trombocitopenije kod pacijenata sa hroničnom bolešću jetre koji se pripremaju za invazivnu intervenciju.

U kliničkim studijama sa eltrombopagom, kod pacijenata sa ITP, tromboembolijski događaji su uočeni kod malih ili normalnih vrednosti broja trombocita. Oprez je potreban prilikom primene eltrombopaga kod pacijenata sa poznatim 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, malignitete, kontraceptivnu ili hormonsku supstitucionu terapiju, hiruršku intervenciju/traumu, gojaznost i pušenje. Broj trombocita treba pažljivo pratiti i razmotriti smanjenje doze ili prekid 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.

Nijedan slučaj TED nije zabeležen u kliničkoj studiji sa refraktornom TAA, ipak rizik od ovih događaja ne može da bude izuzet u ovoj populaciji pacijenata zbog ograničenog broja izloženih pacijenata. S obzirom na to da je najveća odobrena doza indikovana za pacijente sa TAA (150mg/dan) i zbog prirode reakcije, TED se mogu očekivati u ovoj populaciji pacijenata.

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

Krvarenje nakon prekida terapije eltrombopagom

Po prekidu terapije eltrombopagom kod pacijenata sa ITP-om, najverovatnije će se ponovo javiti trombocitopenija. Nakon prekida terapije eltrombopagom, broj trombocita se vraća na početne vrednosti unutar 2 nedelje kod većine pacijenata, što povećava rizik od krvarenja i u nekim slučajevima može dovesti do krvarenja. Rizik od krvarenja se povećava ukoliko se terapija eltrombopagom prekine u prisustvu antikoagulanasa ili antitrombocitnih faktora. Preporuka je da ukoliko se prekida terapija eltrombopagom, lečenje ITP treba nastaviti prema 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 nedeljno.

U kliničkim studijama kod pacijenata sa HCV, javljala se veća incidenca gastrointestinalnog krvarenja, uključujući ozbiljne i slučajeve sa smrtnim ishodom. Ovo krvarenje prijavljivano je nakon prekida terapije peginterferonom, ribavirinom i eltrombopagom. Nakon prekida terapije, pacijente treba pažljivo pratiti radi otkrivanja simptoma i znakova gastrointestinalnog krvarenja.

Formiranje retikulina koštane srži i rizik od fibroze koštane srži

Primena eltrombopaga može povećati rizik od nastanka ili progresije stvaranja retikulinskih vlakana unutar koštane srži. Još uvek nije potvrđena povezanost ovih saznanja, kao ni prilikom primene drugih agonista trombopoetinskih receptora (TPO-R).

Pre započinjanja terapije eltrombopagom, detaljno treba ispitati razmaz periferne krvi radi utvrđivanja postojećih morfoloških poremećaja ćelija. Nakon uspostavljanja stabilne doze eltrombopaga, jednom mesečno treba proveriti kompletnu krvnu sliku (KKS) sa leukocitarnom formulom (WBC). Ukoliko se uoči prisustvo nezrelih formi ćelija ili displastičnih ćelija, treba ponoviti razmaz periferne krvi radi otkrivanja novih ili pogoršanja postojećih morfoloških poremećaja ćelija (npr. eritrociti u obliku suze ili eritrociti sa prisutnim jedrom, nezreli leukociti) ili pojave citopenije. Terapiju eltrombopagom treba prekinuti ukoliko kod pacijenta dođe do pojave novih ili pogoršanja postojećih morfoloških poremećaja ili citopenije i razmotriti odluku o biopsiji koštane srži, uključujući i bojenje uzorka za otkrivanje fibroze.

Progresija postojećeg mijelodisplastičnog sindroma (MDS)

Postoji teorijska mogućnost da TPO-R agonisti mogu da stimulišu progresiju postojećih malignih oboljenja krvi kao što su MDS. Agonisti trombopoetinskih receptora (TPO-R) su faktori rasta koji dovode do ekspanzije progenitorskih trombopoetinskih ćelija, njihove diferencijacije i stvaranja trombocita. TPO-R su predominantno prezentovani na površini ćelija mijeloidne loze.

U kliničkim studijama sa TPO-R agonistima kod pacijenata sa MDS-om pronađeni su slučajevi sa prolaznim povećanjem broja blastnih ćelija i postoje izveštaji o slučajevima progresije MDS-a u akutnu mijeloidnu leukemiju (AML).

Kod odraslih i starijih pacijenata, dijagnozu ITP i TAA 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 leka Revolade nije utvrđena kod terapije trombocitopenije usled mijelodisplastičnog sindroma (MDS). Lek Revolade ne bi trebalo koristiti izvan kliničkih studija za lečenje trombocitopenije koja je posledica MDS-a.

Citogenetske abnormalnosti i progresija MDS/AML kod pacijenata sa TAA

Poznato je da se citogenetski poremećaji mogu javljati kod pacijenata sa TAA. Nije poznato da li eltrombopag povećava rizik od citogenetskih poremećaja kod pacijenata sa TAA. U kliničkoj studiji faze II refraktorne TAA sa eltrombopagom sa početnom dozom od 50 mg/dan (koja se povećava svake 2 nedelje do maksimalnih 150mg/dan) (ELT112523), incidenca novih citogenetskih poremećaja je zabeležena kod 17,1%

odraslih pacijenata [7/41 (njih 4 je imalo promene u hromozomu 7)]. Srednje vreme studije za citogenetske poremećaje je bilo 2,9 meseci.

U kliničkoj studiji faze II refraktorne TAA sa eltrombopagom i dozom od 150 mg/dan (sa etničkim ili starosnim modifikacijama prema indikaciji) (ELT116826), incidenca novih citogenetskih poremećaja je zabeležena kod 22,6% odraslih pacijenata [7/31 (gde je kod 3 slučaja 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 TAA sa eltrombopagom, 4% pacijenata (5/133) je imalo postavljenu dijagnozu MDS. Medijana vremena postavljanja dijagnoze je bila 3 meseca od početka terapije eltrombopagom.

Kod pacijenata sa TAA koji su refraktorni ili su bili intenzivno lečeni prethodnom imunosupresivnom terapijom, preporučuje se pregled aspirata koštane srži na citogene pre započinjanja terapije eltrombopagom, 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

Katarakta je uočena u toksikološkim studijama sa eltrombopagom kod glodara (videti odeljak 5.3). U kontrolisanim ispitivanjima kod pacijenata sa trombocitopenijom sa HCV koji primaju interferon (n=1439), napredovanje već postojeće katarakte ili pojava katarakte je zabeležena kod 8% pacijenata iz grupe pacijenata lečenih eltrombopagom i 5% pacijenata iz grupe koja je dobila placebo. Retinalna hemoragija, najčešće 1. ili 2. stepena, zabeležena je kod pacijenata sa HCV koji su primili interferon, ribavirin i eltrombopag (2% pacijenata iz grupe lečenih eltrombopagom i 2% iz grupe koja je dobila placebo). Hemoragije su se desile na površini retine (preretinalno), ispod retine (subretinalno) ili unutar samog tkiva retine. Preporučuju se rutinski oftalmološki pregledi pacijenta.

Produženje QT/QTc intervala

Ispitivanje QTc intervala na zdravim ispitanicima koji su primali 150 mg eltrombopaga dnevno, nije pokazalo klinički značajne efekte na srčanu repolarizaciju. Produženje QTc intervala bilo je zabeleženo u kliničkim studijama pacijenata sa ITP i pacijenata sa trombocitopenijom sa HCV. Klinički značaj ovih produženja QTc nije poznat.

Izostanak odgovora na terapiju eltrombopagom

Ukoliko dođe do izostanka odgovora na terapiju eltrombopagom ili neadekvatnog održavanja broja trombocita tokom primene eltrombopaga u okviru preporučenog doznog intervala, neophodno je bez odlaganja potražiti uzročne faktore, uključujući i povećanje retikulina u koštanoj srži.

Pedijatrijska populacija

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

Interferencija sa laboratorijskim testovima

Eltrombopag je izrazito obojen i zbog toga ima potencijal da interferira sa nekim laboratorijskim testovima. Kod pacijenata koji su uzimali lek Revolade, prijavljena je promena boje seruma i interferencija sa ukupnim bilirubinom i testovima za kreatinin. Ukoliko rezultati laboratorijskih testova i kliničkih opservacija nisu konzistentni, ponovno testiranje primenom neke druge metode može pomoći u utvrđivanju validnosti rezultata.

Lek Revolade sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po film tableti, i suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj eltrombopaga na druge lekove

Inhibitori HMG CoA reduktaze

Primena 75 mg eltrombopaga jednom dnevno tokom 5 dana u kombinaciji sa pojedinačnom dozom od 10 mg rosuvastatina, koji je supstrat za OATP1B1 i BCRP kod 39 zdravih odraslih ispitanika, dovela je do povećanja koncentracije rosuvastatina u plazmi C_{max} 103% (90% interval pouzdanosti: 82%, 126%) i $PIK_{0-\infty}$ 55% (90% interval pouzdanosti [CI]: 42%, 69%). Interakcije se takođe očekuju i sa ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, uključujući atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin i simvastatin. Treba razmotriti smanjenje doze statina, kada se primenjuju u kombinaciji sa eltrombopagom i obratiti pažnju na pojavu mogućih neželjenih reakcija statina (videti odeljak 5.2).

Supstrati OATP1B1 i BCRP

Potrebno je oprez prilikom istovremene primene eltrombopaga i supstrata OATP1B1 (npr. metotreksat) i BCRP (npr. topotekan i metotreksat) (videti odeljak 5.2).

Supstrati citohroma P450

U studijama na humanim mikrozomima jetre, eltrombopag (do 100 mikromola) nije pokazao inhibiciju CYP450 enzima 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 i 4A9/11 *in vitro*, 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 dovela do inhibicije ili indukcije metabolizma ispitivanih supstrata za 1A2 (kafein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) ili 3A4 (midazolam) kod ljudi. Ne očekuju se klinički značajne interakcije kada se eltrombopag i supstrati CYP450 primenjuju istovremeno (videti odeljak 5.2).

Inhibitori HCV proteaze

Nije potrebno prilagođavanje doze kada se eltrombopag primenjuje u kombinaciji sa telaprevirom ili boceprevirom. Primena pojedinačne doze eltrombopaga od 200 mg u kombinaciji sa telaprevirom u dozi od 750 mg svakih 8 sati nije promenila vrednosti telaprevira u plazmi.

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

Uticaj drugih lekova na eltrombopag

Ciklosporin

Smanjenje izloženosti eltrombopagu je primećeno pri istovremenoj primeni sa ciklosporinom (BCRP inhibitor) u dozama od 200 mg i 600 mg. Istovremena primena sa 200 mg ciklosporina smanjila je C_{max} eltrombopaga za 25% i $PIK_{0-\infty}$ eltrombopaga za 18%. Istovremena primena ciklosporina u dozi od 600 mg smanjuje C_{max} eltrombopaga za 39% i $PIK_{0-\infty}$ eltrombopaga za 24%.

Dozvoljeno je prilagođavanje doze eltrombopaga tokom terapije na osnovu broja trombocita kod svakog pacijenta individualno (videti odeljak 4.2). Broj trombocita treba pažljivo pratiti najmanje jednom nedeljno tokom 2 do 3 nedelje kada se eltrombopag primenjuje istovremeno sa ciklosporinom. U zavisnosti od broja trombocita, možda će biti potrebno povećati dozu eltrombopaga.

Polivalentni katjoni (stvaranje helata)

Polivalentni katjoni, kao što su gvožđe, kalcijum, magnezijum, aluminijum, selen i cink sa eltrombopagom stvaraju helate. Primena pojedinačne doze eltrombopaga od 75 mg sa antacidom koji sadrži polivalentne katjone (1524 mg aluminijum hidroksida i 1425 mg magnezijum karbonata) smanjuje koncentraciju eltrombopaga u plazmi $PIK_{0-\infty}$ za 70% (90% interval pouzdanosti: 64%, 76%) i C_{max} za 70% (90% interval pouzdanosti: 62%, 76%). Eltrombopag treba uzimati najmanje dva sata pre ili četiri sata nakon sledećih proizvoda: antacidi, mlečni proizvodi ili mineralni suplementi koji sadrže polivalentne katjone, da bi se izbeglo značajno smanjenje resorpcije eltrombopaga usled stvaranja helata (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Istovremena primena eltrombopaga i lopinavira/ritonavira može izazvati smanjenje koncentracije eltrombopaga. Kliničko ispitivanje na 40 zdravih ispitanika, pokazalo je da istovremena primena pojedinačne doze eltrombopaga od 100 mg u kombinaciji sa ponavljanom dozom lopinavira/ritonavira 400/100 mg dva puta dnevno, dovodi do smanjenja koncentracije eltrombopaga u plazmi $PIK_{0-\infty}$ za 17% (90% interval poverenja: 6,6%, 26,6%). Iz tog razloga treba povećati oprez prilikom istovremene primene eltrombopaga i LPV/RTV. Broj trombocita treba pažljivo pratiti prilikom uvođenja ili prekida primene terapije lopinavirom/ritonavirom radi prilagođavanja doze eltrombopaga.

Inhibitori i induktori CYP1A2 i CYP2C8

Eltrombopag se metaboliše različitim putevima uključujući i 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 više enzima imaju mogućnost da povećaju (npr. fluvoksamin) ili smanjuju (npr. rifampicin) koncentracije eltrombopaga.

Inhibitori HCV proteaze

Rezultati farmakokinetičkih interakcija lek-lek pokazali su da istovremena primena ponovljenih doza bociprevira u dozi od 800 mg svakih 8 sati ili 750 mg telaprevira svakih 8 sati sa pojedinačnom dozom eltrombopaga od 200 mg nije promenila koncentraciju eltrombopaga u plazmi u klinički značajnoj meri.

Lekovi za terapiju ITP

Lekovi koji se koriste u terapiji ITP u kombinaciji sa eltrombopagom, a koji su ispitivani u kliničkim ispitivanjima uključivali su kortikosteroide, danazol i/ili azatioprin, intravenske imunoglobuline (IVIG) i anti-D imunoglobulin. 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).

Interakcija sa hranom

Primena eltrombopag tableta ili praška za oralnu suspenziju sa obrokom koji ima veliki sadržaj kalcijuma (npr. obrok koji uključuje mlečne proizvode) značajno smanjuje $PIK_{0-\infty}$ i C_{max} eltrombopaga u plazmi. Nasuprot tome, primena eltrombopaga 2 sata pre ili 4 sata nakon obroka sa velikim sadržajem kalcijuma ili hrane sa malim sadržajem kalcijuma [< 50 mg kalcijuma] nije dovela do promene izloženosti eltrombopagu u plazmi u klinički značajnoj meri (videti odeljak 4.2).

Primena pojedinačne doze od 50 mg eltrombopaga u obliku tableta zajedno 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% i C_{max} za 65%.

Primena pojedinačne doze od 25 mg eltrombopaga u obliku praška za oralnu suspenziju zajedno sa obrokom sa velikim sadržajem kalcijuma, umerenim sadržajem masti i umerenom kalorijskom vrednošću, smanjuje

srednje vrednosti $PIK_{(0-\infty)}$ eltrombopaga u plazmi za 75% i C_{max} za 79%. Ovo smanjenje izloženosti se smanjuje kada se pojedinačna doza od 25 mg eltrombopaga u obliku praška za oralnu suspenziju primeni 2 sata pre obroka sa velikim sadržajem kalcijuma (srednja vrednost $PIK_{(0-\infty)}$ je smanjena za 20% i srednji C_{max} za 14%).

Hrana sa malim sadržajem kalcijuma (< 50 mg kalcijuma) uključujući voće, nemasnu šunku, govedinu i neobogaćeni voćni sok (bez dodatka kalcijuma, magnezijuma ili gvožđa), neobogaćeno sojino mleko, 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

Nema dovoljno podataka o upotrebi eltrombopaga kod trudnica ili su podaci nedovoljni. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost leka (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljudsku populaciju nije poznat.

Primena leka Revolade se ne preporučuje tokom trudnoće.

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod muškaraca i žena

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

Dojenje

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

Plodnost

Prilikom izlaganja dozi leka koja je uporediva sa onom kod ljudi nema uticaja na plodnost kod mužjaka i ženki pacova. Međutim rizik kod ljudi se ne može isključiti (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Eltrombopag ima zanemarljiv uticaj na sposobnost prilikom 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 leka Revolade je ispitivana 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 leka Revolade i 179 izloženih placebo, kao dodatak podacima iz završenih otvorenih studija (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) i TRA112940 (videti odeljak 5.1). Pacijenti su dobijali studijski lek do 8 godina (u studiji EXTEND). Najvažnije ozbiljne neželjene

reakcije bile su hepatotoksičnost i trombotični/tromboembolijski događaji. Najčešće neželjene reakcije koje su se javile kod najmanje 10% pacijenata obuhvataju: mučninu, dijareju, povećane vrednosti alanin amonitransferaze i bol u leđima.

Bezbednost primene leka Revolade kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta 1 do 17 godina) koji su prethodno lečeni od ITP je prikazana u dve studije (N=171) (videti odeljak 5.1). PETIT2 (TRA115450) je bila dvodelna, dvostruko slepa i otvorena, randomizovana, placebom kontrolisana studija. Pacijenti su randomizovani u odnosu 2:1 i dobijali su lek Revolade (n=63) ili placebo (n=29) do 13 nedelja u periodu randomizacije u studiji. PETIT (TRA108062) je bila trodelna, kohortna, otvorena i dvostruko slepa, randomizovana, placebom kontrolisana studija. Pacijenti su randomizovani u odnosu 2:1 i dobijali su lek Revolade (n=44) ili placebo (n=21), tokom 7 nedelja. Profil neželjenih reakcija je bio uporediv sa profilom viđenim kod odraslih osoba uz neke dodatne neželjene reakcije koje su obeležene znakom ♦ u tabeli ispod. Najčešće neželjene reakcije kod pedijatrijskih ITP pacijenata uzrasta od 1 godine i starijih ($\geq 3\%$ i više od placebo) bile su infekcije gornjeg respiratornog trakta, nazofaringitis, kašalj, pireksija, abdominalni bol, orofaringealni bol, zubobolja i rinoreja.

Trombocitopenija sa HCV infekcijom kod odraslih pacijenata

U studiji ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 ispitanika je dobijalo eltrombopag) i studiji ENABLE 2 (TPL108390 n=805) su randomizovane, dvostruko slepe, placebom kontrolisane, multicentrične studije kojima se procenjivala efikasnost i bezbednost leka Revolade kod pacijenata sa trombocitopenijom i HCV infekcijom koji su inače bili prikladni za započinjanje antivirusne terapije. U studijama sa HCV bezbednosna populacija se sastojala od svih randomizovanih pacijenata koji su dobijali lek iz dvostruko slepe studije tokom drugog dela ENABLE 1 (terapija lekom Revolade kod n=450, terapija placebom kod n=232) i ENABLE 2 (terapija lekom Revolade kod n=506, terapija placebom kod n=252). Pacijenti su analizirani prema terapiji koju su dobijali (ukupna bezbednosna populacija iz dvostruko slepe studije, Revolade n=955 i placebo n=484). Najvažnije identifikovane ozbiljne neželjene reakcije bile su hepatotoksičnost i trombotični/tromboembolijski događaji. Najčešće neželjene reakcije koje su se javile kod najmanje 10% pacijenata obuhvataju glavobolju, anemiju, smanjenje apetita, kašalj, mučninu, dijareju, hiperbilirubinemiju, alopeciju, svrab, mijalgiju, pireksiju, zamor, bolest sličnu gripu, asteniju, drhtavicu i edeme.

Teška aplastična anemija kod odraslih pacijenata

Bezbednost primene leka Revolade kod teške aplastične anemije procenjena je u otvorenoj studiji sa jednom grupom (n=43) u kojoj je 11 pacijenata (26%) bilo na terapiji >6 meseci i 7 pacijenata (16%) bilo na terapiji >1 godine (videti odeljak 5.1). Najvažnije ozbiljne neželjene reakcije bile su febrilna neutropenija i sepsa/infekcija. Najčešće neželjene reakcije kod najmanje 10% pacijenata obuhvataju glavobolju, vrtoglavicu, kašalj, orofaringealni bol, curenje iz nosa, mučninu, dijareju, abdominalni bol, povećane vrednosti transaminaza, artralgiju, bolove u ekstremitetima, mišićne spazme, zamor i pireksiju.

Lista 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), kod pacijenata sa teškom aplastičnom anemijom (n=43) i 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 ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Ispitivana populacija sa ITP

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Veoma često	Nazofaringitis♦, infekcije gornjeg

		respiratornog trakta*
	Često	Faringitis, grip, herpes u ustima, pneumonija, sinuzitis, tonzilitis, infekcije respiratornog trakta, gingivitis
	Povremeno	Infekcija kože
Neoplazme – benigne, maligne i neklasifikovane neoplazme (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 belih krvnih ćelija
	Povremeno	Anizocitoza, hemolitička anemija, mijelocitoza, povećan broj nesegmentovanih neutrofila, pojava mijelocita, povećane vrednosti 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, poremećaj ravnoteže, disestezija, hemipareza, migrena sa austom, 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	Zamućenja sočiva, astigmatizam,

		kortikalna katarakta, pojačano suženje, retinalno krvarenje, retinalna pigmentna epiteliopatija, oštećenje vida, poremećaj u rezultatima testova oštine vida, blefaritis, suvi keratokonjuktivitis
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 medijastinalni poremećaji	Veoma često	Kašalj [♦]
	Često	Orofaringealni bol [♦] , rinoreja [♦]
	Povremeno	Plućna embolija, infarkt pluća, nelagodnost u nosu, orofaringealni plikovi, poremećaj sinusa, sindrom apnee u snu
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Mučnina, dijareja [♦]
	Često	Ulceracije u ustima, zubobolja [♦] , povraćanje, abdominalni bol [*] , krvarenja u ustima, gasovi [*] Veoma često kod pedijatrijskih pacijenata sa ITP
	Povremeno	Suvoća usta, glosodinija, osetljivost abdomena (na dodir), promena 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 lekovima
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip, alopecija, hiperhidroza, generalizovani svrab, petehije
	Povremeno	Urtikarija, dermatoze, hladan znoj,

		eritem, melanoza, poremećaj pigmentacije, diskoloracija kože, ekfolijacija-ljuštenje kože
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Bol u leđima
	Često	Mijalgija, spazam mišića, mišićno-skeletni bol, bolovi u kostima
	Povremeno	Mišićna slabost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Proteinurija, povećane vrednosti kreatinina u krvi, trombotična mikroangiopatija sa bubrežnom insuficijencijom ‡
	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
	Povremeno	Osećaj vrućine, krvarenje na mestu uboda u krvni sud, osećaj nerveze, zapaljenje rane, malaksalost, osećaj stranog tela
Ispitivanja	Često	Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi
	Povremeno	Povećana koncentracija albumina u krvi, povećane koncentracije ukupnih proteina, smanjene koncentracije albumina u krvi, povećanje pH urina
<i><u>Povrede, trovanja i komplikacije medicinskih intervencija</u></i>	Povremeno	Opekotine od sunca

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

† Povećane vrednosti alanin aminotransferaze i aspartat aminotranferaze mogu da se jave istovremeno ali sa nižom učestalošću.

‡ Grupisan termin sa uključenim terminima akutni bubrežni poremećaj i bubrežna insuficijencija

Studija sa HCV populacijom (u kombinaciji sa antivirusnom interferon i ribavirin terapijom)

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Često	Infekcije urinarnog sistema, infekcije gornjeg respiratornog

		trakta, bronhitis, nazofaringitis, influenza, herpes u ustima
	Povremeno	Gastroenteritis, faringitis
Neoplazme – benigne, maligne i neklasifikovane neoplazme (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, hepatička 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, bol u orofarinksu, dispneja pri naporu, produktivni kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Mučnina, dijareja
	Često	Povraćanje, ascites, abdominalni bol, bol u gornjem delu trbuha, dispepsija, suvoća usta, konstipacija, distenzija abdomena, zubobolja, stomatitis, gastroezofagealna refluksna bolest, hemoroidi, osećaj nelagodnosti u abdomenu, 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, promena boje kože, hiperpigmentacija kože, noćno znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Mialgija
	Često	Artralgija, spazam mišića, bol u leđima, bolovi u ekstremitetima, mišićno-skeletni bol, bolovi u kostima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	Trombotična mikroangiopatija sa akutnom bubrežnom insuficijencijom [†] , dizurija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Pireksija, umor, bolest slična 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 primanja injekcije, osip na mestu primanja injekcije, nelagodnost u grudima
Ispitivanja	Često	Povećane vrednosti bilirubina u krvi, smanjenje telesne mase, smanjen broj belih krvnih čelija, smanjene vrednosti hemoglobina, smanjen broj neutrofila, povišen INR, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, povećane koncentracije glukoze u krvi, smanjene vrednosti albumina u krvi
	Povremeno	Produženje QT intervala na elektrokardiogramu

[†] Grupisan termin sa uključenim terminima oligurija, bubrežna insuficijencija i oštećenje bubrega

Ispitivana populacija sa teškom aplastičnom anemijom

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, žuta prebojenost oka, zamućen vid, oštećenje vida, plutajuće čestice u staklastom telu
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često	Kašalj, orofaringealni bol, rinoreja
	Često	Epistaksa
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Dijareja, mučnina, krvarenje desni, abdominalni bol
	Često	Plikovi na oralnoj sluzokoži, bol u ustima, povraćanje, abdominalna neprijatnost, konstipacija, abdominalna distenzija, 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 uzrokovanog lekovima kod pacijenata sa ITP-om i HCV-om
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Petehijalno krvarenje, osip, svrab, urtikarija, lezije na koži, makularni osip

	Nepoznato	Promena boje kože, hiperpigmentacija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Artralgija, 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	Zamor, pireksija, drhtavica
	Često	Astenija, periferni edem, malaksalost
Ispitivanja	Često	Povećane vrednosti kreatin fosfokinaze

Opis odabranih neželjenih reakcija

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 TEK (navedene redosledom prema učestalosti opadanja): 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, bezbednosna populacija), nakon 2 nedelje terapije, 6 od 143 (4%) odraslih pacijenata, koji su primali terapiju eltrombopaga, sa hroničnim oboljenjem jetre, a koji su bili u pripremi za invazivne procedure, doživelo je 7 TED u sistemu vene porte i 2 od 145 (1%) pacijenata u grupi sa placebo doživelo je 3 TED. Pet od 6 pacijenata lečenih eltrombopagom je doživelo TED pri broju trombocita >200000/mikrolitru.

Nisu identifikovani specifični faktori rizika kod pacijenata koji su doživeli TED sa izuzetkom broja trombocita ≥ 200000 /mikrolitru (videti odeljak 4.4).

U kontrolisanim ispitivanjima kod pacijenata sa trombocitopenijom sa HCV (n=1439), 38 od 955 pacijenata (4%) lečenih eltrombopagom doživelo je TED, a 6 od 484 pacijenata (1%) u placebo grupi doživelo je TED. Tromboza vene porte bila je najčešći tromboembolijskih događaja TED u obe terapijske grupe (2% kod pacijenata lečenih eltrombopagom naspram < 1% za placebo) (videti odeljak 4.4). Pacijenti sa niskim koncentracijama albumina (≤ 35 g/L) ili sa MELD ≥ 10 imali su dvostruko veći rizik od TED u odnosu na pacijente sa većim koncentracijama albumina; pacijenti starosti ≥ 60 godina imali su dvostruko veći rizik od TED u poređenju sa mlađim pacijentima.

Dekompenzacija jetre (primena sa interferonom)

Kod pacijenata sa hroničnom HCV i cirozom može postojati rizik od dekompenzacije jetre ukoliko primaju terapiju alfa interferona. U dva kontrolisana klinička ispitivanja kod pacijenata sa trombocitopenijom i HCV, dekompenzacija jetre (ascites, hepatična encefalopatija, krvarenje iz proširenih vena, spontani bakterijski peritonitis) zabeležena je 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 , postojao je 3 puta veći rizik od dekompenzacije jetre i povećan rizik od neželjenih dejstava sa smrtnim ishodom u poređenju sa pacijentima kod kojih je bolest jetre manje napredovala. Kod ovih pacijenata eltrombopag treba primenjivati isključivo nakon pažljivog razmatranja očekivane koristi od primene leka u odnosu na rizik. Ove pacijente treba pažljivo pratiti kako bi se uočili simptomi i znaci dekompenzacije jetre (videti odeljak 4.4).

Hepatotoksičnost

U kontrolisanim kliničkim studijama sa pacijentima sa ITP koji su na terapiji eltrombopagom, zabeleženo je povećanje vrednosti ALT, AST i bilirubina (videti odeljak 4.4).

Navedena povećanja bila su uglavnom blaga (stepen 1-2), reverzibilna i nisu bila udružena sa klinički značajnim simptomima koji bi ukazivali na oštećenje funkcije jetre. Tokom tri placebo kontrolisane kliničke studije kod odraslih sa hroničnom ITP, jedan pacijent iz placebo grupe i jedan pacijent iz eltrombopag grupe, imali su abnormalnost nalaza laboratorijskih testova jetre 4. stepena. U dve placebo kontrolisane studije sa pedijatrijskim pacijentima (uzrasta od 1 do 17 godina) sa hroničnom ITP, zabeležene su vrednosti ALT ≥ 3 x ULN kod 4,7% pacijenata iz grupe lečenih eltrombopagom i kod 0% iz grupe koja je dobijala placebo.

U 2 kontrolisane kliničke studije kod pacijenata sa HCV, zabeležene su vrednosti ALT ili AST ≥ 3 x ULN kod 34% pacijenata iz grupe lečenih eltrombopagom i kod 38% pacijenata iz grupe koja je dobijala placebo. Većina pacijenata koji su primali eltrombopag u kombinaciji sa peginterferonom/ribavirinom doživela je indirektnu hiperbilirubinemiju. Vrednost ukupnog bilirubina $\geq 1,5$ x ULN, zabeležena je kod 76% pacijenata iz grupe lečenih eltrombopagom i kod 50% pacijenata iz grupe koja je dobijala placebo.

U studiji sa refraktornom TAA u pojedinačnoj grupi faze II monoterapije, istovremeno ALT ili AST >3 x ULN sa ukupnim (indirektnim) bilirubinom $>1,5$ x ULN bio je prijavljen kod 5% pacijenata. Ukupni bilirubin $>1,5$ x ULN se javio kod 14% pacijenata.

Trombocitopenija nakon prekida terapije

U 3 kontrolisane kliničke ITP ispitivanja, nakon prekida 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 ispitivanja, nijedan pacijent nije ispoljio znake klinički relevantnih abnormalnosti koštane srži, niti su njihovi klinički nalazi ukazivali na disfunkciju koštane srži. Kod malog broja pacijenata sa ITP obustavljena je terapija eltrombopagom usled pojave retikulina u koštanoj srži (videti odeljak 4.4).

Citogenetske abnormalnosti

U fazi II kliničke studije refraktorne TAA sa početnom dozom eltrombopaga od 50 mg/dan (povećavana je svake 2 nedelje do najviše 150 mg/dan) (ELT112523), zabeležena je incidenca novih citogenetskih abnormalnosti kod 17,1% odraslih pacijenata [7/41 (od kojih je njih četvoro imalo promene na hromozomu 7)]. Medijana vremena studije do pojave citogenetske abnormalnosti bila je 2,9 meseci.

U fazi II kliničke studije refraktorne TAA sa dozom eltrombopaga od 150 mg/dan (sa etničkim ili starosnim modifikacijama prema indikaciji) (ELT116826), incidenca novih citogenetskih abnormalnosti bila je zabeležena kod 22,6% odraslih pacijenata [7/31 (od kojih je njih troje imalo promene na hromozomu 7)]. Svih 7 pacijenata imalo je normalnu citogenetiku na početku. Šest pacijenata imalo je citogenetsku abnormalnost u 3. mesecu terapije eltrombopagom i jedan pacijent je imao citogenetsku abnormalnost u 6. mesecu.

Maligna oboljenja krvi

U otvorenoj studiji teške aplastične anemije (TAA) sa jednom grupom, tri (7%) pacijenta su imala postavljenu dijagnozu MDS nakon terapije eltrombopagom, u dve studije u toku (ELT116826 i ELT116643), 1/28 (4%) i 1/62 (2%) pacijenata je imalo postavljenu dijagnozu MDS ili AML u svakoj studiji.

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 mogu nastati trombotične/tromboembolijske komplikacije. U slučaju predoziranja, mora se razmotriti oralna primena preparata koji sadrže katjone metala, kao što su preparati kalcijuma, aluminijuma ili magnezijuma, a koji imaju sposobnost stvaranja helata sa eltrombopagom kako bi se smanjila resorpcija. Broj trombocita mora se pažljivo pratiti. Potrebno je ponovo započeti terapiju eltrombopagom u skladu sa preporukama o doziranju i načinu primene (videti odeljak 4.2).

U kliničkim ispitivanjima zabeležen je jedan slučaj predoziranja gde je pacijent uzeo 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, bile su za AST 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 929000/mikrolitru. Svi poremećaji su uklonjeni bez ostavljanja odgovarajućih posledica.

Imajući u vidu da se izlučivanje eltrombopaga ne vrši u značajnoj meri preko bubrega i da se lek u velikom procentu nalazi vezan za proteine plazme, ne očekuje se da bi hemodijaliza predstavljala efikasan način za povećanje eliminacije eltrombopaga.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antihemoragijski lekovi, ostali sistemski hemostatici

ATC šifra: B02BX05

Mehanizam delovanja

TPO je glavni citokin uključen u regulisanje megakariopoeze i produkcije trombocita i endogeni ligand za TPO-R. Eltrombopag stupa u interakciju sa transmembranskim delom humanog TPO-R i aktivira signal za kaskadu sličnu, ali ne identičnu, onoj koju aktivira endogeni trombopoetin (TPO), uključujući proliferaciju i diferencijaciju matičnih ćelija koštane srži.

Klinička efikasnost i bezbednost

Ispitivanja imunske (primarne) trombocitopenije

Dva randomizovana, dvostruko-slepa, placebo kontrolisana ispitivanja faze III – RAISE (TRA102537) i TRA100773B, kao i dva otvorena ispitivanja REPEAT (TRA108057) i EXTEND (TRA105325) su ispitivala bezbednost i efikasnost eltrombopaga kod odraslih pacijenata koji su prethodno lečeni zbog hronične ITP. Eltrombopag je primenjivan kod ukupno 277 pacijenata sa ITP najmanje 6 meseci i kod 202 pacijenta tokom najmanje godinu dana.

Dvostruko-slepa placebo kontrolisana ispitivanja

RAISE: 197 pacijenata sa ITP je podeljeno u dve grupe u odnosu 2:1, eltrombopag (n=135) i placebo (n=62); randomizacija je bazirana na osnovu statusa splenektomije, 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 sa 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 pomoćnu terapiju 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 broja trombocita na početku je iznosila 16000/mikrolitru za obe ispitivane grupe; u grupi pacijenata koji su bili na terapiji eltrombopagom, broj trombocita se održavao iznad 50000/mikrolitru tokom svakog merenja počev od 15. dana. U poređenju sa grupom koja je primala placebo, medijana vrednosti broja trombocita je ostala < 30000 /mikrolitru za vreme celog ispitivanja.

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 ($p < 0,001$). Kod 54% pacijenata lečenih eltrombopagom i 13% pacijenata iz placebo grupe postiglo 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 4. Sekundarni rezultati efikasnosti RAISE kliničkog ispitivanja

	Eltrombopag n=135	Placebo n=62
Ključni sekundarni ciljevi ispitivanja		
Kumulativni broj nedelja sa brojem trombocita ≥ 50000 – 400000/mikrolitru, Srednja vrednost (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacijenti sa ≥ 75 % merenih vrednosti u ciljnom opsegu (50000 – 400000/mikrolitru), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -vrednost ^a	$< 0,001$	
Pacijenti sa krvarenjem (stadijumi 1-4 prema SZO) u bilo kom periodu tokom 6 meseci, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -vrednost ^a	0,012	

Pacijenti sa krvarenjem (stadijumi 2-4 prema SZO) u bilo kom periodu tokom 6 meseci, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -vrednost ^a	0,002	
Pacijenti koji zahtevaju pomoćnu terapiju, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -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)
<i>p</i> -vrednost ^a	0,016	

^aModel logističke regresije prilagođen za randomizaciju stratifikovanih varijabli

^b21 od 63 (33%) pacijenata lečenih eltrombopagom koji su primali terapiju za ITP na početku ispitivanja, trajno su prekinuli uzimanje svih početnih lekova za ITP.

Na početku ispitivanja, više od 70% pacijenata sa ITP iz obe grupe je prijavilo pojavu bilo kog oblika krvarenja (stadijumi 1-4 prema SZO), a više od 20% je prijavilo klinički značajno krvarenje (stadijumi 2-4 prema SZO). U grupi pacijenata lečenih eltrombopagom, procenat pacijenata sa prisutnim krvarenjem (stadijumi 1-4) i klinički značajnim krvarenjem (stadijumi 2-4) je smanjen sa početnog nivoa za oko 50% od 15. dana do kraja terapije u vremenskom periodu tokom 6 meseci.

TRA100773B: Primarni parametar praćenja efikasnosti je bio procenat pacijenata koji reaguje na terapiju, odnosno pacijenti sa ITP koji su ispoljili povećanje broja trombocita ≥ 50000 /mikrolitru 43. dana u odnosu na početne vrednosti < 30000 /mikrolitru; pacijenti koji su prekinuli sa terapijom pre planiranog završetka zbog broja trombocita > 200000 /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 je nasumično podeljeno u grupe u odnosu 2:1, grupa na terapiji eltrombopagom (n=76) i placebo grupa (n=38).

Tabela 5. TRA100773B – rezultati efikasnosti

	Eltrombopag n=74	Placebo n=38
Ključni primarni ciljevi ispitivanja		
Pogodni za analizu efikasnosti, n	73	37
Pacijenti sa brojem trombocita ≥ 50000 /mikrolitru nakon 42. dana terapije (u poređenju sa početnim vrednostima < 30000 /mikrolitru), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -vrednost ^a	$< 0,001$	
Ključni sekundarni ciljevi ispitivanja		
Pacijenti sa procenom krvarenja 43. dana, n	51	30
Krvarenje (stadijumi 1-4 prema SZO), n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -vrednost ^a	0,029	

^a Model logističke regresije prilagođen za randomizaciju stratifikovanih parametara

U oba ispitivanja RAISE i TRA100773B odgovor na terapiju eltrombopagom u odnosu na placebo je bio sličan bez obzira na prethodnu terapiju lekovima za ITP, status u vezi sa splenektomijom i početni broj trombocita ($\leq 15000/\text{mikrolitru}$, $>15000/\text{mikrolitru}$) prilikom randomizacije.

U ispitivanjima RAISE i TRA100773B, u podgrupama pacijenata sa ITP kojima je početna vrednost trombocita $\leq 15000/\text{mikrolitru}$, srednja vrednosti broja trombocita nije dostigla ciljnu vrednost ($>50000/\text{mikrolitru}$) iako je, u oba ispitivanja, 43% pacijenata lečenih eltrombopagom nakon 6 nedelja lečenja reagovalo na terapiju. Pored toga, u RAISE ispitivanju, 42% pacijenata sa početnim brojem trombocita $\leq 15000/\text{mikrolitru}$, koji su lečeni eltrombopagom, pokazali su odgovor na terapiju nakon perioda od 6 meseci. 42- 60% pacijenata lečenih eltrombopagom u RAISE ispitivanju su primali 75 mg eltrombopaga dnevno od 29. dana do kraja lečenja.

Otvorena studija ponovljenih terapijskih doza (3 ciklusa od po 6 nedelja terapije, praćena prekidom terapije u trajanju od 4 nedelje), je pokazala da periodična višestruka primena eltrombopaga ne dovodi do gubitka odgovora na terapiju.

Eltrombopag je primenjivan kod 302 pacijenta sa ITP u otvorenom produžetku ispitivanja EXTEND (TRA105325), u trajanju od godinu dana kod 218 pacijenata, 2 godine kod 180 pacijenata, 3 godine kod 107 pacijenata, 4 godine kod 75 pacijenata, 5 godina kod 34 pacijenata i 6 godina kod 18 pacijenata. Medijana početne vrednosti trombocita pre primene eltrombopaga su bile 19 000/mikrolitru. Medijana vrednosti trombocita nakon 1, 2, 3, 4, 5, 6 i 7 godina iznosile su redom 85 000/mikrolitru, 105 000/mikrolitru, 64 000/mikrolitru, 75 000/mikrolitru, 119 000/mikrolitru i 76 000/mikrolitru.

Nisu sprovedene kliničke studije u kojima se upoređuje eltrombopag sa drugim terapijskim opcijama (npr. splenektomija). Pre započinjanja terapije treba razmotriti bezbednost primene eltrombopaga tokom dužeg vremenskog perioda.

Pedijatrijska populacija (uzrasta od 1 do 17 godina)

Bezbednosti i efikasnost eltrombopaga kod pedijatrijskih pacijenata ispitivana je u dve kliničke studije.

TRA115450 (PETIT2): primarni parametar praćenja bio je održan odgovor, definisan kao odnos pacijenata koji uzimaju eltrombopag u poređenju sa placebo, a kod kojih se broj trombocita $\geq 50000/\text{mikrolitru}$ održava najmanje 6 do 8 nedelja (u odsustvu pomoćne terapije) između 5. i 12. nedelje tokom dvostruko slepog, randomizovanog perioda. Pacijenti su imali dijagnostikovanu hroničnu ITP u trajanju od najmanje 1 godine i bili su refraktorni ili su imali najmanje jedan relaps pre lečenja ITP ili nisu bili u mogućnosti da nastave lečenje ITP-a drugim lekovima iz zdravstvenih razloga, a imali su broj trombocita $<30000/\text{mikrolitru}$. Devedeset i dva pacijenta su bila randomizovana u 3 uzrasne grupe (2:1) koje su uzimale eltrombopag (n=63) ili placebo (n=29). Doza eltrombopaga je mogla da se prilagodi individualno, prema broju trombocita.

Sveukupno gledano, značajno veći procenat pacijenata koji su uzimali eltrombopag (40%) u poređenju sa pacijentima koji su uzimali placebo (3%), je postigao primarni parametar praćenja u studiji (odnos: 18,0 [95% CI: 2,3; 140,9] $p < 0,001$), koji je bio sličan u sve tri uzrasne grupe (Tabela 6).

Tabela 6. Stopa održanog trombocitnog odgovora prema uzrasnim grupama pedijatrijskih pacijenata sa hroničnom ITP

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

Statistički je manje pacijenata koji su uzimali eltrombopag zahtevalo pomoćnu terapiju tokom perioda randomizacije, u poređenju sa pacijentima koji su uzimali placebo (19% [12/63] naspram 24% [7/29]; $p=0,032$).

Na početku ispitivanja je 71% pacijenata iz grupe koja je uzimala eltrombopag i 69% pacijenata iz grupe koja je uzimala placebo prijavilo pojavu bilo kog oblika krvarenja (stadijumi 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 ITP terapiju samo tokom otvorene faze ispitivanja i 53% (8/15) pacijenata je bilo u mogućnosti da smanji ($n=1$) ili obustavi ($n=7$) početnu ITP terapiju, uglavnom kortikosteroide, bez potrebe za pomoćnom terapijom.

TRAI08062 (PETIT): primarni parametar praćenja bio je procenat pacijenata koji su postigli broj trombocita ≥ 50000 /mikrolitru najmanje jednom između 1. i 6. nedelje randomizovanog perioda. Pacijenti kojima je postavljena dijagnoza ITP pre najmanje 6 meseci i koji su bili refraktorni ili su imali najmanje jedan relaps pre lečenja ITP sa brojem trombocita < 30000 /mikrolitru ($n=67$). Tokom randomizovanog perioda studije pacijenti su randomizovani u 3 uzrasne grupe (2:1), koje su uzimale eltrombopag ($n=45$) ili placebo ($n=22$). Doza eltrombopaga je mogla da se prilagodi individualno, prema broju trombocita.

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

Održani odgovor je zabeležen kod 50% pacijenata koji su imali inicijalni odgovor tokom 20 od 24 nedelje u PETIT 2 studiji i tokom 15 od 24 nedelje u PETIT studiji.

Hronični hepatitis C udružen sa trombocitopenijom

Efikasnost i bezbednost eltrombopaga za terapiju trombocitopenije kod pacijenata sa HCV infekcijom bile su procenjivane u dve randomizovane, dvostruko-slepe, placebo kontrolisane studije. U ispitivanju ENABLE 1 je korišćen peginterferon alfa-2a zajedno sa ribaviriom za antivirusnu terapiju, a u ENABLE 2 je korišćen peginterferon alfa-2b zajedno sa ribavirinom. Pacijenti nisu primali antivirusnu terapiju direktnog dejstva. U obe studije, pacijenti sa brojem trombocita < 75000 /mikrolitru su bili uključeni i stratifikovani prema broju trombocita (< 50000 /mikrolitru i ≥ 50000 /mikrolitru do < 75000 /mikrolitru), skrining HCV RNK (< 800000 IU/mL i ≥ 800000 IU/mL) i HCV genotip (genotip 2/3 i genotip 1/4/6).

Osnovne karakteristike bolesti bile su slične u obe studije i bili su u skladu sa populacijom pacijenata sa HCV i kompenzovanom cirozom. Većina pacijenata imala je HCV genotip 1 (64%) su imali graničnu fibrozu/cirozu. Tridesetjedan procenat pacijenata lečeno je prethodno zbog HCV, uglavnom pegilovanim interferonom i ribavirinom. Medijana početnog broja trombocita iznosila je 59500/mikrolitru u obe terapijske grupe: 0,8%, uključenih pacijenata imalo je broj trombocita < 20000 /mikrolitru, 28% uključenih pacijenata imalo je broj trombocita < 50000 /mikrolitru i 72% uključenih pacijenata imalo je broj trombocita ≥ 50000 /mikrolitru.

Studije su imale dve faze – fazu pre antivirusne terapije i fazu antivirusne terapije. U fazi pre antivirusne terapije, pacijenti su u otvorenoj studiji primali eltrombopag radi povećanja broja trombocita na ≥ 90000 /mikrolitru za ENABLE 1 i ≥ 100000 /mikrolitru za ENABLE 2. Medijana vrednosti vremena do postizanja ciljnog broja trombocita od ≥ 90000 /mikrolitru (ENABLE 1) ili ≥ 100000 /mikrolitru (ENABLE 2) iznosila je 2 nedelje.

Primarni cilj ispitivanja efikasnosti za obe studije bio je održivi virusološki odgovor (SVR), definisan kao procenat pacijenata kod kojih se ne može detektovati HCV-RNA, 24 nedelje nakon završetka planiranog perioda terapije.

U obe HCV studije, značajno veći procenat pacijenata lečenih eltrombopagom (n=201, 21%) je postigao SVR u poređenju sa pacijentima koji su dobili placebo (n=65, 13%) (videti Tabelu 7). Poboľšanje u delu pacijenata koji su postigli SVR bilo je konzistentno kroz sve podgrupe randomizovanog stratuma (početni broj trombocita (<50000 prema 50000), količina virusa (<800000 IU/mL prema ≥800000 IU/mL) i genotip (2/3 prema 1/4/6)).

Tabela 7. Virusološki odgovor kod pacijenata sa HCV u ENABLE 1 i ENABLE 2 studiji

	Ukupni podaci		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pacijenti koji su postigli 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 su ušli u fazu antivirusne terapije	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% pacijenata koji su postigli virusološki 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>						
≤ 35g/L	11	8				
> 35g/L	25	16				
<i>MELD indeks^f</i>						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

^a Eltrombopag dat 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 dve podeljene doze, oralno)

^b Eltrombopag dat 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 u dve podeljene doze, oralno)

^c Ciljni broj trombocita bio je ≥90000/mikrolitru u ENABLE 1 i ≥100000/mikrolitru u ENABLE 2. U ENABLE 1, 682 pacijenta je randomizovano za fazu antivirusne terapije; međutim 2 pacijenta su povukla svoj pristanak pre nego što su primila antivirusnu terapiju.

^d *P vrednost* <0,05 za eltrombopag nasuprot placebo

^e 64 % pacijenata koji su učestvovali u ENABLE 1 i ENABLE 2 imali su genotip 1

^f Post-hoc analize

Ostali sekundarni nalazi ovih studija uključuju sledeće: značajno manje pacijenata lečenih eltrombopagom je prerano prekinulo antivirusnu terapiju u poređenju sa placebo (45% prema 60%, $p = <0,0001$). Veći procenat pacijenata na eltrombopagu nije zahtevalo nikakvu redukciju doze antivirusne terapije u poređenju sa placebo (45% prema 27%). Terapija eltrombopagom odložila je i smanjila broj redukcija doza peginterferona.

Teška aplastična anemija

Eltrombopag je proučavan u otvorenoj studiji sa jednom grupom koja se sprovodila u jednom centru sa 43 pacijenta sa teškom aplastičnom anemijom sa refraktarnom trombocitopenijom nakon najmanje jedne prethodne imunosupresivne terapije (IST) i koji su imali broj trombocita ≤30000/mikrolitru.

Za većinu pacijenata, 33 (77%), smatralo se da imaju „primarnu refraktarnu bolest“, definisanu kao izostanak prethodnog adekvatnog 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 Fankonijeve anemije, infekcije koja ne odgovara na adekvatnu terapiju, sa veličinom klonalnih PNH u neutrofilima od $\geq 50\%$, bili su isključeni iz studije.

Na početku je medijana broja trombocita bila 20000/mikrolitru, hemoglobin je bio 8,4 g/dL, ANC je bio $0,58 \times 10^9/L$, a apsolutni broj retikulocita bio je $24,3 \times 10^9/L$. Osamdeset šest procenata pacijenata zavisilo je od transfuzije eritrocita, a 91% je zavisio od transfuzije trombocita. Većina pacijenata (84%) primila je najmanje 2 prethodne imunosupresivne terapije. Tri pacijenta imala su citogenetske abnormalnosti na početku.

Primarni parametar 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 20000/mikrolitru iznad početne vrednosti ili stabilni brojevi trombocita uz nezavisnost od transfuzija u trajanju od najmanje 8 nedelja; 2) povećane koncentracije hemoglobina za $>1,5$ 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 za $>0,5 \times 10^9/L$.

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%) te su bila 3 odgovora u dve loze i 1 odgovor u tri loze u 12. nedelji. Primena eltrombopaga prekinuta je nakon 16 nedelja ako nije bio uočen hematološki odgovor ili nezavisnost od transfuzije. Pacijenti koji su imali odgovor nastavili su terapiju u produženoj fazi studije. 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 (srednja vrednost praćenja: 20,6 meseci, raspon: 5,7 do 22,5 meseci). Preostalih 5 pacijenata je prekinulo 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 (medijana vrednosti). 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 na početku bili zavisni od transfuzije imalo je smanjenje za $>80\%$ u potrebama za transfuzijom, nadoknadom trombocita i eritrocita u poređenju sa početnim stanjem.

Preliminarni rezultati iz suportivne tekuće nerandomizovane, otvorene studije faze II sa jednom grupom (ELT116826) refraktornih pacijenata sa teškom aplastičnom anemijom pokazali su konzistentne rezultate. Podaci su ograničeni na 21 od planiranih 60 pacijenata sa hematološkim odgovorima prijavljenim kod 52% pacijenata u 6. mesecu. Kod 45% pacijenata zabeležni su odgovori u više krvnih loza.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika

Podaci o koncentraciji eltrombopaga u plazmi tokom vremena dobijeni od 88 pacijenata sa ITP u studijama TRA100773A i TRA100773B, kombinovani su sa podacima 111 zdravih odraslih ispitanika u populaciji farmakokinetičke analize. $PIK_{(0-\tau)}$ i C_{max} koncentracija eltrombopaga u plazmi za pacijente sa ITP su prikazane (Tabela 8).

Tabela 8. Geometrijska sredina (95%-tni interval pouzdanosti) farmakokinetičkih parametara eltrombopaga u stanju dinamičke ravnoteže kod odraslih pacijenata sa ITP

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 – PIK_(0-τ) i C_{max} zasnovani su na post-hoc proceni PK populacije.

Podaci o koncentraciji eltrombopaga u plazmi tokom vremena prikupljeni su kod 590 pacijenata sa HCV koji su bili uključeni u fazu III studije TPL103922/ENABLE 1 i TPL108390/ENABLE 2 koji su bili kombinovani sa podacima pacijenata sa HCV-om uključenih u fazu II studije TPL102357 i zdravih odraslih ispitanika u populaciji za FK analizu. C_{max} koncentracija eltrombopaga u plazmi i PIK_(0-τ) za pacijente sa HCV koji su uključeni u fazu III studije, prikazani su za svaku ispitivanu dozu u Tabeli 9.

Tabela 9. Geometrijska sredina (95% CI) stanja dinamičke ravnoteže farmakokinetičkih parametara eltrombopaga kod pacijenata sa hroničnim HCV

Doza eltrombopaga (jednom dnevno)	n	PIK _(0-τ) (mikrogram.h/mL)	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 prikazani kao geometrijske sredine (95% CI).

PIK_(0-τ) i C_{max} zasnovani su na post-hoc proceni PK populacije pri najvišim dozama u podacima za svakog pacijenta.

Resorpcija i bioraspoloživost

Maksimum resorpcije eltrombopaga se odvija u periodu od 2 do 6 sati nakon oralne primene leka. Istovremena primena eltrombopaga sa antacidima ili proizvodima koji sadrže polivalentne katjone, kao što su mlečni proizvodi ili mineralni suplementi, značajno smanjuje izloženost leku (videti odeljak 4.2). U studiji relativne bioraspoloživosti kod odraslih, eltrombopag prašak za oralnu suspenziju uzrokovao je za 22% veći PIK_{0-∞} u plazmi u poređenju sa formulacijom film tableta. Apsolutna oralna bioraspoloživost eltrombopaga nakon primene kod ljudi nije utvrđena. Oralna resorpcija supstanci srodnih leku, koja prati primenu pojedinačne doze rastvora eltrombopaga od 75 mg, zasnovana na urinarnoj ekskreciji i metabolitima koji se eliminišu putem fecesa, procenjena je na minimum 52%.

Distribucija

Eltrombopag, se izrazito vezuje za proteine plazme u krvi (>99,9%), prevashodno za albumine. 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 ispitivanjima kod kojih je korišćen radioaktivno obeleženi lek kod ljudi, eltrombopag je činio oko 64% radioaktivnog ugljenika u plazmi $PIK_{0-\infty}$. Takođe, uočen je neznatan metabolizam eltrombopaga glukuronizacijom i oksidacijom. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da su CYP1A2 i CYP2C8 odgovorni za oksidativni metabolizam eltrombopaga. Uridin difosfoglukuronil transferaza UGT1A1 i UGT1A3 su odgovorne za glukuronizaciju, 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%) sa 31% doze nađene u urinu u obliku metabolita. U urinu nije detektovano prisustvo nepromenjenog oblika eltrombopaga. Nepromenjeni oblik eltrombopaga koji se izlučuje fecesom čini oko 20% doze. Poluvreme eliminacije eltrombopaga iz plazme je oko 21-32 sata.

Farmakokinetičke interakcije

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

Približno 21% unete doze eltrombopaga podleže oksidativnom metabolizmu. Ispitivanja mikrozoma jetre kod ljudi identifikovala su CYP1A2 i CYP2C8 kao enzime odgovorne za oksidaciju eltrombopaga. Prema dobijenim podacima *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, eltrombopag ne inhibira i ne indukuje CYP enzime (videti odeljak 4.5).

Ispitivanja *in vitro* ukazuju da je eltrombopag inhibitor OATP1B1 i BCRP nosača, 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 stvara helate sa polivalentnim katjonima, kao što su gvožđe, kalcijum, magnezijum, aluminijum, selen i cink (videti odeljke 4.2 i 4.5).

In vitro studije su pokazale da eltrombopag nije supstrat za organski anjonski transporter polipeptida OATP1B1, već da je inhibitor ovih transportera (IC_{50} vrednost od 2,7 μ M [1,2 μ g/mL]). *In vitro* studije su takođe pokazale da je eltrombopag supstrat i inhibitor proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP) (IC_{50} vrednost od 2,7 μ M [1,2 μ g/mL]).

Posebne kategorije pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika eltrombopaga je proučavana nakon primene leka kod odraslih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Nakon primene pojedinačne doze od 50 mg, $PIK_{0-\infty}$ eltrombopaga bila je za 32- 36% manja kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega, 60% manja kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega, u odnosu na zdrave ispitanike. Postojala je značajna varijabilnost i preklapanje

u izloženosti između pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i zdravih ispitanika. Koncentracije nevezanog eltrombopaga (aktivna forma), koji se inače u velikom procentu vezuje za proteine plazme, nisu merene. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega treba primeniti eltrombopag sa oprezom i pod stalnim nadzorom, npr. određivanjem kreatinina u serumu i/ili analizama urina (videti odeljak 4.2). Efikasnost i bezbednost eltrombopaga nije utvrđena kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega i jetre.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika eltrombopaga je ispitivana nakon primene ovog leka kod odraslih pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Nakon primene pojedinačne doze od 50 mg, $PIK_{0-\infty}$ eltrombopaga bila je za 41% viša kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre i 80- 93% veća kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre, u odnosu na zdrave ispitanike. Postojala je značajna varijabilnost i preklapanje u izloženosti između pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i zdravih ispitanika. Koncentracije nevezanog eltrombopaga (aktivna forma), 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 na 28 zdravih odraslih osoba i 714 pacijenata sa poremećajem funkcije jetre (673 pacijenata sa HCV i 41 pacijentom sa hroničnim oboljenjem jetre druge etiologije). Od 714 pacijenata, 642 je bilo sa blagim oštećenjem funkcije jetre, 67 sa umerenim oštećenjem funkcije jetre 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%) više vrednosti $PIK_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi dok su pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije jetre imali približno 183% (95% IP: 90% do 459%) veće vrednosti $PIK_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi.

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

Rasa

Uticaj pripadnosti istočnoazijskim narodima na farmakokinetiku eltrombopaga procenjena je na osnovu populacione farmakokinetičke analize na 111 zdravih odraslih osoba (31 istočnoazijskog porekla) i 88 pacijenata sa ITP (18 istočnoazijskog porekla). Na osnovu sprovedenih populacionih farmakokinetičkih analiza utvrđeno je da pripadnici naroda istočne Azije koji boluju od ITP imaju približno 49% $PIK_{(0-\tau)}$ vrednosti plazma eltrombopaga u poređenju sa ne-istočnoazijskim pacijentima koji su pretežno bili bele rase (videti odeljak 4.2).

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

Pol

Uticaj pola na farmakokinetiku eltrombopaga procenjena je na osnovu populacione farmakokinetičke analize na 111 zdravih odraslih osoba (14 osoba ženskog pola) i 88 pacijenata sa ITP (57 osoba ženskog pola). Na osnovu procena populacionih farmakokinetičkih analiza utvrđeno je da osobe ženskog pola koje boluju od ITP imaju približno 23% veće $PIK_{(0-\tau)}$ vrednosti plazma eltrombopaga u poređenju sa pacijentima muškog pola, bez prilagođavanja razlika u telesnoj masi.

Uticaj pola na farmakokinetiku eltrombopaga procenjan je na osnovu populacione farmakokinetičke analize na 635 pacijenata sa HCV (260 osoba ženskog pola). Na osnovu procena utvrđeno je da osobe

ženskog pola koje boluju od HCV imaju približno 41% veće $PIK_{(0-\tau)}$ vrednosti plazma eltrombopaga u poređenju sa pacijentima muškog pola.

Starost pacijenata

Uticaj starosti na farmakokinetiku eltrombopaga procenjivan je na osnovu populacione farmakokinetičke analize na 28 zdravih ispitanika, 673 pacijenata sa HCV-om i 41 pacijentu sa hroničnom bolešću jetre druge etiologije čija se starost kretala od 19 do 74 godine. Ne postoje farmakokinetički podaci o upotrebi eltrombopaga kod pacijenata starosti ≥ 75 godina. Na osnovu modela procene, stariji pacijenti (≥ 65 godina) imali su približno 41% veće $PIK_{(0-\tau)}$ vrednosti plazma eltrombopaga u poređenju sa mlađim pacijentima (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija (uzrasta od 1 do 17 godina)

Farmakokinetika eltrombopaga je procenjivana na 168 pedijatrijska pacijenta sa ITP koji su primali dozu jednom dnevno u dva ispitivanja, TRA108062/PETIT i TRA115450/PETIT-2. Prividni klirens eltrombopaga iz plazme nakon oralne primene (CL/F) povećao se sa povećanjem telesne mase. Procena uticaja rase i pola na plazma klirens eltrombopaga (CL/F) bili su konzistentni kod pedijatrijskih pacijenata i odraslih. Pedijatrijski ITP pacijenti istočno/jugoistočnoazijskog porekla imali su približno 43% veće vrednosti plazmatskog $PIK_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u poređenju sa ostalim pacijentima. Pedijatrijski ITP pacijenti ženskog pola imali su približno 25% veće vrednosti plazmatskog $PIK_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u poređenju sa pacijentima muškog pola.

Farmakokinetički parametri eltrombopaga kod pedijatrijskih pacijenata sa ITP prikazani su u tabeli 10.

Tabela 10. Srednja geometrijska vrednost (95% CI) farmakokinetičkih parametara eltrombopaga u stanju dinamičke ravnoteže kod pedijatrijskih pacijenata sa ITP (doza eltrombopaga 50 mg jednom dnevno)

Uzrast	C_{max} (mikrogram/mL)	$PIK_{(0-\tau)}$ (mikrogram.h/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 su prikazani kao srednja geometrijska vrednost (95% CI). $PIK_{(0-\tau)}$ i C_{max} zasnovani su na post-hoc procenama populacione farmakokinetike.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Bezbednosna/farmakologija i toksičnost ponovljenih doza

Eltrombopag ne stimuliše proizvodnju trombocita kod miševa, pacova ili pasa zbog specifičnosti njihovih TPO receptora. Zbog toga, podaci dobijeni u ispitivanjima na ovim životinjama ne oslikavaju u potpunosti potencijalna neželjena dejstva koja se odnose na farmakologiju eltrombopaga kod ljudi, uključujući ispitivanja reprodukcije i kancerogenosti.

Katarakta povezana sa terapijom uočena je kod glodara i bila je dozno i vremenski zavisna. Pri ≥ 6 puta kliničke izloženosti ljudi, kod odraslih ITP pacijenata sa primenjenom dozom od 75 mg/dnevno i 3 puta kliničke izloženosti kod odraslih pacijenata sa HCV i primenjenom dozom od 100 mg/dnevno, zasnovane na PIK , katarakta je uočena kod miševa nakon 6 nedelja, a kod pacova nakon 28 nedelja doziranja. Pri ≥ 4 puta kliničke izloženosti ljudi, kod ITP pacijenata sa primenjenom dozom od 75 mg/dnevno i 2 puta kliničke

izloženosti kod pacijenata sa HCV i primenjenom dozom od 100 mg/dnevno, zasnovane na PIK, katarakta je uočena kod miševa nakon 13 nedelja, a kod pacova nakon 39 nedelja doziranja. Kod juvenilnih pacova koji doje i koji su primali doze od 4. do 32. dana (što približno odgovara dvogodišnjem detetu, na kraju perioda primenjene doze), pri dozama koje se ne podnose dobro, bilo je zabeležno zamucenje oka (histologija nije sprovedena) pri izloženosti koja je 9 puta veća od maksimalne kliničke izloženosti kod pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om pri primeni doze od 75 mg/dnevno, merene putem PIK-a. Međutim, katarakte nisu bile uočene kod juvenilnih pacova kojima su primenjivane podnošljive doze i do 5 puta veće od kliničke izloženosti kod pedijatrijskih pacijenata sa ITP-om, merene putem PIK-a. Katarakta nije uočena kod odraslih pasa nakon 52 nedelje doziranja pri 2 puta većoj kliničkoj izloženosti ljudi kod odraslih ili pedijatrijskih ITP pacijenata sa primenjenom dozom od 75 mg/dnevno i ekvivalentno je kliničkoj izloženosti kod pacijenata sa HCV pri primeni doze od 100 mg/dnevno zasnovane na PIK.

Toksičnost za bubrežne tubule je uočena u ispitivanjima koja su trajala do 14 dana kod miševa i pacova, pri izloženosti koja je najčešće bila povezana sa morbiditetom i mortalitetom. Tubularna toksičnost je takođe uočena u dvogodišnjoj studiji kancerogenosti kod miševa, pri dozama od 25, 75 i 150 mg/kg/dnevno. Efekti su bili manje ozbiljni pri manjim dozama i karakterisani su spektrom regenerativnih promena.

Izloženost najmanjoj dozi bila je 1,2 ili 0,8 puta kliničke izloženosti ljudi zasnovane na PIK kod odraslih ili pedijatrijskih ITP pacijenata sa primenjenom dozom 75 mg/dnevno i 0,6 puta kliničke izloženosti kod pacijenata sa HCV pri primenjenoj dozi od 100 mg/dnevno, zasnovane na PIK. Delovanje na bubrege nije uočeno kod pacova nakon 28 nedelja, kao ni kod pasa nakon 52 nedelje pri izloženosti od 4 ili 2 puta većoj od kliničke izloženosti odraslih ITP pacijenata i 3 i 2 puta većoj od kliničke izloženosti kod pedijatrijskih ITP pacijenata sa primenjenom dozom od 75 mg/dnevno i 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti i ekvivalentno je kod pacijenata sa HCV i primenjenom dozom od 100 mg/dnevno zasnovane na PIK. Klinički značaj dobijenih rezultata nije poznat.

Degeneracija hepatocita i/ili nekroza, često praćena povećanim vrednostima enzima jetre u serumu, uočena je kod miševa, pacova i pasa, pri dozama koje su bile povezane sa morbiditetom i mortalitetom ili lošom podnošljivošću. Nisu zapaženi efekti na hepatocite nakon dugotrajne primene kod pacova (28 nedelja) ili pasa (52 nedelje) pri izloženosti većoj 4 odnosno 2 puta od kliničke izloženosti odraslih ITP pacijenata i 3 i 2 puta većoj od kliničke izloženosti kod pedijatrijskih ITP pacijenata pri primenjenoj dozi od 75 mg/dnevno i 2 puta kliničke izloženosti i ekvivalentnoj kliničkoj izloženosti kod pacijenata sa HCV i primenjenom dozom od 100 mg/dnevno zasnovane na PIK.

Kod doza koje se slabo podnose kod pacova i pasa (>10 ili 7 puta kliničke izloženosti ljudi kod odraslih ili pedijatrijskih ITP pacijenata pri primenjenoj dozi od 75 mg/dnevno i >4 puta većoj kliničkoj izloženosti nego kod pacijenata sa HCV i primenjenoj dozi od 100 mg/dnevno zasnovane na PIK), u kratkoročnim studijama, 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 odraslih pacijenata kod odraslih ili pedijatrijskih ITP pacijenata pri primenjenoj dozi od 75 mg/dnevno i ≤ 2 puta kliničkoj izloženosti nego kod pacijenata sa HCV i primenjenoj dozi od 100 mg/dnevno zasnovane na PIK.

Endostealna hiperostoza je uočena u 28-nedeljnoj studije toksičnosti kod pacova pri dozama od 60 mg/kg/dnevno (6 ili 4 puta kliničke izloženosti ljudi kod odraslih ili pedijatrijskih ITP pacijenata sa 75 mg/dnevno i 3 puta kliničke izloženosti kod pacijenata sa HCV na 100 mg/dnevno, zasnovane na PIK). 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 kliničke izloženosti kod pacijenata sa HCV pri primenjenoj dozi od 100 mg/dnevno, zasnovane na PIK.

Karcinogenost i mutagenost

Eltrombopag se nije pokazao karcinogenim na miševima pri dozama do 75 mg/kg/dnevno, kao ni na pacovima pri dozama od 40 mg/kg/dnevno (izloženost do 4 ili 2 puta veća od kliničke izloženosti kod ljudi odraslih ili pedijatrijskih ITP pacijenata sa 75 mg/dnevno i 2 puta veće kliničke izloženosti kod pacijenata sa HCV na 100 mg/dnevno, zasnovane na PIK). Eltrombopag nije pokazao mutageno ili klastogeno dejstvo u uzorku za analizu mutacija kod bakterija, niti u dva *in vivo* uzorka kod pacova (mikronukleus i nepredviđena sinteza DNK, 10 ili 8 puta kliničke izloženosti ljudi kod odraslih ili pedijatrijskih ITP pacijenata pri primeni doze od 75 mg/dnevno i 7 puta kliničke izloženosti kod pacijenata sa HCV i primenjenoj dozi od 100 mg/dnevno, zasnovane na C_{max}). U *in vitro* uzorku limfoma miša, eltrombopag je bio neznatno pozitivan (<3 puta porast u učestalosti mutacija). Navedeni *in vitro* i *in vivo* rezultati ukazuju da eltrombopag ne predstavlja genotoksični rizik po ljude.

Reproduktivna toksičnost

Eltrombopag ne utiče na plodnost ženki, rani embrionalni i embriofetalni razvoj kod ženki pacova pri dozama do 20 mg/kg/dnevno (2 puta kliničke izloženosti ljudi kod odraslih ili adolescentnih (uzrasta od 12-17 godina) ITP pacijenata pri primenjenoj dozi od 75 mg/dnevno i ekvivalentnoj kliničkoj izloženosti kod pacijenata sa HCV i primenjenoj dozi od 100 mg/dnevno, zasnovane na PIK). Takođe, nije bilo uticaja na embriofetalni razvoj na zečevima pri dozama do 150 mg/kg/dnevno, najvećoj testiranoj dozi (0,3 do 0,5 puta kliničke izloženosti ljudi kod ITP pacijenata sa primenjenom dozom od 75 mg/dnevno i pacijenata sa HCV i primenjenom dozom od 100 mg/dnevno, zasnovane na PIK). 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 kliničke izloženosti nego kod pacijenata sa HCV i primenjenom dozom od 100 mg/dnevno, zasnovane na PIK) kod ženki pacova, terapija eltrombopagom bila je povezana sa smrću embriona (povećan gubitak embriona pre i nakon implantacije), smanjenom telesnom masom fetusa i gravidnog uterusu, 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 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 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 PIK). U ispitivanjima pre- i postnatalnog razvoja kod pacova, nije bilo neželjenih uticaja na trudnoću, porođaj ili laktaciju kod F_0 ženki pacova pri netoksičnim dozama za ženke (10 i 20 mg/kg/dan), kao ni uticaja na rast, razvoj, neurobihevioralnu ili reproduktivnu funkciju ploda (F_1). Eltrombopag je detektovan u plazmi svih F_1 mladunaca pacova tokom celog 22-satnog perioda uzorkovanja za vreme primene leka F_0 ženkama, što sugeriše da je izloženost mladunaca pacova eltrombopagu prilikom dojenja moguća.

Fototoksičnost

In vitro studije sa eltrombopagom sugerišu potencijalni rizik od fototoksičnosti; međutim, kod pacova nisu uočeni znaci kožne fototoksičnosti (10 ili 7 puta kliničke izloženosti ljudi kod odraslih ili pedijatrijskih ITP pacijenata sa primenjenom dozom od 75 mg/dnevno i 5 puta kliničke izloženosti nego kod pacijenata sa HCV-om i primenjenom dozom od 100 mg/dnevno zasnovane na PIK) ili fototoksičnosti za oči (≥ 4 puta kliničke izloženosti ljudi kod odraslih ili pedijatrijskih ITP pacijenata sa primenjenom dozom od 75 mg/dnevno i 3 puta kliničke izloženosti kod pacijenata sa HCV-om i primenjenom dozom od 100 mg/dnevno zasnovane na PIK). Osim toga, klinička farmakološka studija 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 pred prekid dojenja, pri dozama koje se ne podnose dobro, bili su uočeni okularni opaciteti. Pri dozama koje su u opsegu podnošljivih doza nisu zabeleženi okularni opaciteti (videti podnaslov „Sigurnosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza“). U zaključku, uzimajući u obzir granice izloženosti zasnovane na PIK-u, rizik od katarakte povezane sa uzimanjem eltrombopagom kod pedijatrijskih pacijenata ne može

da bude isključena. Kod juvenilnih pacova ne postoje nalazi koji ukazuju na veći rizik od toksičnosti eltrombopaga kod pedijatrijskih pacijenata sa ITP u poređenju sa odraslim pacijentima sa ITP.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Revolade, 25 mg, film tablete:

Jezgro tablete

magnezijum-stearat;
manitol (E421);
celuloza, mikrokristalna;
povidon (K30);
natrijum-skrobglikolat (tip A)

Film (obloga) tablete

Opadry[®] White YS-1-7706-G:
hipromeloza;
makrogol 400;
polisorbat 80;
titan-dioksid (E171)

Revolade, 50 mg, film tablete:

Jezgro tablete

magnezijum-stearat;
manitol (E421);
celuloza, mikrokristalna;
povidon (K30);
natrijum-skrobglikolat (tip A)

Film (obloga) tablete

Opadry[®] Brown 03B26716:
hipromeloza;
gvožđe-oksidi, crveni (E172);
gvožđe-oksidi, žuti (E172);
makrogol 400;
titan-dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznata.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je aluminijumski blister (PA/Al/PVC/Al) koji sadrži 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 7 film tableta (ukupno 28 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 NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole za lek Revolade, 25 mg, film tableta: 515-01-02507-21-001

Broj poslednje obnove dozvole za lek Revolade, 50 mg, film tableta: 515-01-02508-21-001

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

Datum prve dozvole: 26.05.2011.

Datum poslednje obnove dozvole:

Revolade, 25 mg, film tableta: 515-01-02507-21-001 od 18.05.2022.

Revolade, 50 mg, film tableta: 515-01-02508-21-001 od 06.06.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2022.