CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eltrombopag TZF, 25 mg, tabletki powlekane
Eltrombopag TZF, 50 mg, tabletki powlekane
Eltrombopag TZF, 75 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Eltrombopag TZF, 25 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 25 mg eltrombopagu.

Eltrombopag TZF, 50 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 50 mg eltrombopagu.

Eltrombopag TZF, 75 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 75 mg eltrombopagu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Eltrombopag TZF, 25 mg, tabletki powlekane
Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (o średnicy około 7 mm) z wytłoczonym oznakowaniem „C21” po jednej stronie.

Eltrombopag TZF, 50 mg, tabletki powlekane
Beżowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (o średnicy około 9 mm) z wytłoczonym oznakowaniem „C22” po jednej stronie.

Eltrombopag TZF, 75 mg, tabletki powlekane
Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (o średnicy około 11 mm) z wytłoczonym oznakowaniem „C23” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Eltrombopag TZF jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, *primary immune thrombocytopenia*), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami) (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Produkt leczniczy Eltrombopag TZF jest wskazany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ang. *primary immune thrombocytopenia*, ITP) trwającą przynajmniej 6 miesięcy od rozpoznania, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami) (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Produkt leczniczy Eltrombopag TZF jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie eltrombopagiem powinno być rozpoczynane przez i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie hematologii lub leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz jego powikłań.

Dawkowanie

Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi.

Inne leki mogą zawierać eltrombopag jako proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej może powodować większą ekspozycję na eltrombopag niż lek w postaci tabletek (patrz punkt 5.2). Zmieniając postać leku z tabletek na proszek do sporządzania zawiesiny doustnej i odwrotnie należy przez 2 tygodnie kontrolować co tydzień liczbę płytek krwi.

Małopłytkowość immunologiczna (pierwotna)

Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi ≥50 000/µl. Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi. Nie wolno stosować eltrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek zazwyczaj zwiększała się w ciągu 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem i zmniejszała się w ciągu 1 do 2 tygodni po zakończeniu stosowania leku.

Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat
Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Dzieci w wieku od 1 do 5 lat
Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 25 mg raz na dobę.

Monitorowanie i dostosowanie dawki
Po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem dawkę trzeba dostosować tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek ≥50 000/µl, konieczną dla zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie wolno przekraczać dawki 75 mg na dobę.
Podczas leczenia eltrombopagiem należy regularnie kontrolować kliniczne parametry hematologiczne i parametry czynności wątroby oraz modyfikować dawkę eltrombopagu na podstawie liczby płytek krwi, zgodnie z informacjami zawartymi w Tabeli 1. W czasie leczenia eltrombopagiem należy co tydzień oznaczać pełną morfologię krwi, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej, aż do osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi (≥50 000/µl przez co najmniej 4 tygodnie). Od tego momentu pełną morfologię, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej należy wykonywać raz w miesiącu.

Tabela 1 Dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania
<50 000/µl po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę*.

≥50 000/µl do ≤150 000/µl	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej krwawieniu lub zmniejszającej krwawienie.
>150 000/µl do ≤250 000/µl	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki♦.
>250 000/µl	Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość ≤100 000/µl, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg.

* U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu co drugi dzień, dawkę należy zwiększyć do 25 mg podawanych raz na dobę.

♦ U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu raz na dobę, należy rozważyć podawanie dawki 12,5 mg raz na dobę lub dawki 25 mg raz na dwie doby. Jeśli konieczne jest zastosowanie eltrombopagu w dawce 12,5 mg, należy użyć tabletek dostępnych w tej mocy.

Eltrombopag można stosować wraz z innymi produktami leczniczymi używanymi w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Należy dostosować dawkowanie pozostałych produktów leczniczych tak, aby zapobiec nadmiernemu zwiększeniu liczby płytek krwi podczas leczenia eltrombopagiem.

Po dostosowaniu dawki konieczne jest obserwowanie przez co najmniej 2 tygodnie wpływu tej zmiany na liczbę płytek krwi u pacjenta. Po tym czasie można rozważyć konieczność dalszego dostosowania dawki.

Standardowe dostosowanie dawki eltrombopagu, zarówno w przypadku zwiększenia dawki, jak i jej zmniejszenia, wynosi 25 mg raz na dobę.

Przerwanie stosowania leku
Leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po 4 tygodniach jego podawania w dawce 75 mg na dobę liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia.

Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. U pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, powinno to obejmować ocenę w odniesieniu do splenektomii. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości (patrz punkt 4.4).

<u>*Małopłytkowość związana z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C)*</u>

W razie podawania eltrombopagu w skojarzeniu z lekami przeciwwirusowymi, należy zapoznać się z pełnymi charakterystykami stosowanych jednocześnie produktów leczniczych, w celu uzyskania kompletnej informacji odnośnie bezpieczeństwa stosowania lub przeciwwskazań.

W badaniach klinicznych liczba płytek krwi zazwyczaj zaczynała zwiększać się w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia stosowania eltrombopagu. Celem leczenia eltrombopagiem powinno być osiągnięcie minimalnego poziomu liczby płytek krwi wymaganego do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego, zgodnie z zaleceniami dla praktyki klinicznej. Podczas leczenia przeciwwirusowego celem leczenia powinno być utrzymanie liczby płytek krwi na poziomie, który zapobiega ryzyku krwawienia, zwykle około 50 000/µl - 75 000/µl. Należy unikać liczby płytek krwi >75 000/µl. Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu konieczną do osiągnięcia poziomu docelowego. Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi.

Wstępny schemat dawkowania
Leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę. Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów zakażonych wirusem WZW C pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego, a także u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Monitorowanie i dostosowanie dawki
Dawkę eltrombopagu należy dostosowywać zwiększając ją o 25 mg co 2 tygodnie w taki sposób, aby osiągnąć docelową liczbę płytek krwi wymaganą do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego. Liczbę płytek krwi należy kontrolować co tydzień przed rozpoczęciem leczenia przeciwwirusowego. W chwili rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego liczba płytek krwi może zmniejszyć się, w związku z czym należy unikać natychmiastowego dostosowywania dawki eltrombopagu (patrz Tabela 2).

Podczas leczenia przeciwwirusowego, dawkę eltrombopagu należy dostosowywać w taki sposób, aby uniknąć konieczności obniżania dawki peginterferonu z powodu zmniejszającej się liczby płytek krwi, co może narażać pacjentów na ryzyko krwawienia (patrz Tabela 2). Podczas leczenia przeciwwirusowego liczbę płytek krwi należy kontrolować raz w tygodniu do czasu osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi, która wynosi zazwyczaj około 50 000-75 000/µl. Następnie co miesiąc należy wykonywać badanie pełnej morfologii krwi z oznaczeniem liczby płytek i rozmazem krwi obwodowej. Jeżeli liczba płytek krwi będzie przekraczała wymagany poziom docelowy, należy rozważyć zmniejszenie dawki dobowej o 25 mg. Zaleca się odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty dostosowania dawki oraz jakichkolwiek kolejnych dostosowań dawek.

Nie wolno przekraczać dawki 100 mg eltrombopagu raz na dobę.

Tabela 2 Dostosowywanie dawek eltrombopagu u pacjentów zakażonych wirusem WZW C podczas leczenia przeciwwirusowego

Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania
<50 000/µl po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 100 mg/dobę.
≥50 000/µl do ≤100 000/µl	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu konieczną do uniknięcia zmniejszenia dawki peginterferonu.
>100 000/µl do ≤150 000/µl	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty dostosowania dawki oraz ewentualnych kolejnych dostosowań dawek♦.
>150 000/µl	Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość ≤100 000/µl, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg*.

* W przypadku pacjentów przyjmujących eltrombopag w dawce 25 mg raz na dobę należy rozważyć rozpoczęcie podawania leku w dawce 25 mg co drugi dzień.

♦ W chwili rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego liczba płytek krwi może zmniejszyć się, w związku z czym należy unikać szybkiego zmniejszania dawki eltrombopagu.

Przerwanie stosowania
Leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po 2 tygodniach jego podawania w dawce 100 mg na dobę liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu wymaganego do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego.

Leczenie eltrombopagiem należy zakończyć w chwili przerwania leczenia przeciwwirusowego, chyba że uzasadnione będzie inne postępowanie. Nadmierny wzrost liczby płytek krwi lub istotne nieprawidłowości w wynikach badań wątroby również wymagają przerwania leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. U tych pacjentów eltrombopag należy stosować z ostrożnością i pod dokładną kontrolą, z oceną stężenia kreatyniny w surowicy i/lub analizą moczu (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z zaburzeniami czynności wątroby (w skali Child-Pugh ≥5), chyba że oczekiwane korzyści przeważają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej (patrz punkt 4.4).

Jeśli lekarz uzna, że stosowanie eltrombopagu jest konieczne u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z zaburzeniami czynności wątroby, to leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę. Po rozpoczęciu podawania eltrombopagu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy przestrzegać trzytygodniowego odstępu przed zwiększeniem dawki.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z małopłytkowością zakażonych wirusem WZW C, a także u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik ≤6 w skali Child-Pugh).

Pacjenci z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C i zaburzeniami czynności wątroby powinni rozpoczynać przyjmowanie eltrombopagu w dawce 25 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2). Po rozpoczęciu podawania eltrombopagu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby należy przestrzegać dwutygodniowego odstępu przed zwiększeniem dawki.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym dekompensacji czynności wątroby i incydentów zakrzepowo-zatorowych (ang. *thromboembolic events*, TEEs) u pacjentów z małopłytkowością, z zaawansowaną przewlekłą chorobą wątroby leczonych eltrombopagiem w celu przygotowania do przeprowadzenia zabiegów inwazyjnych lub u pacjentów z małopłytkowością z WZW C, otrzymujących leczenie przeciwwirusowe (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku
Dostępnych jest niewiele danych na temat stosowania eltrombopagu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, natomiast nie są dostępne żadne doświadczenia kliniczne dotyczące takich pacjentów w wieku powyżej 85 lat. Ogólnie w badaniach klinicznych nie stwierdzono znamiennych klinicznie różnic pod względem bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat w porównaniu do młodszych pacjentów. Inne dane kliniczne nie wykazały różnic w odpowiedzi na leczenie u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami, jednak nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych osób w starszym wieku (patrz punkt 5.2).

Dane na temat stosowania eltrombopagu u pacjentów zakażonych wirusem WZW C i pacjentów z SAA (ang. *severe aplastic anemia*, ciężka niedokrwistość aplastyczna) w wieku powyżej 75 lat są ograniczone. U pacjentów takich należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Pacjenci pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego
U dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego, w tym u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Należy kontrolować liczbę płytek krwi i postępować zgodnie ze standardowymi kryteriami dostosowywania dawki.

Dzieci i młodzież
Produkt leczniczy Eltrombopag TZF nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej

jednego roku z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności eltrombopagu u dzieci i młodzieży (<18 lat) w małopłytkowości związanej z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, lub z SAA. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.
Tabletki należy przyjmować przynajmniej dwie godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń), suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk) (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Eltrombopag może być dostępny w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej pod inną nazwą produktu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na eltrombopag lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z małopłytkowością zakażonych wirusem WZW C, u których stwierdzono zaawansowaną chorobę wątroby, zdefiniowaną jako małe stężenie albumin ≤35 g/l lub wynik ≥10 w skali MELD (ang. *model for end stage liver disease*), leczonych eltrombopagiem w skojarzeniu z terapią opartą na interferonie, istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych, w tym dekompensacji czynności wątroby potencjalnie prowadzącej do zgonu oraz incydentów zakrzepowo-zatorowych. Ponadto korzyści z leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) w porównaniu z placebo były niewielkie w tej grupie pacjentów (zwłaszcza u osób z wyjściowym stężeniem albumin ≤35 g/l) w porównaniu z całą grupą (patrz punkt 5.1). Leczenie eltrombopagiem u tych pacjentów powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zaawansowanego WZW C i tylko wtedy, gdy ryzyko małopłytkowości lub wstrzymania leczenia przeciwwirusowego wymaga interwencji. Jeżeli leczenie zostanie uznane za wskazane klinicznie, wymagane jest uważne monitorowanie tych pacjentów.

Skojarzenie z lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w skojarzeniu z lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim, zarejestrowanymi do leczenia przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C.

Ryzyko hepatotoksyczności

Stosowanie eltrombopagu może wywołać zaburzenia czynności wątroby i ciężką hepatotoksyczność, która może stanowić zagrożenie życia (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, co 2 tygodnie w czasie okresu dostosowywania dawki oraz co miesiąc po ustaleniu stałej dawki, należy oznaczać aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotranferazy asparaginianowej (AspAT) i stężenie bilirubiny w surowicy. Eltrombopag hamuje UGT1A1 i OATP1B1, co może prowadzić do pośredniej hiperbilirubinemii. W przypadku podwyższonego stężenia bilirubiny należy przeprowadzić badanie jej frakcji. W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby badania należy powtórzyć po 3 do 5 dniach. Jeśli nieprawidłowe wyniki zostaną potwierdzone, należy monitorować wyniki badań czynności wątroby, do czasu kiedy wyniki ulegną normalizacji, stabilizacji lub powrócą do wartości sprzed rozpoczęcia terapii. Stosowanie eltrombopagu należy przerwać, jeśli aktywność AlAT zwiększy się (≥3 razy górna granica normy [x GGN] u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, lub z wynikiem ≥3 x wartość wyjściowa lub >5 x GGN, którykolwiek z nich jest niższy, w przypadku pacjentów ze zwiększoną

aktywnością transaminaz przed rozpoczęciem leczenia) i:
- będzie się nadal zwiększać, lub
- będzie utrzymywać się ≥4 tygodni, lub
- będzie związana ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, lub
- będzie związana z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania eltrombopagu u pacjentów z chorobami wątroby. U pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i SAA należy zastosować mniejszą dawkę początkową eltrombopagu. Trzeba uważnie monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas stosowania tego leku (patrz punkt 4.2).

Dekompensacja czynności wątroby (podczas stosowania w skojarzeniu z interferonem)

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C: Należy monitorować pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin (≤35 g/l) lub z wyjściowym wynikiem ≥10 w skali MELD.

Pacjenci z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C i marskością wątroby mogą być w grupie ryzyka dekompensacji czynności wątroby podczas otrzymywania leczenia interferonem alfa. W dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, dekompensacja czynności wątroby (wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żylaków, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej) występowała częściej w grupie eltrombopagu (11%) niż w grupie placebo (6%). U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin (≤35 g/l) lub z wyjściowym wynikiem ≥10 w skali MELD ryzyko wystąpienia dekompensacji czynności wątroby było 3 razy większe, jak też częściej występowały zdarzenia niepożądane zakończone zgonem niż wśród pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą wątroby. Ponadto korzyści z leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (ang. *sustained virologic response*, SVR) w porównaniu z placebo były niewielkie w tej grupie pacjentów (zwłaszcza u osób z wyjściowym stężeniem albumin ≤35 g/l) w porównaniu z całą grupą. Eltrombopag należy podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjentów z tej grupy należy uważnie monitorować w celu wykrycia występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych dekompensacji czynności wątroby. Kryteria przerwania leczenia przedstawiono w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego zawierającego interferon. Leczenie eltrombopagiem należy zakończyć w chwili przerwania leczenia przeciwwirusowego z powodu dekompensacji czynności wątroby.

Powikłania zakrzepowe / zakrzepowo-zatorowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, otrzymujących leczenie oparte na interferonie (n = 1 439), TEEs wystąpiły u 38 z 955 pacjentów (4%) leczonych eltrombopagiem oraz u 6 z 484 pacjentów (1%) w grupie placebo. Zaobserwowane powikłania zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe obejmowały zarówno zdarzenia żylne, jak i tętnicze. Większość incydentów zakrzepowo-zatorowych nie miało ciężkiego przebiegu i ustępowała do czasu zakończenia badania. Najczęstszym incydentem zakrzepowo-zatorowym w obu grupach leczenia była zakrzepica żyły wrotnej (zaburzenie to wystąpiło u 2% pacjentów leczonych eltrombopagiem oraz u <1% pacjentów otrzymujących placebo). Nie zaobserwowano wyraźnego związku czasowego pomiędzy rozpoczęciem leczenia i wystąpieniem incydentu zakrzepowo-zatorowego. U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin (≤35 g/l) lub z wynikiem ≥10 w skali MELD ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego było 2 razy wyższe niż u pacjentów z większym stężeniem albumin; w grupie pacjentów w wieku ≥60 lat ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie wyższe niż u pacjentów młodszych. Eltrombopag należy podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjenci powinni być poddawani uważnej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby leczonych eltrombopagiem w dawce 75 mg raz na dobę przez 2 tygodnie w celu przygotowania do przeprowadzenia procedur inwazyjnych stwierdzono

zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u sześciu spośród 143 (4%) dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby przyjmujących eltrombopag (wszystkie w obrębie układu żyły wrotnej) oraz u dwóch spośród 145 (1%) pacjentów z grupy placebo (jeden w obrębie układu żyły wrotnej i jeden zawał mięśnia sercowego). U pięciu spośród 6 pacjentów leczonych eltrombopagiem wystąpiły powikłania zakrzepowe przy liczbie płytek >200 000/µl, w ciągu 30 dni po podaniu ostatniej dawki eltrombopagu. Eltrombopag nie jest wskazany do leczenia małopłytkowości u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby w trakcie oczekiwania na zabiegi inwazyjne.

W badaniach klinicznych eltrombopagu stosowanego w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej incydenty zakrzepowo-zatorowe występowały zarówno u pacjentów ze zmniejszoną, jak i prawidłową liczbą płytek krwi. Należy zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym między innymi z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór ATIII, zespół antyfosfolipidowy), w podeszłym wieku, z przedłużonym okresem immobilizacji, z nowotworami złośliwymi, stosujących środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, po operacjach lub urazach, z otyłością i palących tytoń. Jeżeli liczba płytek krwi przekracza poziom docelowy, należy uważnie kontrolować liczbę płytek krwi i rozważyć zmniejszenie dawki eltrombopagu lub odstawienie tego leku (patrz punkt 4.2). U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka TEEs o dowolnej etiologii należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Nie odnotowano żadnego przypadku TEE w badaniu klinicznym w opornej postaci SAA, jednak nie można wykluczyć ryzyka tych zdarzeń w tej populacji pacjentów z uwagi na ograniczoną liczbę pacjentów z ekspozycją na lek. Ponieważ do stosowania u pacjentów z SAA wskazana jest największa zarejestrowana dawka leku (150 mg/dobę) i z uwagi na charakter zdarzenia, można spodziewać się wystąpienia TEEs w tej populacji pacjentów.
Nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i zaburzeniami czynności wątroby (wynik ≥5 w skali Child-Pugh), chyba że oczekiwane korzyści przewyższają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej. Jeżeli leczenie zostanie uznane za właściwe, trzeba zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Krwawienie po przerwaniu stosowania eltrombopagu

Istnieje ryzyko nawrotu małopłytkowości po przerwaniu leczenia eltrombopagiem. U większości pacjentów po przerwaniu leczenia eltrombopagiem liczba płytek krwi powraca do wartości sprzed leczenia w ciągu 2 tygodni, co powoduje zwiększenie ryzyka krwawienia i w niektórych przypadkach może prowadzić do krwawienia. Ryzyko jest większe, jeśli leczenie eltrombopagiem zostanie przerwane u pacjenta otrzymującego leki przeciwzakrzepowe lub przeciwpłytkowe. Zaleca się, aby w przypadku przerwania stosowania eltrombopagu rozpocząć leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Ponadto może być konieczne przerwanie stosowania leków przeciwzakrzepowych lub przeciwpłytkowych, odwrócenie działania antykoagulacyjnego lub przetoczenie koncentratu płytek krwi. Przez 4 tygodnie po przerwaniu leczenia eltrombopagiem należy koniecznie co tydzień oznaczać liczbę płytek krwi.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów zakażonych wirusem WZW C, po odstawieniu peginterferonu, rybawiryny i eltrombopagu obserwowano większą częstość występowania krwawienia z przewodu pokarmowego, w tym przypadków ciężkich i prowadzących do zgonu. Po przerwaniu leczenia pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia z przewodu pokarmowego.

Wytwarzanie retykuliny w szpiku kostnym i ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego

Eltrombopag może zwiększać ryzyko powstawania lub progresji włókien retykulinowych w szpiku kostnym. Do chwili obecnej nie ustalono znaczenia tego faktu, podobnie jak w przypadku innych agonistów receptora trombopoetyny.

Przed rozpoczęciem podawania eltrombopagu należy dokładnie zbadać rozmaz krwi obwodowej w

celu ustalenia pierwotnego stopnia nieprawidłowości morfologicznych komórek krwi. Po ustaleniu stałej dawki eltrombopagu należy co miesiąc wykonywać pełną morfologię krwi z oznaczaniem wszystkich typów białych krwinek. W przypadku stwierdzenia obecności komórek niedojrzałych lub dysplastycznych, należy zbadać rozmaz krwi obwodowej w poszukiwaniu nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych (np. łezkowate lub jądrzaste erytrocyty, niedojrzałe leukocyty) lub cytopenii. Jeśli u pacjenta wystąpią nowe lub postępujące nieprawidłowości morfologiczne czy też cytopenia, należy przerwać leczenie eltrombopagiem i rozważyć wykonanie biopsji szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie.

Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS)

Na podstawie przesłanek teoretycznych istnieje obawa, że agoniści TPO-R mogą stymulować progresję istniejących nowotworów układu krwiotwórczego, takich jak MDS. Stymulatory receptora trombopoetyny są czynnikami wzrostu, które prowadzą do rozwoju i różnicowania komórek prekursorowych układu płytkotwórczego oraz do wytwarzania płytek krwi. Receptory trombopoetyny występują głównie na powierzchni komórek linii mieloidalnej.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem agonistów receptora trombopoetyny u pacjentów z MDS, zaobserwowano przemijające zwiększenie liczby komórek blastycznych oraz przypadki progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukaemia, AML*).

U osób dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej lub SAA należy potwierdzić przez wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością, w szczególności trzeba wykluczyć MDS. Należy rozważyć wykonanie biopsji aspiracyjnej szpiku i trepanobiopsji w czasie choroby i leczenia, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami, takimi jak zwiększenie liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej.

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Eltrombopag TZF w leczeniu małopłytkowości związanej z MDS. Nie należy stosować produktu leczniczego Eltrombopag TZF poza badaniami klinicznymi w leczeniu małopłytkowości związanej z MDS.

Nieprawidłowości cytogenetyczne i progresja do MDS/AML u pacjentów z SAA

Wiadomo, że u pacjentów z SAA występują nieprawidłowości cytogenetyczne. Nie wiadomo, czy eltrombopag zwiększa ryzyko wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych u pacjentów z SAA. W badaniu klinicznym II fazy z eltrombopagiem w leczeniu opornej SAA, w którym stosowano dawkę początkową 50 mg/dobę (zwiększaną co 2 tygodnie do maksymalnej dawki 150 mg/dobę) (ELT112523) wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 17,1% dorosłych pacjentów [7/41 (z których 4 miało zmiany w chromosomie 7)]. Mediana czasu do wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych w tym badaniu wyniosła 2,9 miesięcy.

W badaniu klinicznym II fazy z eltrombopagiem w leczeniu opornej SAA, w którym stosowano dawkę 150 mg/dobę (z uwzględnieniem modyfikacji dawkowania ze względu na pochodzenie etniczne lub wiek, zgodnie ze wskazaniami) (ELT116826), wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 22,6% dorosłych pacjentów [7/31 (z których 3 miało zmiany w chromosomie 7)]. U wszystkich 7 pacjentów wyjściowy wynik badania cytogenetycznego był prawidłowy. U sześciu pacjentów nieprawidłowości cytogenetyczne wystąpiły w 3. miesiącu leczenia eltrombopagiem, a u jednego pacjenta nieprawidłowości cytogenetyczne wystąpiły w miesiącu 6. W badaniach klinicznych z eltrombopagiem w leczeniu SAA u 4% pacjentów (5/133) rozpoznano MDS. Mediana czasu do rozpoznania wyniosła 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia eltrombopagiem.

U pacjentów z SAA opornych na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie immunosupresyjne, zaleca się wykonanie badania szpiku kostnego z aspiracją materiału do badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a następnie po 6 miesiącach. W przypadku stwierdzenia nowych nieprawidłowości cytogenetycznych trzeba ocenić, czy kontynuacja leczenia eltrombopagiem jest właściwa.

Zmiany w oku

W badaniach toksykologicznych eltrombopagu na gryzoniach stwierdzono występowanie zaćmy (patrz punkt 5.3). W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, otrzymujących leczenie interferonem (n=1 439), progresję stwierdzonej przed badaniem zaćmy lub nowe przypadki zaćmy zaobserwowano u 8% pacjentów w grupie leczonej eltrombopagiem oraz u 5% pacjentów w grupie placebo. U pacjentów WZW C, którzy otrzymywali interferon, rybawirynę i eltrombopag, obserwowano krwotoki siatkówkowe, głównie w stopniu nasilenia 1 lub 2 (u 2% pacjentów w grupie leczonej eltrombopagiem oraz u 2% pacjentów w grupie placebo). Krwotoki te występowały na powierzchni siatkówki (przedsiatkówkowe), pod siatkówką (podsiatkówkowe) lub w obrębie tkanek siatkówki. Zaleca się rutynowe badania okulistyczne pacjentów.

Wydłużenie odstępu QT/QTc

Badanie, w którym oceniano odstęp QTc u zdrowych ochotników otrzymujących eltrombopag w dawce 150 mg na dobę, nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na repolaryzację mięśnia sercowego. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oraz u pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C obserwowano wydłużenie odstępu QTc. Znaczenie kliniczne tych przypadków wydłużenia odstępu QTc jest nieznane.

Utrata odpowiedzi na eltrombopag

W przypadku utraty odpowiedzi lub niepowodzenia w utrzymaniu odpowiedzi płytkowej na leczenie eltrombopagiem w zakresie zalecanych dawek, należy poszukiwać przyczyny takiego stanu, w tym zwiększenia ilości retykuliny w szpiku kostnym.

Dzieci i młodzież

Powyższe ostrzeżenia i środki ostrożności dla pierwotnej małopłytkowości immunologicznej dotyczą także populacji dzieci i młodzieży.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Eltrombopag jest intensywnie zabarwiony i w związku z tym może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Eltrombopag TZF zgłaszano przypadki zabarwienia surowicy oraz wpływu na wyniki oznaczania bilirubiny całkowitej i kreatyniny. W przypadku rozbieżności pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych a objawami klinicznymi, pomocne w ustaleniu ważności wyniku może być ponowne wykonanie badania przy użyciu innej metody.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ eltrombopagu na inne produkty lecznicze

Inhibitory reduktazy HMG CoA

Podawanie eltrombopagu w dawce 75 mg raz na dobę przez 5 dni wraz z pojedynczą dawką 10 mg rozuwastatyny, substratu OATP1B1 i BCRP, 39 zdrowym osobom dorosłym prowadziło do zwiększenia C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ rozuwastatyny w osoczu odpowiednio o 103% (90% przedział ufności [CI]: 82%, 126%) i o 55% (90% CI: 42%, 69%). Spodziewane są również interakcje z innymi

inhibitorami reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyną, fluwastatyną, lowastatyną, prawastatyną i symwastatyną. W przypadku jednoczesnego podawania z eltrombopagiem należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn i uważnie monitorować pacjenta w celu wykrycia działań niepożądanych statyn (patrz punkt 5.2).

Substraty OATP1B1 i BCRP

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania eltrombopagu i substratów OATP1B1 (np. metotreksat) oraz BCRP (np. topotekan i metotreksat) (patrz punkt 5.2).

Substraty cytochromu P450

W badaniach z wykorzystaniem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazano, że *in vitro* eltrombopag (w dawkach do 100 µM) nie hamuje enzymów CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 i 4A9/11 ale hamuje CYP2C8 i CYP2C9, co stwierdzono stosując jako substraty testowe paklitaksel i diklofenak. Podawanie eltrombopagu w dawce 75 mg raz na dobę 24 zdrowym mężczyznom przez 7 dni nie powodowało zahamowania ani indukcji metabolizmu substratów testowych 1A2 (kofeina), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) i 3A4 (midazolam) u ludzi. Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji podczas jednoczesnego stosowania eltrombopagu i substratów CYP450 (patrz punkt 5.2).

Inhibitory proteazy WZW C

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania podczas skojarzonego zastosowania eltrombopagu z telaprewirem lub boceprewirem. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 200 mg eltrombopagu z 750 mg telaprewiru co 8 godzin nie powodowało zmiany ekspozycji osoczowej na telaprewir. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 200 mg eltrombopagu z 800 mg boceprewiru co 8 godzin nie zmieniło osoczowego $AUC_{(0-\tau)}$ boceprewiru, ale spowodowało zwiększenie C_{max} o 20% i zmniejszenie C_{min} o 32%. Nie ustalono klinicznego znaczenia zmniejszenia wartości C_{min}, zaleca się ściślejsze monitorowanie wskaźników klinicznych i laboratoryjnych supresji WZW C.

Wpływ innych produktów leczniczych na eltrombopag

Cyklosporyna

Zmniejszenie ekspozycji na eltrombopag obserwowano podczas jednoczesnego podawania cyklosporyny (inhibitora BCRP) w dawce 200 mg i 600 mg. Jednoczesne podawanie cyklosporyny w dawce 200 mg zmniejszyło C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu odpowiednio o 25% i 18%. Jednoczesne podawanie cyklosporyny w dawce 600 mg zmniejszyło C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu odpowiednio o 39% i 24%. Możliwe jest dostosowanie dawki eltrombopagu w czasie trwania leczenia, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta (patrz punkt 4.2). Liczbę płytek krwi należy kontrolować przynajmniej raz na tydzień przez 2 do 3 tygodni, gdy podaje się eltrombopag jednocześnie z cyklosporyną. Może zajść potrzeba zwiększenia dawki eltrombopagu na podstawie liczby płytek krwi.

Kationy wielowartościowe (chelatowanie)

Eltrombopag chelatuje wielowartościowe kationy, takie jak żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk. Podanie pojedynczej dawki 75 mg eltrombopagu ze środkiem zobojętniającym kwas żołądkowy zawierającym wielowartościowe kationy (1524 mg wodorotlenku glinu i 1425 mg węglanu magnezu) zmniejsza $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu w osoczu o 70% (90% CI: 64%, 76%) i C_{max} o 70% (90% CI: 62%, 76%). Eltrombopag należy przyjmować przynajmniej dwie godziny przed lub cztery godziny po spożyciu takich produktów jak środki zobojętniające, produkty nabiałowe lub suplementy mineralne zawierające wielowartościowe kationy, by uniknąć znacznego zmniejszenia wchłaniania eltrombopagu wywołanego chelatowaniem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Lopinawir / rytonawir

Jednoczesne podawanie eltrombopagu z lopinawirem/rytonawirem może powodować zmniejszenie stężenia eltrombopagu. Badanie przeprowadzone z udziałem 40 zdrowych ochotników wykazało, że jednoczesne podanie pojedynczej dawki 100 mg eltrombopagu z powtarzanymi dwa razy na dobę dawkami lopinawiru/rytonawiru 400/100 mg powodowało zmniejszenie $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu w osoczu o 17% (90% CI: 6,6%, 26,6%). Należy zatem zachować ostrożność w przypadku, gdy eltrombopag jest stosowany jednocześnie z lopinawirem/rytonawirem. Należy uważnie monitorować liczbę płytek krwi w celu właściwego zaplanowania dawki eltrombopagu w przypadku rozpoczynania lub przerywania stosowania lopinawiru/rytonawiru.

Inhibitory i induktory CYP1A2 i CYP2C8

Eltrombopag jest metabolizowany przez wiele szlaków, między innymi z udziałem CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 i UGT1A3 (patrz punkt 5.2). W przypadku produktów leczniczych, które hamują lub indukują jeden enzym, jest mało prawdopodobne, aby miało to istotny wpływ na stężenie eltrombopagu w osoczu, jednak produkty lecznicze, które hamują lub indukują wiele enzymów, mogą powodować zwiększenie (np. fluwoksamina) bądź zmniejszenie (np. ryfampicyna) stężenia eltrombopagu.

Inhibitory proteazy WZW C

Wyniki badania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lekami wykazały, że jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek boceprewiru (800 mg co 8 godzin) lub telaprewiru (750 mg co 8 godzin) z pojedynczą dawką eltrombopagu (200 mg) nie zmieniało ekspozycji na eltrombopag w stopniu istotnym klinicznie.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Do produktów leczniczych stosowanych w badaniach klinicznych w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w skojarzeniu z eltrombopagiem należały kortykosteroidy, danazol i (lub) azatiopryna, dożylne preparaty immunoglobulin (IVIG) i immunoglobulina anty-D. W przypadku skojarzenia eltrombopagu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej należy monitorować liczbę płytek krwi, aby nie dopuścić do przekroczenia zalecanego zakresu liczby płytek krwi (patrz punkt 4.2).

Interakcje z pokarmem

Podawanie eltrombopagu w postaci tabletek lub proszku do sporządzania zawiesiny doustnej jednocześnie z posiłkiem o dużej zawartości wapnia (np. posiłkiem zawierającym produkty mleczne) skutkowało istotnym zmniejszeniem wielkości AUC0-∞ i C_{max} eltrombopagu w osoczu. Natomiast podanie eltrombopagu na 2 godziny przed lub 4 godziny po posiłku o dużej zawartości wapnia lub podanie leku wraz z pokarmami o małej zawartości wapnia [< 50 mg wapnia] nie powodowało klinicznie istotnych zmian ekspozycji na eltrombopag w osoczu (patrz punkt 4.2).
Podanie pojedynczej dawki 50 mg eltrombopagu w postaci tabletek jednocześnie ze standardowym, wysokokalorycznym, bogatotłuszczowym śniadaniem, zawierającym produkty mleczne spowodowało zmniejszenie średniej wielkości AUC0-∞ eltrombopagu w osoczu o 59%, a średniego C_{max} o 65%.

Podanie pojedynczej dawki 25 mg eltrombopagu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej jednocześnie z posiłkiem o dużej zawartości wapnia, umiarkowanej zawartości tłuszczu i umiarkowanej kaloryczności spowodowało zmniejszenie średniej wielkości AUC0-∞ eltrombopagu w osoczu o 75%, a średniego C_{max} o 79%. To zmniejszenie ekspozycji było osłabione, gdy pojedynczą dawkę 25 mg eltrombopagu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej podano na 2 godziny przed posiłkiem o dużej zawartości wapnia (średnia wielkość AUC0-∞ zmniejszyła się o 20%, a średnie C_{max} o 14%).

Produkty spożywcze o małej zawartości wapnia (<50 mg wapnia), w tym owoce, chuda szynka, wołowina i niewzbogacony (bez dodatku wapnia, magnezu lub żelaza) sok owocowy, niewzbogacone mleko sojowe i niewzbogacone ziarna nie miały istotnego wpływu na ekspozycję eltrombopagu w osoczu, niezależnie od ich kaloryczności i zawartości tłuszczu (patrz punkt 4.2 i 4.5).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania eltrombopagu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Eltrombopag TZF w okresie ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Nie zaleca się także stosowania produktu Eltrombopag TZF u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eltrombopag / metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że eltrombopag może przenikać do mleka (patrz punkt 5.3); dlatego nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy kontynuować/przerwać podawanie produktu Eltrombopag TZF, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie zaobserwowano wpływu na płodność u samców i samic szczurów przy ekspozycji podobnej jak u ludzi. Nie można jednak wykluczyć ryzyka u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Eltrombopag wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Przy rozważaniu zdolności pacjenta do wykonywania czynności, które wymagają osądu bądź zdolności ruchowych lub poznawczych należy mieć na względzie stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych eltrombopagu, w tym występowanie zawrotów głowy lub brak uwagi.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Małopłytkowość immunologiczna u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Eltrombopag TZF u dorosłych pacjentów (N=763) oceniano na podstawie zbiorczych danych z badań kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby TRA100773A i B, TRA102537 (RAISE) i TRA113765, w których 403 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Eltrombopag TZF, a 179 pacjentów otrzymywało placebo, a także na podstawie danych z ukończonych otwartych badań (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) i TRA112940 (patrz punkt 5.1). Pacjenci otrzymywali lek badany przez okres do 8 lat (w badaniu EXTEND). Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były toksyczne działania na wątrobę i zdarzenia zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe. Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u przynajmniej 10% pacjentów należały: nudności, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i ból pleców.

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Eltrombopag TZF u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) z wcześniej leczoną ITP wykazano w dwóch badaniach (N=171) (patrz punkt 5.1). PETIT2 (TRA115450) było dwuczęściowym, otwartym, randomizowanym badaniem kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Pacjenci byli losowo przydzielani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Eltrombopag TZF (n=63) lub placebo (n=29)

maksymalnie przez 13 tygodni w randomizowanym okresie badania. PETIT (TRA108062) było trzyczęściowym, otwartym, randomizowanym badaniem kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kohortami rozłożonymi w czasie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Eltrombopag TZF (n=44) lub placebo (n=21) przez okres do 7 tygodni. Profil działań niepożądanych był porównywalny do profilu tych działań obserwowanego u osób dorosłych, przy czym wystąpiły pewne dodatkowe działania niepożądane oznaczone symbolem „♦" w tabeli poniżej. Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w wieku 1 roku i starszych (≥3% lub więcej względem placebo) należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie części nosowej gardła, kaszel, gorączka, ból brzucha, ból jamy ustnej i gardła, ból zęba, i wodnisty wyciek z nosa.

Małopłytkowość w przebiegu zakażenia WZW C u dorosłych pacjentów

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 pacjentów leczonych eltrombopagiem) i ENABLE 2 (TPL108390 n=805) były randomizowanymi, wieloośrodkowymi badaniami kontrolowanymi placebo, prowadzonymi metoda podwójnie ślepej próby, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Eltrombopag TZF u pacjentów z małopłytkowością z zakażeniem WZW C, którzy pod innymi względami kwalifikowali się do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego. W badaniach z WZW C populacja do oceny bezpieczeństwa składała się ze wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grup terapii, którzy otrzymali badany produkt leczniczy metodą podwójnie ślepej próby w części 2 badania ENABLE 1 (leczenie produktem Eltrombopag TZF n=450, leczenie placebo n=232) i ENABLE 2 (leczenie produktem Eltrombopag TZF n=506, leczenie placebo n=252). Analizę pacjentów przeprowadzono według otrzymanego leczenia (całkowita populacja do oceny bezpieczeństwa otrzymująca leczenie metodą podwójnie ślepej próby, Eltrombopag TZF n=955 i placebo n=484).
Najcięższymi stwierdzonymi działaniami niepożądanymi był toksyczny wpływ na wątrobę oraz zdarzenia zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe. Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u przynajmniej 10% pacjentów należały: ból głowy, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, kaszel, nudności, biegunka, hiperbilirubinemia, łysienie, świąd, ból mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, choroba grypopodobna, osłabienie, dreszcze i obrzęki.

Ciężka postać niedokrwistości aplastycznej u dorosłych pacjentów

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Eltrombopag TZF w ciężkiej niedokrwistości aplastycznej było oceniane w jednoramiennym, otwartym badaniu (n=43), w którym 11 pacjentów (26%) leczono przez >6 miesięcy, a 7 pacjentów (16%) leczono przez >1 rok (patrz punkt 5.1). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów, były: ból głowy, zawroty głowy, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, wodnisty wyciek z nosa, nudności, biegunka, ból brzucha, wzrost aktywności transaminaz, ból stawów, ból kończyn, skurcze mięśni, uczucie zmęczenia, i gorączka.

Zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane, zaobserwowane w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych (N=763), w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci (N=171), w badaniach dotyczących zakażenia wirusem WZW C (N=1 520), w badaniach z SAA (N=43) i w zgłoszeniach po wprowadzeniu leku do obrotu podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według MedDRA oraz z uwzględnieniem częstości ich występowania. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane podano według częstości występowania, rozpoczynając od najczęstszych. Poszczególne kategorie częstości występowania każdego działania niepożądanego opierają się na następującej konwencji (CIOMSIII): bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Populacja pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie nosogardła♦, zakażenie górnych dróg oddechowych♦
	Często	Zapalenie gardła, grypa, opryszczka wargowa, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zakażenie układu oddechowego, zapalenie dziąseł
	Niezbyt często	Zakażenie skóry
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Rak zgięcia esiczo-odbytniczego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość, eozynofilia, leukocytoza, małopłytkowość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek białych
	Niezbyt często	Anizocytoza, niedokrwistość hemolityczna, mielocytoza, zwiększenie liczby pałeczkowatych granulocytów obojętnochłonnych, obecność mielocytów, zwiększenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia hemoglobiny
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipokaliemia, zmniejszenie apetytu, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
	Niezbyt często	Jadłowstręt, dna moczanowa, hipokalcemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Zaburzenia snu, depresja
	Niezbyt często	Apatia, zmiany nastroju, płaczliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Parestezje, niedoczulica, senność, migrena
	Niezbyt często	Drżenia, zaburzenia równowagi, dyzestezja, porażenie połowicze, migrena z aurą, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia mowy, toksyczna neuropatia, ból głowy pochodzenia naczyniowego
Zaburzenia oka	Często	Zespół suchego oka, niewyraźne widzenie, ból oka, zmniejszenie ostrości wzroku
	Niezbyt często	Zmętnienie soczewki, astygmatyzm, zaćma korowa, zwiększone łzawienie, krwotok siatkówkowy, epiteliopatia barwnikowa siatkówki, zaburzenia widzenia, nieprawidłowe wyniki badania ostrości wzroku, zapalenie powiek, suche zapalenie rogówki i spojówki
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Ból ucha, zawroty głowy
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia sercowo-naczyniowe, sinica, częstoskurcz zatokowy, wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich, krwiak, uderzenia gorąca
	Niezbyt często	Zator, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zaczerwienienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel♦
	Często	Ból jamy ustnej i gardła♦, wodnisty wyciek z nosa♦
	Niezbyt często	Zatorowość płucna, zawał płuca, dyskomfort w jamie nosowej, zmiany pęcherzowe w jamie ustnej i gardle, zaburzenia zatok, zespół bezdechu sennego
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, biegunka
	Często	Owrzodzenie jamy ustnej, ból zębów♦, wymioty, ból brzucha*, krwawienie z jamy ustnej, wzdęcia * Bardzo często u dzieci i młodzieży z ITP

	Niezbyt często	Suchość w jamie ustnej, glosodynia, bolesność uciskowa w jamie brzusznej, odbarwienie stolca, zatrucie pokarmowe, częste oddawanie stolca, wymioty krwawe, uczucie dyskomfortu w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej†
	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej †, hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności wątroby
	Niezbyt często	Cholestaza, zmiany w wątrobie, zapalenie wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, łysienie, nadmierna potliwość, uogólniony świąd, wybroczyny
	Niezbyt często	Pokrzywka, dermatoza, zimne poty, rumień, melanoza, zaburzenia pigmentacji, odbarwienie skóry, złuszczanie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból pleców
	Często	Bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kości
	Niezbyt często	Osłabienie siły mięśniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, mikroangiopatia zakrzepowa z niewydolnością nerek ‡
	Niezbyt często	Niewydolność nerek, leukocyturia, toczniowe zapalenie nerek, nokturia, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie wskaźnika białko-kreatynina w moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Krwotok miesiączkowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka*, ból w klatce piersiowej, osłabienie *Bardzo często u dzieci i młodzieży z ITP
	Niezbyt często	Uczucie gorąca, krwotok w miejscu nakłucia naczynia, podenerwowanie, stan zapalny rany, złe samopoczucie, uczucie obecności ciała obcego
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie stężenia białka całkowitego, zmniejszenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie pH moczu
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Oparzenie słoneczne

♦ Dodatkowe działania niepożądane obserwowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat).

† Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej może występować jednocześnie, chociaż z mniejszą częstością.

‡ Termin zbiorczy obejmujący preferowane terminy oznaczające ostre uszkodzenie nerek i niewydolność nerek

Populacja pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zakażenia wirusem WZW C (leczenie w skojarzeniu z terapią przeciwwirusową zawierającą interferon i rybawirynę)

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występo-wania**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie układu moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie nosogardła, grypa, opryszczka wargowa
	Niezbyt często	Zapalenie żołądka i jelit, zapalenie gardła
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Nowotwór złośliwy wątroby

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość
	Często	Limfopenia
	Niezbyt często	Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia
	Często	Hiperglikemia, nieprawidłowa utrata masy ciała
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja, niepokój, zaburzenia snu
	Niezbyt często	Stan dezorientacji, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, encefalopatia wątrobowa, letarg, zaburzenia pamięci, parestezje
Zaburzenia oka	Często	Zaćma, wysięki w siatkówce, zespół suchego oka, zażółcenie oczu, krwawienie do siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
	Często	Duszność, ból jamy ustnej i gardła, duszność wysiłkowa, produktywny kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, biegunka
	Często	Wymioty, wodobrzusze, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, niestrawność, suchość w jamie ustnej, zaparcia, wzdęcie jamy brzusznej, ból zęba, zapalenie jamy ustnej, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, żylaki odbytu, dyskomfort w jamie brzusznej, żylaki przełyku
	Niezbyt często	Krwawienie z żylaków przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, aftowe zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia, żółtaczka, polekowe uszkodzenie wątroby
	Niezbyt często	Zakrzepica żyły wrotnej, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Świąd
	Często	Wysypka, suchość skóry, wyprysk, swędząca wysypka, rumień, nadmierna potliwość, uogólniony świąd, łysienie
	Niezbyt często	Zmiany skórne, odbarwienie skóry, nadmierna pigmentacja skóry, nocne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśni
	Często	Bóle stawów, skurcze mięśni, bóle pleców, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Mikroangiopatia zakrzepowa z ostrą niewydolnością nerek †, bolesne oddawanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne, osłabienie, dreszcze
	Często	Drażliwość, dolegliwości bólowe, złe samopoczucie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, obrzęk, obrzęki obwodowe
	Niezbyt często	Świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej

Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie stężenia albumin we krwi
	Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym

† Termin zbiorczy obejmujący preferowane terminy oznaczające skąpomocz, niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek

Populacja pacjentów uczestniczących w badaniu dotyczącym SAA

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia, zawał śledziony
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Nadmierne obciążenie żelazem, zmniejszony apetyt, hipoglikemia, zwiększony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy
	Często	Omdlenie
Zaburzenia oka	Często	Zespół suchego oka, zaćma, zażółcenie oczu, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, męty w ciele szklistym
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel, ból jamy ustnej i gardła, wodnisty wyciek z nosa
	Często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności, krwawienie z dziąseł, ból brzucha
	Często	Powstawanie pęcherzy na śluzówce jamy ustnej, ból w jamie ustnej, wymioty, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcie, wzdęcie jamy brzusznej, dysfagia, odbarwienie stolca, obrzęk języka, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności transaminaz
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (hiperbilirubinemia), żółtaczka
	Nieznana	Polekowe uszkodzenie wątroby * * Przypadki polekowego uszkodzenia wątroby zgłaszano u pacjentów z ITP i WZW C
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wybroczyny, wysypka, świąd, pokrzywka, zmiany skórne, wysypka plamista
	Nieznana	Odbarwienie skóry, hiperpigmentacja skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle stawów, ból w kończynie, skurcze mięśni
	Często	Ból pleców, ból mięśni, ból kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Nieprawidłowa barwa moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, gorączka, dreszcze
	Często	Osłabienie, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

Incydenty zakrzepowe / zakrzepowo-zatorowe
W 3 kontrolowanych i 2 niekontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych u dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną przyjmujących eltrombopag (n=446) u 17 pacjentów doszło w sumie do 19 incydentów zakrzepowo-zatorowych, w tym (w kolejności zmniejszającej się częstości występowania) do zakrzepicy żył głębokich (n=6), zatorowości płucnej (n=6), ostrego zawału mięśnia sercowego (n=2), zawału mózgu (n=2), zatoru (n=1) (patrz punkt 4.4).

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (n=288, populacja, w której oceniano bezpieczeństwo stosowania) po dwóch tygodniach leczenia w celu przygotowania do procedur inwazyjnych u 6 spośród 143 (4%) dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby otrzymujących eltrombopag stwierdzono 7 incydentów zakrzepowo-zatorowych w obrębie układu żyły wrotnej oraz u 2 spośród 145 (1%) pacjentów z grupy placebo wystąpiły 3 incydenty zakrzepowo-zatorowe. U pięciu z 6 pacjentów leczonych eltrombopagiem stwierdzono incydenty zakrzepowo zatorowe przy liczbie płytek >200 000/µl.

Oprócz liczby płytek ≥200 000/µl nie zidentyfikowano szczególnych czynników ryzyka u pacjentów, u których stwierdzono incydenty zakrzepowo-zatorowe (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C (n=1 439), incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 38 z 955 pacjentów (4%) leczonych eltrombopagiem oraz u 6 z 484 pacjentów (1%) w grupie placebo. Najczęstszym incydentem zakrzepowo-zatorowym w obu grupach leczenia była zakrzepica żyły wrotnej (zaburzenie to wystąpiło u 2% pacjentów leczonych eltrombopagiem oraz u < 1% pacjentów otrzymujących placebo) (patrz punkt 4.4). U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin (≤35 g/l) lub z wynikiem ≥10 w skali MELD ryzyko wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego było 2 razy wyższe niż u pacjentów z większym stężeniem albumin; w grupie pacjentów w wieku ≥60 lat ryzyko wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie większe niż u pacjentów młodszych.

Dekompensacja czynności wątroby (podczas stosowania równocześnie z interferonem)

Pacjenci z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C i marskością wątroby mogą być w grupie zwiększonego ryzyka dekompensacji czynności wątroby podczas otrzymywania leczenia interferonem alfa. W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, dekompensację czynności wątroby (wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żylaków, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej) obserwowano częściej w grupie eltrombopagu (11%) niż w grupie placebo (6%). U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin (≤35 g/l) lub wyjściowym wynikiem ≥10 w skali MELD ryzyko dekompensacji czynności wątroby było 3 razy większe, jak też częściej występowały zdarzenia niepożądane ze skutkiem śmiertelnym niż wśród pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą wątroby. Eltrombopag należy podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjentów z tej grupy należy uważnie monitorować w celu wykrycia występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych dekompensacji czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Toksyczne działanie na wątrobę

W kontrolowanych badaniach klinicznych ze stosowaniem eltrombopagu w przewlekłej ITP obserwowano zwiększenie aktywności AlAT, AspAT i stężenia bilirubiny w surowicy (patrz punkt 4.4).

Zmiany te były w większości łagodne (stopnia 1-2), odwracalne i nie towarzyszyły im klinicznie istotne objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby. W 3 badaniach kontrolowanych placebo prowadzonych z udziałem dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP u 1 pacjenta z grupy placebo i 1 pacjenta z grupy eltrombopagu wystąpiły nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby stopnia 4. W dwóch badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat) z przewlekłą ITP aktywność AlAT ≥3 x GGN zgłaszano u 4,7% pacjentów z grupy eltrombopagu i 0% pacjentów z grupy placebo.

W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z WZW C, aktywność AlAT lub AspAT ≥3 x GGN zgłaszano u 34% i 38% pacjentów odpowiednio z grupy eltrombopagu i placebo. U większości pacjentów otrzymujących eltrombopag w skojarzeniu z peginterferonem / rybawiryną wystąpi pośrednia hiperbilirubinemia. Ogółem, stężenie bilirubiny całkowitej ≥1,5 x GGN zgłaszano u 76% i 50% pacjentów odpowiednio z grupy eltrombopagu i placebo.
W badaniu II fazy z jedną grupą terapeutyczną otrzymującą monoterapię z powodu opornej SAA, jednoczesne występowanie aktywności AlAT lub AspAT >3 x GGN przy stężeniu bilirubiny całkowitej (pośredniej) >1,5 x GGN zgłaszano u 5% pacjentów. Stężenie bilirubiny całkowitej >1,5 x GGN wystąpiło u 14% pacjentów.

Małopłytkowość po przerwaniu leczenia

W 3 kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po przerwaniu leczenia obserwowano przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej liczby początkowej, odpowiednio u 8% pacjentów z grupy eltrombopagu i u 8% pacjentów z grupy placebo (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie ilości retykuliny w szpiku kostnym

W całym programie badań u pacjentów nie stwierdzono istotnych klinicznie nieprawidłowości szpiku kostnego ani objawów klinicznych wskazujących na zaburzenia czynności szpiku kostnego. U niewielkiej liczby pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną przerwano leczenie eltrombopagiem z powodu zwiększenia ilości retykuliny w szpiku kostnym (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowości cytogenetyczne

W badaniu klinicznym II fazy z eltrombopagiem w leczeniu opornej SAA, w którym stosowano dawkę początkową 50 mg/dobę (zwiększaną co 2 tygodnie do maksymalnej dawki 150 mg/dobę) (ELT112523) wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 17,1% dorosłych pacjentów [7/41 (z których 4 miało zmiany w chromosomie 7)]. Mediana czasu do wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych w tym badaniu wyniosła 2,9 miesięcy.

W badaniu klinicznym II fazy z eltrombopagiem w leczeniu opornej SAA, w którym stosowano dawkę 150 mg/dobę (z uwzględnieniem modyfikacji dawkowania ze względu na pochodzenie etniczne lub wiek, zgodnie ze wskazaniami (ELT116826), wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 22,6% dorosłych pacjentów [7/31 (z których 3 miało zmiany w chromosomie 7)]. U wszystkich 7 pacjentów wyjściowy wynik badania cytogenetycznego był prawidłowy. U sześciu pacjentów nieprawidłowości cytogenetyczne wystąpiły w 3. miesiącu leczenia eltrombopagiem, a u jednego pacjenta nieprawidłowości cytogenetyczne wystąpiły w miesiącu 6.

Hematologiczne nowotwory złośliwe

W jednoramiennym, otwartym badaniu z zastosowaniem eltrombopagu w leczeniu SAA, u trzech (7%) pacjentów rozpoznano MDS w czasie leczenia eltrombopagiem, w dwóch toczących się badaniach (ELT116826 i ELT116643) u 1/28 (4%) pacjentów i 1/62 (2%) pacjentów rozpoznano MDS lub AML w każdym z tych badań.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania eltrombopagu liczba płytek krwi może się nadmiernie zwiększyć, co może prowadzić do powikłań zakrzepowych/zakrzepowo-zatorowych. W przypadku przedawkowania należy rozważyć doustne podanie preparatu zawierającego kationy metali, takiego jak preparaty wapnia, glinu czy magnezu, w celu chelatowania eltrombopagu i ograniczenia jego wchłaniania. Należy uważnie monitorować liczbę płytek krwi. Leczenie eltrombopagiem należy wznowić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania (patrz punkt 4.2).

W badaniach klinicznych odnotowano jeden przypadek przedawkowania, kiedy pacjent przyjął 5000 mg eltrombopagu. Zgłoszone działania niepożądane obejmowały niewielką wysypkę, przemijającą bradykardię, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT oraz zmęczenie. Największe wartości parametrów czynności wątroby w badaniach wykonanych między dniem 2. a 18. po przedawkowaniu wyniosły: aktywność AspAT 1,6 x większa niż górna granica normy, aktywność AlAT 3,9 x większa niż górna granica normy i stężenie bilirubiny całkowitej 2,4 x większe niż górna granica normy. Liczba płytek krwi w 18. dniu po przedawkowaniu wyniosła 672 000/µl, a maksymalna liczba płytek krwi osiągnęła wartość 929 000/µl. Pod wpływem leczenia wszystkie objawy ustąpiły bez żadnych następstw.

Ponieważ eltrombopag nie jest w sposób znaczący wydalany z moczem i silnie wiąże się z białkami osocza, uważa się, że hemodializa nie jest skuteczną metodą zwiększenia eliminacji eltrombopagu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwkrwotoczne, kod ATC: B02BX05

Mechanizm działania

Trombopoetyna jest główną cytokiną uczestniczącą w regulacji megakariopoezy i wytwarzania płytek krwi oraz jest endogennym ligandem dla receptora trombopoetyny. Eltrombopag oddziałuje na przezbłonową domenę ludzkiego receptora trombopoetyny i inicjuje kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie z komórek progenitorowych w szpiku kostnym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania dotyczące małopłytkowości immunologicznej (pierwotnej)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność eltrombopagu u dorosłych pacjentów z leczoną wcześniej pierwotną małopłytkowością immunologiczną oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby: RAISE (TRA102537) i TRA100773B oraz w dwóch otwartych badaniach: REPEAT (TRA108057) i EXTEND (TRA105325). W sumie eltrombopag podawano 277 pacjentom z pierwotną małopłytkowością immunologiczną przez co najmniej 6 miesięcy i 202 pacjentom przez co najmniej rok. W badaniu II fazy TAPER (CETB115J2411) z jedną grupą badaną oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność eltrombopagu oraz jego zdolność do wywoływania trwałej odpowiedzi po zakończeniu leczenia u 105 dorosłych pacjentów z ITP, u których doszło do nawrotu choroby, lub którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszego rzutu kortykosteroidami.

Badania kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Badanie RAISE:

197 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną randomizowano w stosunku 2:1 do grup eltrombopagu (n=135) i placebo (n=62). Randomizację stratyfikowano pod względem statusu splenektomii, leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej stosowanego w momencie rozpoczęcia badania oraz początkowej liczby płytek krwi. Dawkę eltrombopagu u poszczególnych pacjentów korygowano w czasie 6-miesięcznego okresu leczenia na podstawie liczby płytek krwi. U wszystkich pacjentów leczenie rozpoczęto od dawki eltrombopagu 50 mg. Od dnia 29. do zakończenia leczenia 15–28% pacjentów otrzymujących eltrombopag przyjmowało dawkę ≤25 mg, a 29–53% pacjentów dawkę 75 mg.

Oprócz tego u pacjentów można było zmniejszać ilość produktów leczniczych stosowanych jednocześnie w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej oraz stosować doraźne leczenie ratunkowe zgodnie z lokalnymi standardami postępowania. Więcej niż połowa pacjentów z obu grup otrzymało uprzednio ≥3 kursy terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, a u 36% pacjentów wykonano uprzednio splenektomię.

Mediana liczby płytek krwi w momencie rozpoczęcia leczenia wyniosła 16 000/µl w obu grupach pacjentów. W grupie eltrombopagu wartość ta utrzymywała się powyżej 50 000/µl w czasie wszystkich wizyt kontrolnych począwszy od dnia 15., natomiast mediana liczby płytek krwi w grupie placebo pozostawała <30 000/µl w czasie całego badania.

Odpowiedź na leczenie w postaci liczby płytek krwi w zakresie 50 000-400 000/µl bez konieczności doraźnego leczenia ratunkowego uzyskano u znamiennie większej liczby pacjentów w grupie otrzymującej eltrombopag w czasie 6-miesięcznego okresu terapii (p <0,001). Taką odpowiedź po 6 tygodniach leczenia uzyskano u pięćdziesięciu czterech procent pacjentów leczonych eltrombopagiem oraz u 13% pacjentów otrzymujących placebo. Podobna odpowiedź w zakresie liczby płytek krwi utrzymywała się przez cały okres badania, a odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie na końcu 6-miesięcznego okresu leczenia wyniósł odpowiednio u 52% i 16%.

Tabela 3 Drugorzędowe wyniki skuteczności z badania RAISE

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe		
Sumaryczna liczba tygodni w których liczba płytek krwi była ≥50 000-400 000/µl, średnia (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacjenci, u których liczba płytek krwi w ≥75% oznaczeń mieściła się w zakresie docelowym (50 000 do 400 000/µl) n (%)	51 (38)	4 (7)
Wartość *p* [a]	<0,001	
Liczba pacjentów, u których wystąpiło krwawienie (stopnie WHO 1-4) w dowolnym momencie w czasie 6 miesięcy, n (%)	106 (79)	56 (93)
Wartość *p* [a]	0,012	
Liczba pacjentów, u których wystąpiło krwawienie (stopnie WHO 2-4) w dowolnym momencie w czasie 6 miesięcy, n (%)	44 (33)	32 (53)
Wartość *p* [a]	0,002	
Liczba pacjentów wymagających doraźnego leczenia ratunkowego, n (%)	24 (18)	25 (40)
Wartość *p* [a]	0,001	
Liczba pacjentów przyjmujących leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w momencie rozpoczęcia badania (n)	63	31
Liczba pacjentów, u których próbowano zmniejszyć/przerwać terapię otrzymywaną w momencie rozpoczęcia badania, n (%)[b]	37 (59)	10 (32)
Wartość *p*[a]	0,016	

[a] Model regresji logistycznej skorygowany dla zmiennych stratyfikacji randomizacji

[b] U 21 z 63 (33%) pacjentów leczonych eltrombopagiem, otrzymujących w momencie rozpoczęcia badania inne leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, udało się całkowicie odstawić wszystkie inne produkty lecznicze stosowane w pierwotnej

małopłytkowości immunologicznej.

W momencie rozpoczęcia badania ponad 70% pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w każdej grupie leczniczej zgłaszało jakiekolwiek krwawienie (stopnie WHO 1-4), a ponad 20% pacjentów zgłaszało znamienne klinicznie krwawienie (stopnie WHO 2-4). Odsetek pacjentów leczonych eltrombopagiem, u których wystąpiło jakiekolwiek krwawienie (stopnie 1-4) oraz krwawienie znamienne klinicznie (stopnie 2-4) zmniejszył się o około 50% od dnia 15. do końca 6-miesięcznego okresu leczenia.

Badanie TRA100773B:
Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których uzyskano odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako zwiększenie liczby płytek krwi od wartości początkowej <30 000/µl do wartości ≥50 000/µl w dniu 43.; pacjentów, których wycofano z badania z powodu osiągnięcia liczby płytek krwi >200 000/µl uznano za odpowiadających na leczenie; pacjentów, których wycofano z badania z jakiegokolwiek innego powodu uznano za nieodpowiadających na leczenie, niezależnie od liczby płytek krwi. W sumie 114 pacjentów z wcześniej leczoną pierwotną małopłytkowością immunologiczną randomizowano w stosunku 2:1 do grup eltrombopagu (n=76) i placebo (n=38).

Tabela 4 Wyniki skuteczności z badania TRA100773B

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
Najważniejsze pierwszorzędowe punkty końcowe		
Poddani analizie skuteczności, n	73	37
Pacjenci z liczbą płytek krwi ≥50 000/µl po maksymalnie 42 dniach dawkowania (w porównaniu z wartością początkową <30 000/µl), n (%)	43 (59)	6 (16)
Wartość p[a]	<0,001	
Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe		
Pacjenci z oceną krwawienia w dniu 43., n	51	30
Krwawienie (stopień WHO 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
Wartość p[a]	0,029	

[a]Model regresji logistycznej skorygowany dla zmiennych stratyfikacji randomizacji

W badaniach RAISE i TRA100773B odpowiedź na eltrombopag w porównaniu z placebo była podobna, niezależnie od stosowania innego leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, statusu splenektomii i początkowej liczby płytek krwi (≤15 000/µl, >15 000/µl) w momencie randomizacji.

W badaniach RAISE i TRA100773B w podgrupie pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z początkową liczbą płytek krwi ≤15 000/µl mediana liczby płytek krwi nie osiągnęła poziomu docelowego (>50 000/µl), mimo że w obydwu badaniach u 43% spośród tych pacjentów, u których stosowano eltrombopag, uzyskano odpowiedź po 6 tygodniach leczenia. Ponadto w badaniu RAISE u 42% pacjentów z początkową liczbą płytek krwi ≤15 000/µl leczonych eltrombopagiem uzyskano odpowiedź na końcu 6-miesięcznego okresu leczenia. 42% do 60% pacjentów leczonych eltrombopagiem otrzymywało dawkę 75 mg od dnia 29. do końca leczenia.

Otwarte badania bez grupy kontrolnej
REPEAT (TRA108057):
W tym otwartym badaniu z zastosowaniem powtarzanych cykli leczenia (3 cykle 6-tygodniowe leczenia, po których następowały 4 tygodnie bez leczenia) wykazano, że epizodyczne zastosowanie wielu cykli leczenia eltrombopagiem nie powoduje utraty odpowiedzi.

EXTEND (TRA105325):
Eltrombopag podawano 302 pacjentom z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w ramach tego otwartego badania przedłużonego. W badaniu tym 218 pacjentów zakończyło roczne leczenie,

180 pacjentów zakończyło 2-letnie leczenie, 107 pacjentów zakończyło 3-letnie leczenie, 75 pacjentów zakończyło 4-letnie leczenie, 34 pacjentów 5-letnie leczenie i 18 pacjentów zakończyło 6-letnie leczenie. Mediana liczby płytek krwi przed podaniem eltrombopagu wynosiła 19 000/µl. Mediana liczby płytek krwi po 1, 2, 3, 4, 5, 6 i 7 latach badania wyniosła odpowiednio 85 000/µl, 85 000/µl, 105 000/µl, 64 000/µl, 75 000/µl, 119 000/µl i 76 000/µl.

TAPER (CETB115J2411):
Było to badanie II fazy z jedną grupą badaną, do którego włączono pacjentów z ITP leczonych eltrombopagiem po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu kortykosteroidami, niezależnie od czasu, jaki upłynął od rozpoznania choroby. Do badania włączono łącznie 105 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie eltrombopagiem w dawce 50 mg podawanej raz na dobę (25 mg raz na dobę u pacjentów pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego). Dawkę eltrombopagu dostosowywano w okresie leczenia w oparciu o liczbę płytek krwi u danego pacjenta, mając na celu osiągnięcie liczby płytek krwi ≥100 000/µl.

Spośród 105 pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę eltrombopagu 69 pacjentów (65,7%) ukończyło leczenie, a 36 pacjentów (34,3%) zakończyło leczenie przedwcześnie.

Analiza utrzymywania się odpowiedzi w okresie bez leczenia
Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z utrzymywaniem się odpowiedzi w okresie bez leczenia do miesiąca 12. Pacjenci, którzy uzyskali liczbę płytek krwi ≥100 000/µl i przez 2 miesiące utrzymali liczbę płytek krwi oscylującą wokół wartości 100 000/µl (brak wyników poniżej 70 000/µl) kwalifikowali się do stopniowego zmniejszania dawki eltrombopagu i zakończenia leczenia. Aby uznać, że pacjent osiągnął odpowiedź utrzymującą się w okresie bez leczenia, pacjent musiał utrzymać liczbę płytek krwi na poziomie ≥30 000/µl przy braku zdarzeń krwawienia lub stosowania terapii ratunkowej, zarówno w okresie stopniowego zmniejszania dawki, jak i po zakończeniu leczenia aż do miesiąca 12.

Czas trwania okresu zmniejszania dawki był dobierany indywidualnie w zależności od dawki początkowej i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Zgodnie ze schematem zmniejszania dawki zalecano redukcję dawki o 25 mg co 2 tygodnie, jeśli liczba płytek krwi była stabilna. Po zmniejszeniu dawki dobowej do 25 mg przez 2 tygodnie, dawkę 25 mg podawano następnie tylko co drugi dzień przez 2 tygodnie aż do zakończenia leczenia. U pacjentów pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego dawkę zmniejszano wolniej, o 12,5 mg co drugi tydzień. Jeśli wystąpił nawrót choroby (definiowany jako liczba płytek krwi <30 000/µl), pacjentom proponowano nową kurację eltrombopagiem z zastosowaniem odpowiedniej dawki początkowej.

Osiemdziesięciu dziewięciu pacjentów (84,8%) uzyskało odpowiedź całkowitą (liczba płytek krwi ≥100 000/µl) (Etap 1, Tabela 6), a 65 pacjentów (61,9%) utrzymało odpowiedź całkowitą przez co najmniej 2 miesiące przy braku wyniku liczby płytek krwi poniżej 70 000/µl (Etap 2, Tabela 6). Czterdziestu czterech pacjentów (41,9%) było w stanie stopniowo zmniejszać dawkę eltrombopagu aż do całkowitego zakończenia leczenia utrzymując liczbę płytek krwi na poziomie ≥30 000/µl przy braku zdarzeń krwawienia lub stosowania terapii ratunkowej (Etap 3, Tabela 6).
Badanie osiągnęło cel główny wykazując, że eltrombopag był w stanie wywołać odpowiedź utrzymującą się w okresie bez leczenia, przy braku zdarzeń krwawienia lub stosowania terapii ratunkowej do 12 miesięcy u 32 ze 105 pacjentów włączonych do badania (30,5%; p<0,0001; 95% CI: 21,9; 40,2) (Etap 4, Tabela 6). Po 24 miesiącach u 20 ze 105 pacjentów włączonych do badania (19,0%; 95% CI: 12,0; 27,9) odpowiedź na leczenie utrzymywała się w okresie bez leczenia przy braku zdarzeń krwawienia lub stosowania terapii ratunkowej (Etap 5, Tabela 6).

Mediana czasu trwania odpowiedzi utrzymującej się po zakończeniu leczenia do miesiąca 12. wyniosła 33,3 tygodnia (min.-maks: 4-51), a mediana czasu trwania odpowiedzi utrzymującej się po zakończeniu leczenia do miesiąca 24. wyniosła 88,6 tygodnia (min.-maks.: 57-107).
Po stopniowym zmniejszeniu dawki i zakończeniu leczenia eltrombopagiem u 12 pacjentów doszło do utraty odpowiedzi na leczenie, 8 z nich wznowiło leczenie eltrombopagiem, a u 7 wystąpiła odpowiedź w postaci regeneracji.

Podczas 2-letniego okresu obserwacji, u 6 ze 105 pacjentów (5,7%) wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, przy czym u 3 pacjentów (2,9%) wystąpiła zakrzepica żył głębokich, u 1 pacjenta (1,0%) – zakrzepica żył powierzchownych, u 1 pacjenta (1,0%) wystąpiła zakrzepica zatoki jamistej, U 1 pacjenta (1,0%) – incydent naczyniowo-mózgowy i u 1 pacjenta (1,0%) – zatorowość płucna. U 4 spośród 6 pacjentów wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, które zgłaszano w stopniu nasilenia 3. lub wyższym, a u 4 pacjentów wystąpiło zdarzenie zakrzepowo-zatorowe, które zgłoszono jako ciężkie. Nie zgłoszono żadnych przypadków śmiertelnych.

U 20 ze 105 pacjentów (19,0%) wystąpiły zdarzenia krwotoku o nasileniu łagodnym do ciężkiego, które miały miejsce podczas leczenia przed rozpoczęciem stopniowego zmniejszania dawki. Podczas zmniejszania dawki u 5 z 65 pacjentów (7,7%), którzy rozpoczęli zmniejszanie dawki wystąpiły zdarzenia krwotoku o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia krwotoku w okresie stopniowego zmniejszania dawki. U 2 z 44 pacjentów (4,5%), którzy stopniowo zmniejszyli dawkę, a następnie zakończyli leczenie eltrombopagiem wystąpiły zdarzenia krwotoku o nasileniu łagodnym do umiarkowanego w okresie od zakończenia leczenia do miesiąca 12. W tym czasie nie doszło do ciężkich zdarzeń krwotoku. U żadnego z pacjentów, którzy zakończyli leczenie eltrombopagiem i rozpoczęli drugi rok obserwacji nie wystąpiło zdarzenie krwotoku w drugim roku. W 2-letnim okresie obserwacji zgłoszono dwa zdarzenia śmiertelnego krwotoku wewnątrzczaszkowego. Oba zdarzenia wystąpiły podczas stosowania leczenia, nie w kontekście zmniejszania dawki. Zdarzenia te nie zostały uznane za mające związek z badanym leczeniem.

Ogólna analiza bezpieczeństwa stosowania jest spójna z wcześniej zgłaszanymi danymi, a ocena stosunku korzyści do ryzyka nie zmieniała się w odniesieniu do stosowania eltrombopagu u pacjentów z ITP.

Tabela 5 Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie utrzymująca się w okresie bez leczenia w miesiącu 12. i w miesiącu 24. (pełna analizowana grupa) w badaniu TAPER

	Wszyscy pacjenci N=105		Testowanie hipotez	
	n (%)	95% CI	Wartość p	Odrzucenie H0
Etap 1: Pacjenci, którzy osiągnęli liczbę płytek krwi ≥100 000/µl przynajmniej jeden raz	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Etap 2: Pacjenci, którzy utrzymali stabilną liczbę płytek krwi przez 2 miesiące po osiągnięciu wartości 100 000/µl (brak wyników <70 000/µl)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
Etap 3: Pacjenci, u których można było stopniowo zmniejszyć dawkę eltrombopagu aż do zakończenia leczenia, utrzymując liczbę płytek krwi ≥30 000/µl przy braku krwawienia lub zastosowania jakiejkolwiek terapii ratunkowej	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
Etap 4: Pacjenci, którzy utrzymali odpowiedź na leczenie w okresie bez leczenia aż do miesiąca 12., z utrzymaniem liczby płytek krwi ≥30 000/µl i brakiem krwawienia lub brakiem stosowania jakiejkolwiek terapii ratunkowej	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	<0,0001*	Tak
Etap 5: Pacjenci którzy utrzymali odpowiedź na leczenie w okresie bez leczenia, od miesiąca 12. do miesiąca 24., z utrzymaniem liczby płytek krwi na poziomie ≥30 000/µl i brakiem krwawienia lub brakiem stosowania jakiejkolwiek terapii ratunkowej	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N: Całkowita liczba pacjentów w grupie terapeutycznej. Jest to mianownik przy obliczaniu odsetka (%). n: Liczba pacjentów w odpowiedniej kategorii.
95% CI dla rozkładu częstości obliczono dokładną metodą Cloppera-Pearsona. Test Cloppera-Pearsona zastosowano do zbadania, czy odsetek pacjentów z odpowiedzią wyniósł >15%. Podano przedziały CI i wartości p.
* Wskazuje istotność statystyczną (test jednostronny) przy poziomie 0,05.

Wyniki analizy odpowiedzi na leczenie z uwzględnieniem czasu od rozpoznania ITP
Przeprowadzono analizę *ad hoc*, którą objęto n=105 pacjentów z uwzględnieniem czasu od

rozpoznania ITP, w celu oceny odpowiedzi na eltrombopag w czterech różnych kategoriach wyodrębnionych ze względu na czas od rozpoznania ITP (nowo rozpoznana ITP trwająca 12 miesięcy). U 49% pacjentów (n=51) rozpoznano ITP trwającą 12 miesięcy.

Do czasu zakończenia zbierania danych do analizy (22 października 2021 r.) mediana (Q1-Q3) czasu trwania ekspozycji pacjentów na eltrombopag wyniosła 6,2 miesiąca (2,3-12,0 miesiąca). Mediana (Q1-Q3) liczby płytek krwi w punkcie początkowym wyniosła 16 000/µl (7 800-28 000/µl).

Odpowiedź ze strony płytek krwi, definiowaną jako liczbę płytek krwi ≥50 000/µl występującą co najmniej jeden raz do tygodnia 9. bez zastosowania terapii ratunkowej osiągnięto u 84% (95% CI: 71% do 93%) pacjentów z nowo rozpoznaną ITP, u 91% (95% CI: 70% do 99%) i 94% (95% CI: 73% do 100%) pacjentów z przetrwałą ITP (tj. czas od rozpoznania ITP odpowiednio od 3 do <6 miesięcy i od 6 do ≤ 12 miesięcy) oraz u 87% (95% CI: 60% do 98%) u pacjentów z przewlekłą ITP.

Odsetek odpowiedzi całkowitej, definiowanej jako liczba płytek krwi ≥100 000/µl występująca przynajmniej jeden raz do tygodnia 9. bez stosowania terapii ratunkowej wyniósł 75% (95% CI: 60% do 86%) u pacjentów z nowo rozpoznaną ITP, 76% (95% CI: 53% do 92%) i 72% (95% CI: 47% do 90%) u pacjentów z przetrwałą ITP (rozpoznanie ITP odpowiednio od 3 do <6 miesięcy i od 6 do ≤12 miesięcy) oraz u 87% (95% CI: 60% do 98%) u pacjentów z przewlekłą ITP.

Odsetek trwałej odpowiedzi, definiowanej jako liczba płytek krwi ≥50 000/µl występująca w przynajmniej 6 z 8 kolejnych oznaczeń bez stosowania terapii ratunkowej w ciągu pierwszych 6 miesięcy udziału w badaniu wyniósł 71% (95% CI: 56% do 83%) u pacjentów z nowo rozpoznaną ITP, 81% (95% CI: 58% do 95%) i 72% (95% CI: 47% do 90,3%) u pacjentów z przetrwałą ITP (rozpoznanie ITP odpowiednio od 3 do <6 miesięcy i od 6 do ≤12 miesięcy) oraz u 80% (95% CI: 52% do 96%) u pacjentów z przewlekłą ITP.

Gdy oceny dokonywano w oparciu o skalę krwawienia WHO, odsetek pacjentów z nowo rozpoznaną ITP i przetrwałą ITP bez krwawienia w tygodniu 4. wahał się od 88% do 95% w porównaniu z 37% do 57% w punkcie początkowym. W przypadku pacjentów z przewlekłą ITP odsetek ten wyniósł 93% w porównaniu z 73% w punkcie początkowym.

Bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu było spójne we wszystkich kategoriach ITP i zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa eltrombopagu.

Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących eltrombopag do innych opcji leczenia (np. splenektomii). Należy wziąć pod uwagę wyniki długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu przed rozpoczęciem terapii.

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 17 lat)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność eltrombopagu u dzieci i młodzieży analizowano w dwóch badaniach.

TRA115450 (PETIT2):
Pierwszorzędowym punktem końcowym była trwała odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów otrzymujących eltrombopag, w porównaniu z placebo, u których liczba płytek krwi ≥50 000/µl utrzymywała się przez co najmniej 6 z 8 tygodni (przy braku leczenia doraźnego), pomiędzy 5. a 12. tygodniem w podwójnie zaślepionym, randomizowanym okresie badania. Pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną zdiagnozowaną przed co najmniej 1 rokiem stwierdzono oporność lub nawrót choroby po wcześniejszym zastosowaniu przynajmniej jednej terapii przeciwko pierwotnej małopłytkowości immunologicznej lub brak możliwości kontynuowania innych sposobów leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej z przyczyn medycznych, a liczba płytek krwi wynosiła <30 000/µl. Dziewięćdziesięciu dwóch pacjentów zostało losowo przydzielonych (w stosunku 2:1) do grup leczenia otrzymujących eltrombopag (n=63) lub placebo (n=29), ze stratyfikacją według trzech przedziałów wiekowych. Możliwe było dostosowanie dawki eltrombopagu w zależności od liczby płytek krwi u danego pacjenta.
Podsumowując, pierwszorzędowy punkt końcowy został osiągnięty przez istotnie większy odsetek

pacjentów otrzymujących eltrombopag (40%) niż pacjentów otrzymujących placebo (3%) (iloraz szans: 18,0 [95% CI: 2,3; 140,9] p <0,001) i odsetek ten był podobny we wszystkich trzech grupach wiekowych (Tabela 7).

Tabela 6 Wskaźniki trwałej odpowiedzi ze strony płytek krwi w poszczególnych przedziałach wiekowych u dzieci i młodzieży z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną

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

Statystycznie mniej pacjentów przyjmujących eltrombopag wymagało leczenia doraźnego w randomizowanym okresie badania w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (19% [12/63] w porównaniu z 24% [7/29], p=0,032).

Przed rozpoczęciem leczenia 71% pacjentów z grupy eltrombopagu i 69% pacjentów z grupy placebo zgłaszało wszelkie krwawienia (stopnia 1-4 wg WHO). W tygodniu 12. odsetek pacjentów z grupy eltrombopagu zgłaszających dowolne krwawienia zmniejszył się o połowę względem wartości wyjściowych (36%). Dla porównania, w tygodniu 12. w grupie placebo krwawienia były zgłaszane przez 55% pacjentów.

Protokół badania dozwalał, by pacjenci mogli zmniejszyć dawkę lub odstawić wcześniej stosowane leki przeciw pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wyłącznie podczas otwartej fazy badania i 53% (8/15) pacjentów było w stanie zmniejszyć dawkę (n=1) lub zakończyć (n=7) leczenie wcześniej stosowanymi lekami przeciw pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, głównie kortykosteroidami, bez konieczności stosowania leków doraźnych.

TRA108062 (PETIT):
Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali liczbę płytek krwi ≥50 000/µl przynajmniej raz pomiędzy tygodniem 1. a 6. okresu randomizowanego. U pacjentów rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej postawiono co najmniej 6 miesięcy wcześniej i stwierdzono oporność lub nawrót choroby po wcześniejszym zastosowaniu przynajmniej jednej terapii przeciwko pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, a liczba płytek krwi wynosiła <30 000/µl (n=67). W randomizowanym okresie badania pacjentów przydzielono do trzech grup wiekowych (w stosunku 2:1) otrzymujących eltrombopag (n=45) lub placebo (n=22). Możliwe było dostosowanie dawki eltrombopagu w zależności od liczby płytek krwi u danego pacjenta.

Podsumowując, pierwszorzędowy punkt końcowy został osiągnięty przez istotnie większy odsetek pacjentów otrzymujących eltrombopag (62%) niż pacjentów otrzymujących placebo (32%) (iloraz szans: 4,3 [95% CI: 1,4; 13,3] p=0,011).

Trwałą odpowiedź zaobserwowano u 50% ze wstępnej odpowiedzi podczas 20 z 24 tygodni w badaniu PETIT 2 i 15 z 24 tygodni w badaniu PETIT.

Badania małopłytkowości związanej z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Skuteczność i bezpieczeństwo eltrombopagu w leczeniu małopłytkowości u pacjentów zakażonych wirusem WZW C oceniano w dwóch randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej

próby badaniach kontrolowanych za pomocą placebo. W badaniu ENABLE 1 w leczeniu przeciwwirusowym stosowano peginterferon alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną, a w badaniu ENABLE 2 stosowano peginterferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci nie otrzymywali leków przeciwwirusowych o działaniu bezpośrednim. Do obu badań kwalifikowano pacjentów z liczbą płytek krwi <75 000/µl, ze stratyfikacją według liczby płytek krwi (<50 000/µl albo od ≥50 000/µl do <75 000/µl), stężenia RNA wirusa WZW C podczas oceny przesiewowej (<800 000 IU/ml albo ≥800 000 IU/ml) oraz genotypu wirusa WZW C (genotyp 2/3 albo genotyp 1/4/6).

Wyjściowa charakterystyka choroby były podobna w obu badaniach i odpowiadała populacji pacjentów zakażonych wirusem WZW C z wyrównaną marskością wątroby. U większości pacjentów występował genotyp 1 wirusa WZW C (64%) oraz włóknienie mostkowe lub marskość. Trzydzieści jeden procent pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie zakażenia wirusem WZW C – głównie z zastosowaniem pegylowanego interferonu w skojarzeniu z rybawiryną. Mediana wyjściowej liczby płytek krwi wynosiła 59 500/µl w obu grupach leczenia: liczba płytek krwi pozostawała w zakresie <20 000/µl, <50 000/µl oraz ≥50 000/µl u odpowiednio 0,8%, 28% i 72% rekrutowanych pacjentów.

Badania składały się z dwóch faz – fazy przed rozpoczęciem leczenia przeciwwirusowego oraz fazy leczenia przeciwwirusowego. W fazie przed rozpoczęciem leczenia przeciwwirusowego pacjenci otrzymywali eltrombopag w ramach leczenia prowadzonego metodą otwartej próby w celu zwiększenia liczby płytek krwi do poziomu ≥90 000/µl w badaniu ENABLE 1 oraz ≥100 000/µl w badaniu ENABLE 2. Mediana czasu do osiągnięcia docelowej liczby płytek krwi ≥90 000/µl (w badaniu ENABLE 1) lub ≥100 000/µl (w badaniu ENABLE 2) wynosiła 2 tygodnie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności w obu badaniach była trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), zdefiniowana jako odsetek pacjentów z niewykrywalnym stężeniem RNA wirusa WZW C 24 tygodnie po zakończeniu zaplanowanego okresu leczenia.

W obu badaniach dotyczących zakażenia wirusem WZW C, SVR osiągnięto u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych eltrombopagiem (n=201, 21%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (n=65, 13%) (patrz tabela 8). Poprawa dotycząca odsetka pacjentów, u których osiągnięto SVR, była spójna we wszystkich podgrupach w warstwach randomizacyjnych (wyjściowej liczby płytek krwi (50 000), poziomu wiremii (<800 000 IU/ml albo ≥800 000 IU/ml) oraz genotypu (2/3 albo 1/4/6)).

Tabela 7 Odpowiedź wirusologiczna u pacjentów zakażonych wirusem WZW C w badaniach ENABLE 1 i ENABLE 2

	Połączone dane		**ENABLE 1[a]**		**ENABLE 2[a]**	
Pacjenci osiągający docelową liczbę płytek krwi i rozpoczynający leczenie przeciwwirusowe [c]	1 439/1 520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	**Placebo**	**Eltrombopag**	**Placebo**	**Eltrombopag**	**Placebo**
Łączna liczba pacjentów rozpoczynających fazę leczenia przeciwwirusowego	**n=956**	**n=485**	**n=450**	**n=232**	**n=506**	**n=253**
	% pacjentów osiągających odpowiedź wirusologiczną					
SVR ogółem [d]	21	13	23	14	19	13
Genotyp WZW C RNA						
Genotyp 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotyp 1/4/6[e]	15	8	18	10	13	7
Poziom albumin[f]						
≤35 g/l	11	8				

>35 g/l	25	16
Wynik w skali MELD[f]		
≤10	18	10
>10	23	17

a Eltrombopag podawany w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a (180 µg raz w tygodniu przez 48 tygodni u pacjentów z genotypem 1/4/6 lub przez 24 tygodnie u pacjentów z genotypem 2/3) i z rybawiryną (800 do 1200 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych, doustnie).

b Eltrombopag podawany w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg raz w tygodniu przez 48 tygodni u pacjentów z genotypem 1/4/6 lub przez 24 tygodnie u pacjentów z genotypem 2/3) i z rybawiryną (800 do 1400 mg, doustnie, w 2 dawkach podzielonych).

c Docelowa liczba płytek wynosiła ≥90 000/µl w badaniu ENABLE 1 oraz 100 000/µl w badaniu ENABLE 2. W badaniu ENABLE 1 do fazy leczenia przeciwwirusowego zrandomizowano 682 pacjentów, jednak 2 pacjentów wycofało zgodę przed rozpoczęciem leczenia przeciwwirusowego.

d Wartość p <0,05 dla eltrombopagu w porównaniu z placebo.

e Genotyp 1 występował u 64% pacjentów uczestniczących w badaniach ENABLE 1 i ENABLE 2.

f Analizy *post-hoc*

Inne dodatkowe wyniki badań obejmowały: odsetek pacjentów przerywających przedterminowo leczenie przeciwwirusowe był istotnie mniejszy w grupie eltrombopagu w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 45% i 60%, p=≤0,0001). Odsetek pacjentów, którzy nie wymagali żadnej redukcji dawek leków przeciwwirusowych był większy w grupie eltrombopagu w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 45% i 27%). Leczenie eltrombopagiem opóźniało i zmniejszało liczbę redukcji dawek peginterferonu.

<u>*Ciężka niedokrwistość aplastyczna*</u>
Eltrombopag był badany w jednoośrodkowym, jednoramiennym, otwartym badaniu z udziałem 43 pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną i oporną małopłytkowością, po co najmniej jednej wcześniejszej terapii immunosupresyjnej (IST), u których liczba płytek krwi wynosiła ≤30 000/µl.

U większości pacjentów, 33 (77%), stwierdzono „oporność pierwotną", definiowaną jako brak uzyskania wcześniejszej odpowiedniej odpowiedzi na IST w żadnej z linii komórek. Pozostałych 10 pacjentów miało niewystarczającą odpowiedź płytek krwi na wcześniejsze terapie. Wszystkie wspomniane 10 osób otrzymało wcześniej przynajmniej 2 schematy leczenia IST, a 50% z nich otrzymało wcześniej przynajmniej 3 schematy leczenia IST. Pacjenci z rozpoznaniem niedokrwistości Fanconiego, zakażeniem nieodpowiadającym na właściwe leczenie, wielkością klonów typową dla napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH clones – *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones*) ocenianą na neutrofilach ≥50% byli wykluczeni z udziału w badaniu.

Wyjściowo mediana liczby płytek krwi wynosiła 20 000/µl, stężenie hemoglobiny 8,4 g/dl, liczba ANC 0,58 x 10^9/l, a bezwzględna liczba retykulocytów 24,3 x 10^9/l. Osiemdziesiąt sześć procent pacjentów było zależnych od transfuzji krwinek czerwonych, a 91% pacjentów wymagało transfuzji płytek krwi. Większość pacjentów (84%) otrzymała wcześniej przynajmniej 2 terapie immunosupresyjne. U trzech pacjentów stwierdzono nieprawidłowości cytogenetyczne przed rozpoczęciem badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź hematologiczna oceniana po 12 tygodniach leczenia eltrombopagiem. Odpowiedź hematologiczną definiowano jako spełnianie co najmniej jednego z następujących kryteriów: 1) wzrost liczby płytek krwi do 20 000/µl powyżej wartości początkowych lub stabilne wartości liczby płytek krwi przy braku konieczności transfuzji przez minimum 8 tygodni; 2) wzrost stężenia hemoglobiny o >1,5 g/dl lub zmniejszenie o ≥4 jednostki w ilości przetaczanych preparatów czerwonokrwinkowych przez 8 kolejnych tygodni; 3) wzrost bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) o 100% lub wzrost ANC >0,5 x 10^9/l.

Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej wyniósł 40% (17/43 pacjentów; przedział ufności 95% 25, 56), z czego w większości przypadków była to odpowiedź jednoliniowa (13/17, 76%), podczas gdy w tygodniu 12. obserwowano 3 przypadki dwuliniowej oraz 1 przypadek trójliniowej

odpowiedzi. Eltrombopag odstawiano po 16 tygodniach, jeśli nie obserwowano odpowiedzi hematologicznej na leczenie lub uniezależnienia się od tranfuzji. Pacjenci, u których obserwowano odpowiedź na leczenie, kontynuowali terapię w fazie roszerzonej badania. Do fazy rozszerzonej przeszło w sumie 14 pacjentów. Dziewięcioro z nich osiągnęło odpowiedź wieloliniową na leczenie, 4 z tych 9 jeszcze kontynuuje leczenie, a u 5 stopniowo zakończono terapię eltrombopagiem przy utrzymaniu u nich odpowiedzi na leczenie (mediana czasu obserwcji: 20,6 miesiąca, zakres: 5,7 do 22,5 miesiąca). Pozostałych 5 pacjentów zakończyło leczenie, w tym trzech z powodu nawrotu choroby stwierdzonego podczas wizyty w 3. miesiącu fazy rozszerzonej.

Podczas terapii eltrombopagiem u 59% (23/39) pacjentów stwierdzono brak konieczności przetaczania płytek krwi (28 dni bez transfuzji), zaś u 27% (10/37) zaobserwowano brak konieczności przetaczania czerwonych krwinek (56 dni bez transfuzji). Najdłuższy okres bez transfuzji płytek krwi u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie wynosił 27 dni (mediana). Najdłuższy okres bez transfuzji płytek krwi u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wynosił 287 dni (mediana). Najdłuższy okres bez transfuzji czerwonych krwinek u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie wynosił 29 dni (mediana). Najdłuższy okres bez transfuzji czerwonych krwinek u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wynosił 266 dni (mediana).

Ponad 50% pacjentów z odpowiedzią, którzy przed rozpoczęciem badania byli zależni od transfuzji, osiągnęło >80% redukcję zapotrzebowania na transfuzje zarówno płytek krwi, jak i krwinek czerwonych, w porównaniu ze stanem początkowym.
Wstępne wyniki toczącego się jeszcze pomocniczego, otwartego, jednoramiennego badania II fazy, bez randomizacji (Badanie ELT116826), przeprowadzonego w grupie pacjentów z oporną ciężką niedokrwistością aplastyczną, były zbieżne z wynikami wcześniejszych badań. Dane ograniczają się do 21 spośród planowanych 60 pacjentów, przy czym w 6. miesiącu odpowiedź hematologiczną na leczenie obserwowano u 52% pacjentów. Odpowiedź wieloliniową obserwowano u 45% pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka

W populacyjnej analizie farmakokinetyki zebrano dane dotyczące rozkładu stężenia eltrombopagu w osoczu w czasie, uzyskane od 88 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w ramach badań TRA100773A i TRA100773B i uzyskane od 111 zdrowych osób dorosłych. Szacunkowe wartości $AUC_{(0-\tau)}$ i C_{max} eltrombopagu w osoczu u pacjentów pierwotną małopłytkowością immunologiczną przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 8 Średnia geometryczna (przedział ufności 95%) parametrów farmakokinetycznych eltrombopagu w osoczu w stanie stacjonarnym u dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Dawka eltrombopagu, raz na dobę	N	$AUC_{(0-\tau)}$[a], µg.h/ml	C_{max}[a] , µg/ml
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18, 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73, 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0, 14,5)

a - $AUC_{(0-\tau)}$ i C_{max} w oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyki *post-hoc.*

Dane na temat stężenia eltrombopagu w osoczu w czasie zgromadzone w grupie 590 pacjentów zakażonych wirusem WZW C zakwalifikowanych do badań fazy III TPL103922/ENABLE 1 oraz TPL108390/ENABLE 2 połączono z danymi dotyczącymi pacjentów zakażonych wirusem WZW C zakwalifikowanych do badania fazy II TPL102357 oraz u zdrowych osób dorosłych w populacyjnej analizie PK. Szacunkowe wartości C_{max} i $AUC_{(0-\tau)}$ dla eltrombopagu w osoczu u pacjentów zakażonych wirusem WZW C zakwalifikowanych do badań fazy III przedstawiono w tabeli 10 dla każdej z ocenianych dawek.

Tabela 9 Średnia geometryczna (95% CI) parametrów farmakokinetycznych eltrombopagu

w osoczu w stanie stacjonarnym u pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C

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

Dane są przedstawione jako średnia geometryczna (95% CI).
Wartości $AUC_{(0-\tau)}$ i Cmax oparte na oszacowaniach *post-hoc* farmakokinetyki populacyjnej przy najwyższej dawce w danych dotyczących poszczególnych pacjentów.

Wchłanianie i dostępność biologiczna

Maksymalne stężenie eltrombopagu wchłanianego po podaniu doustnym występuje po 2–6 godzinach. Podawanie eltrombopagu jednocześnie ze środkami zobojętniającymi kwas żołądkowy i innymi produktami zawierającymi wielowartościowe kationy, takimi jak nabiał i suplementy mineralne, znacznie zmniejsza ekspozycję na eltrombopag (patrz punkt 4.2). W badaniu względnej dostępności biologicznej u dorosłych, podanie eltrombopagu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej skutkowało zwiększeniem pola $AUC_{(0-\infty)}$ w osoczu o 22% w porównaniu z lekiem w postaci tabletek powlekanych. Biodostępność bezwzględna eltrombopagu po podaniu doustnym u ludzi nie została ustalona. W oparciu o wydalanie z moczem oraz metabolity eliminowane w kale ustalono, że wchłanianie substancji występującej w leku wynosi, po podaniu doustnym pojedynczej dawki 75 mg eltrombopagu w postaci roztworu, co najmniej 52%.

Dystrybucja

Eltrombopag silnie wiąże się z ludzkimi białkami osocza (>99,9%), przede wszystkim z albuminą. Eltrombopag jest substratem dla BCRP, ale nie jest substratem dla glikoproteiny P ani OATP1B1.

Metabolizm

Eltrombopag jest głównie metabolizowany na drodze rozszczepienia, utlenienia i sprzężenia z kwasem glukuronowym, glutationem lub cysteiną. W badaniu radioizotopowym u ludzi eltrombopag stanowił około 64% $AUC_{0-\infty}$ radioizotopu węgla w osoczu. Wykryto również mniej istotne metabolity wynikające z glukuronidacji i utleniania. Badania *in vitro* sugerują, że CYP1A2 i CYP2C8 odpowiedzialne są za metabolizm oksydacyjny eltrombopagu. Transferaza urydynowo-difosfoglukuronianowa UGT1A1 i UGT1A3 odpowiedzialna jest za glukuronidację, podczas gdy bakterie obecne w dolnym odcinku przewodu pokarmowego odpowiedzialne są prawdopodobnie za drogę metaboliczną prowadzącą przez rozszczepienie cząsteczki.

Eliminacja

Wchłonięty eltrombopag jest intensywnie metabolizowany. Główna droga wydalania eltrombopagu to kał (59%), zaś w moczu znajdowane jest 31% dawki w postaci metabolitów. Niezmienionej substancji (eltrombopag) nie wykrywa się w moczu. Niezmieniony eltrombopag wydalany z kałem stanowi około 20% dawki. Okres półtrwania eltrombopagu w osoczu wynosi około 21-32 godzin.

Interakcje farmakokinetyczne

Jak wynika z badania radioizotopowego z eltrombopagiem przeprowadzonego u ludzi, glukuronidacja

odgrywa niewielką rolę w metabolizmie eltrombopagu. W badaniach ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazano, że enzymami odpowiedzialnymi za glukuronidację eltrombopagu są UGT1A1 i UGT1A3. Eltrombopag był inhibitorem wielu enzymów UGT *in vitro*. Wystąpienie klinicznie znamiennych lekowych interakcji z udziałem glukuronidacji jest mało prawdopodobne, ponieważ znaczenie poszczególnych enzymów UGT w glukuronidacji eltrombopagu jest niewielkie. Około 21% dawki eltrombopagu może ulegać metabolizmowi oksydacyjnemu. W badaniach ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazano, że CYP1A2 i CYP2C8 są enzymami odpowiedzialnymi za utlenianie eltrombopagu. Na podstawie danych uzyskanych *in vitr*o i *in vivo* nie stwierdzono indukcji ani hamowania enzymów CYP (patrz punkt 4.5).

Badania *in vitro* wykazują, że eltrombopag jest inhibitorem transportera OATP1B1 oraz inhibitorem transportera BCRP. W badaniu klinicznym interakcji eltrombopag zwiększał ekspozycję na rozuwastatynę, będącą substratem OATP1B1 i BCRP (patrz punkt 4.5). W badaniach klinicznych eltrombopagu zalecano zmniejszenie dawki statyn o 50%.

Eltrombopag chelatuje wielowartościowe kationy, takie jak żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Badania *in vitro* wykazały, że eltrombopag nie jest substratem dla polipeptydu transportującego aniony organiczne, OATP1B1, ale jest inhibitorem tego transportera (wartość IC_{50} = 2,7 µM [1,2 µg/ml]). Badania *in vitro* wykazały również, że eltrombopag jest substratem i inhibitorem białka oporności raka piersi (BCRP) (wartość IC_{50} = 2,7 µM [1,2 µg/ml]).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Przebadano farmakokinetykę eltrombopagu po podaniu dorosłym pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. Po podaniu pojedynczej dawki 50 mg, wartość $AUC_{0-\infty}$ dla eltrombopagu była o 32–36% mniejsza u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, a o 60% mniejsza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Zaobserwowano dużą zmienność i znaczące nakładanie się wartości parametrów ekspozycji na eltrombopag pomiędzy pacjentami z niewydolnością nerek i zdrowymi ochotnikami. Stężenie niezwiązanego (aktywnego) eltrombopagu dla tego produktu leczniczego w dużym stopniu wiążącego się z białkami nie zostało zmierzone. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność i prowadzić ścisłą kontrolę podczas stosowania eltrombopagu (patrz punkt 4.2). Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa eltrombopagu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę eltrombopagu badano po podaniu eltrombopagu dorosłym pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. Po podaniu pojedynczej dawki 50 mg wartość $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu była o 41% większa u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i o 80–93% większa u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Zaobserwowano dużą zmienność i znaczące nakładanie się wartości parametrów ekspozycji na eltrombopag pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności wątroby i zdrowymi ochotnikami. Stężenie niezwiązanego (aktywnego) eltrombopagu dla tego produktu leczniczego w dużym stopniu wiążącego się z białkami nie zostało zmierzone.

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę eltrombopagu po podaniu wielokrotnym oceniono na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej przeprowadzonej u 28 zdrowych dorosłych i 714 pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (673 pacjentów zakażonych wirusem WZW C i 41 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby o innej etiologii). Wśród 714 pacjentów u 642 występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby, u 67 – umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, a u 2 – ciężkie zaburzenia czynności wątroby. W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wartości $AUC_{(0-\tau)}$ dla eltrombopagu w osoczu były o około 111% większe (95% CI: 45% do 283%), a u pacjentów z umiarkowanymi

zaburzeniami czynności wątroby wartości AUC dla eltrombopagu w osoczu były o około 183% większe (95% CI: 90% do 459%).

Dlatego nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z zaburzeniami czynności wątroby (w skali Child-Pugh ≥5), chyba że oczekiwane korzyści przeważają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej (patrz punkty 4.2 i 4.4). U pacjentów zakażonych wirusem WZW C leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Rasa

Wpływ pochodzenia wschodnioazjatyckiego na farmakokinetykę eltrombopagu oceniano przy użyciu populacyjnej analizy farmakokinetyki u 111 zdrowych osób dorosłych (31 osób pochodzenia wschodnioazjatyckiego) i 88 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (18 osób pochodzenia wschodnioazjatyckiego). Na podstawie obliczeń z populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że pacjenci o pochodzeniu wschodnioazjatyckim z pierwotną małopłytkowością immunologiczną mają o około 49% większe wartości $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu w osoczu w porównaniu z pacjentami pochodzenia niewschodnioazjatyckiego, którzy byli głównie rasy kaukaskiej (patrz punkt 4.2).

Wpływ pochodzenia etnicznego wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego na farmakokinetykę eltrombopagu oceniano metodą populacyjnej analizy farmakokinetycznej u 635 pacjentów zakażonych wirusem WZW C (145 pochodzenia wschodnioazjatyckiego i 69 pochodzenia południowo- wschodnioazjatyckiego). Na podstawie szacunkowych danych z populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że u pacjentów pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego wartości $AUC_{(0-\tau)}$ dla eltrombopagu w osoczu były o około 55% większe w porównaniu z pacjentami innych ras (głównie rasy białej) (patrz punkt 4.2).

Płeć

Wpływ płci na farmakokinetykę eltrombopagu oceniano przy użyciu populacyjnej analizy farmakokinetyki u 111 zdrowych osób dorosłych (14 kobiet) i 88 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (57 kobiet). W oparciu o obliczenia z populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że kobiety z pierwotną małopłytkowością immunologiczną miały o około 23% większe wartości $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu w osoczu niż mężczyźni, bez uwzględnienia korekty na różnicę masy ciała.

Wpływ płci na farmakokinetykę eltrombopagu oceniano metodą populacyjnej analizy farmakokinetycznej w grupie 635 pacjentów zakażonych wirusem WZW C (w tym 260 kobiet). Na podstawie oszacowań z tego modelu, wartości $AUC_{(0-\tau)}$ dla eltrombopagu w osoczu u kobiet zakażonych wirusem WZW C były o około 41% większe niż u mężczyzn.

Wiek

Wpływ wieku na farmakokinetykę eltrombopagu oceniano metodą populacyjnej analizy farmakokinetycznej w grupie 28 zdrowych ochotników, 673 pacjentów zakażonych wirusem WZW C oraz 41 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby o innej etiologii, w wieku od 19 do 74 roku życia. Nie ma dostępnych danych na temat PK eltrombopagu u pacjentów w wieku ≥75 lat. Na podstawie oszacowań z tego modelu, wartości $AUC_{(0-\tau)}$ dla eltrombopagu w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) były o około 41% większe niż u pacjentów młodszych (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 do 17 lat)

Farmakokinetykę eltrombopagu oceniano u 168 dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, którym lek podawano raz na dobę w trakcie dwóch badań, TRA108062/PETIT i TRA115450/PETIT-2. Pozorny klirens eltrombopagu z osocza po doustnym podaniu leku (CL/F) wzrastał wraz ze wzrostem masy ciała. Wpływ rasy i płci pacjenta na szacunkowe wartości CL/F eltrombopagu z osocza był zgodny pomiędzy populacją dzieci i młodzieży a populacją pacjentów

dorosłych. U dzieci i młodzieży pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wartości $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu w osoczu były o około 43% większe niż u pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego. U dziewcząt z pierwotną małopłytkowością immunologiczną wartości $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu w osoczu były o około 25% większe niż u chłopców.

Parametry farmakokinetyczne eltrombopagu u dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 10 Średnia geometryczna (95% CI) parametrów farmakokinetycznych eltrombopagu w osoczu w stanie stacjonarnym u dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (schemat dawkowania 50 mg raz na dobę)

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

Dane przedstawiono jako średnie geometryczne (95%CI). $AUC_{(0-\tau)}$ i C_{max} podano na podstawie wartości szacunkowych post hoc PK populacyjnej

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa i toksyczność po podaniu dawek wielokrotnych

Eltrombopag nie pobudza wytwarzania płytek krwi u myszy, szczurów i psów, z powodu unikalnej specyficzności receptora trombopoetyny. Dlatego też dane z badań na tych zwierzętach nie oddają w pełni potencjalnych działań niepożądanych związanych z farmakologią eltrombopagu u ludzi, w tym w zakresie badań nad reprodukcją i rakotwórczością.

Zaćmę związaną z leczeniem wykryto u gryzoni. Jej wystąpienie było zależne od dawki i czasu. W przypadku ekspozycji ≥6 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 3 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku dorosłych pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC) zaćmę obserwowano u myszy po 6 tygodniach, a u szczurów po 28 tygodniach dawkowania. W przypadku ekspozycji ≥ 4 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 2 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC) zaćmę obserwowano u myszy po 13 tygodniach, a u szczurów po 39 tygodniach dawkowania. Po podaniu nietolerowanych dawek młodym osobnikom szczura przed odstawieniem ich od piersi, którym lek podawano w dniach 4-32. (co pod koniec okresu dawkowania odpowiada wiekiem w przybliżeniu 2-letniemu dziecku), zmętnienia w gałce ocznej obserwowano (nie przeprowadzono badania histologicznego) po podaniu dawek stanowiących 9-krotność maksymalnej ekspozycji klinicznej u dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, w oparciu o AUC. Jednak zaćmy nie obserwowano u młodych osobników szczura, którym podawano tolerowane dawki stanowiące 5-krotność ekspozycji klinicznej u dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, na podstawie AUC. Zaćmy nie obserwowano u dorosłych psów po 52 tygodniach dawkowania (2 x większa ekspozycja niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku dorosłych pacjentów lub dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także równoważna ekspozycji u ludzi w

warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę, na podstawie AUC).

W badaniach trwających do 14 dni, przeprowadzonych na myszach i szczurach, w którym ekspozycja była zazwyczaj związana z zachorowalnością i śmiertelnością, obserwowano toksyczne uszkodzenie cewek nerkowych. Toksyczne uszkodzenie cewek nerkowych obserwowano również w 2-letnim badaniu rakotwórczości, w którym podawano myszom doustnie dawki 25, 75 i 150 mg/kg mc./dobę. Działanie to było mniej nasilone podczas stosowania mniejszych dawek i charakteryzowało się występowaniem różnorodnych zmian regeneracyjnych. Ekspozycja podczas stosowania najmniejszej dawki była 1,2 x lub 0,8 x większa niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku dorosłych pacjentów lub dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 0,6 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC). Działania na nerki nie obserwowano u szczurów po 28 tygodniach ani u psów po 52 tygodniach w przypadku ekspozycji 4 x i 2 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oraz 3 x i 2 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 2 x większej lub równoważnej ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC).

Podczas stosowania u myszy, szczurów i psów dawek związanych z zachorowalnością i śmiertelnością lub dawek, które były źle tolerowane obserwowano degenerację i (lub) martwicę hepatocytów, której często towarzyszyło zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy. Działania na wątrobę nie obserwowano podczas przewlekłego stosowania u szczurów (28 tygodni) ani u psów (52 tygodnie) w przypadku ekspozycji 4 x lub 2 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oraz 3 x lub 2 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 2 x większej lub równoważnej ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC).

W krótkotrwałych badaniach na szczurach i psach podczas stosowania źle tolerowanych dawek (>10 x lub 7 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku dorosłych pacjentów lub dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także >4 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC) obserwowano zmniejszenie liczby retykulocytów oraz regeneracyjną hiperplazję erytroidalną szpiku kostnego (tylko u szczurów). Nie zanotowano wpływu na masę erytrocytów ani liczbę retykulocytów podczas podawania przez 28 tygodni szczurom, 52 tygodnie psom i 2 lata myszom lub szczurom maksymalnych tolerowanych dawek, które były 2 do 4 razy większe od ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku dorosłych pacjentów lub dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także ≤2 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC).

W trwającym 28 tygodni badaniu toksyczności u szczurów, którym podawano nietolerowaną dawkę 60 mg/kg mc./dobę (6 x lub 4 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku dorosłych pacjentów lub dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 3 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC) obserwowano hiperostozę śródkostną. W przypadku ekspozycji 4-krotnie lub 2- krotnie większej od ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku dorosłych pacjentów lub dzieci imłodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 2-krotnie większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C

otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC), trwającej przez cały okres życia zwierzęcia (2 lata) u myszy i szczurów nie obserwowano zmian w kościach.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Nie stwierdzono działania rakotwórczego eltrombopagu u myszy, przy dawkach dochodzących do 75 mg/kg mc./dobę ani u szczurów przy dawkach do 40 mg/kg mc./dobę (ekspozycja do 4 razy lub 2 razy większa od ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku dorosłych pacjentów lub dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 2 razy większa niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę na podstawie AUC). Nie stwierdzono działania mutagennego ani klastogennego eltrombopagu w bakteryjnym teście mutacji ani w dwóch testach in vivo u szczurów (test mikrojądrowy i test niezaplanowanej syntezy DNA, 10-krotna lub 8-krotna ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku dorosłych pacjentów lub dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 7-krotna ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę na podstawie C_{max}). Wynik testu in vitro na komórkach chłoniaka myszy dla eltrombopagu był śladowo dodatni (<3-krotne zwiększenie częstości mutacji). Powyższe wyniki badań in vitro i in vivo wskazują, że eltrombopag nie stanowi zagrożenia genotoksycznego dla człowieka.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Eltrombopag nie wpływał na płodność samic, wczesny rozwój embrionalny ani rozwój embrionalno-płodowy u szczurów w dawkach do 20 mg/kg mc./dobę (2 razy ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku dorosłych pacjentów lub młodzieży (w wieku 12-17 lat) z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także równoważna ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę na podstawie AUC). Nie wykazano również wpływu na rozwój embrionalno-płodowy u królików w dawkach do 150 mg/kg mc./dobę, w największej testowanej dawce (0,3 do 0,5 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę, na podstawie AUC). Jednakże podczas stosowania eltrombopagu u szczurów w dawce toksycznej dla matki 60 mg/kg mc./dobę (6 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 3 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę na podstawie AUC), stwierdzono działanie letalne na embriony (zwiększona liczba poronień przed- i poimplantacyjnych), zmniejszoną masą ciała płodów i zmniejszoną masą macicy w ciąży w badaniu płodności samic oraz niewielką częstość występowania żeber szyjnych i zmniejszoną masą ciała płodu w badaniu rozwoju embrionalno-płodowego. Eltrombopag należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu (patrz punkt 4.6). Eltrombopag nie wpływał na płodność u samców szczura w dawce do 40 mg/kg mc./dobę, która była największą przebadaną dawką (3 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 2 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę na podstawie AUC). W badaniu dotyczącym przed- i pourodzeniowego rozwoju u szczurów nie wykazano działań niepożądanych na ciążę, poród i laktację u samic szczurów F_0 podczas stosowania dawek nietoksycznych dla matek (10 i 20 mg/kg mc./dobę) oraz nie wykazano wpływu na wzrost, rozwój, funkcję neurobehawioralną i reprodukcyjną potomstwa (F_1). Eltrombopag wykrywany był w osoczu wszystkich młodych szczurów F_1, przez cały 22-godzinny okres pobierania próbek po podaniu produktu leczniczego samicom F_0, co wskazuje, że ekspozycja młodych na eltrombopag nastąpiła za pośrednictwem mleka matki.

Fototoksyczność

Badania *in vitro* dotyczące eltrombopagu wskazują na potencjalne ryzyko fototoksyczności; jednak u szczurów nie stwierdzono fototoksyczności skórnej (10-krotność lub 7-krotność ekspozycji u ludzi

w warunkach klinicznych w przypadku dorosłych pacjentów lub dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 5-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę, na podstawie AUC) ani fototoksyczności ocznej (≥4-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku dorosłych pacjentów lub dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 3-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę, na podstawie AUC). Ponadto w klinicznym badaniu farmakologicznym obejmującym 36 osób nie wykazano zwiększonej wrażliwości na światło podczas stosowania eltrombopagu w dawce 75 mg. Oceniano to za pomocą opóźnionego wskaźnika fototoksycznego. Jednakże, ponieważ nie jest możliwe przeprowadzenie specyficznego badania przedklinicznego, nie można wykluczyć ryzyka reakcji fotoalergicznej.

Badania na młodych zwierzętach

Po podaniu dawek nietolerowanych u szczurów nadal karmionych mlekiem matki obserwowano zmętnienie w gałce ocznej. Po podaniu dawek tolerowanych nie obserwowano zmętnienia w gałce ocznej (patrz wyżej podpunkt „Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa i toksyczność po podaniu dawek wielokrotnych"). Należy wnioskować, że biorąc pod uwagę marginesy ekspozycji w oparciu o AUC nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia zaćmy związanej ze stosowaniem eltrombopagu u dzieci i młodzieży. Wyniki uzyskane w badaniach na młodych szczurach nie wskazują na występowanie większego ryzyka toksycznego wpływu leczenia eltrombopagiem u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi pacjentami z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Eltrombopag TZF, 25 mg, tabletki powlekane
Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Powidon K29/32
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany)
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glicerolu monokaprylokapronian
Sodu laurylosiarczan

Eltrombopag TZF, 50 mg, tabletki powlekane
Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Powidon K29/32
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany)
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Glicerolu monokaprylokapronian

Sodu laurylosiarczan
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Eltrombopag TZF, 75 mg, tabletki powlekane
Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Powidon K29/32
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany)
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Glicerolu monokaprylokapronian
Sodu laurylosiarczan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminiowe (z folii Aluminium/PVC/Aluminium/OPA) w pudełku tekturowym zawierającym 14 lub 28 tabletek powlekanych i opakowania zbiorcze zawierające 84 tabletki powlekane (3 opakowania po 28).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8 NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eltrombopag TZF, 25 mg, tabletki powlekane:
Eltrombopag TZF, 50 mg, tabletki powlekane:
Eltrombopag TZF, 75 mg, tabletki powlekane:

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO