

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Revolade 12,5 mg potahované tablety
Revolade 25 mg potahované tablety
Revolade 50 mg potahované tablety
Revolade 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Revolade 12,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 12,5 mg.

Revolade 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 25 mg.

Revolade 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 50 mg.

Revolade 75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 75 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Revolade 12,5 mg potahované tablety

Bílá, kulatá bikonvexní potahovaná tableta (přibližně 7,9 mm v průměru) s vyraženým 'GS MZ1' a '12,5' na jedné straně.

Revolade 25 mg potahované tablety

Bílá, kulatá bikonvexní potahovaná tableta (přibližně 10,3 mm v průměru) s vyraženým 'GS NX3' a '25' na jedné straně.

Revolade 50 mg potahované tablety

Hnědá, kulatá bikonvexní potahovaná tableta (přibližně 10,3 mm v průměru) s vyraženým 'GS UFU' a '50' na jedné straně.

Revolade 75 mg potahované tablety

Růžová, kulatá bikonvexní potahovaná tableta (přibližně 10,3 mm v průměru) s vyraženým 'GS FFS' a '75' na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

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

Přípravek Revolade je indikován k léčbě těžké aplastické anemie (SAA) u dospělých pacientů, kteří neodpovídali na léčbu předchozí imunosupresivní terapií nebo byli těžce předláceni a nejsou vhodní k transplantaci hematopoetických kmenových buněk (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dávkování eltrombopagu musí být nastaveno individuálně podle počtu krevních destiček pacienta. Cílem léčby eltrombopagem by neměla být normalizace počtu krevních destiček.

Prášek pro perorální suspenzi může vést k vyšší expozici eltrombopagu než tabletová léková forma (viz bod 5.2). Pokud se přechází mezi tabletou a práškem pro perorální suspenzi, měl by být počet krevních destiček monitorován každé 2 týdny.

Imunitní (primární) trombocytopenie

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

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

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

Pediatrická populace ve věku od 1 roku do 5 let

Doporučená zahajovací dávka eltrombopagu je 25 mg jednou denně.

Monitorování a úprava dávky

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

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

Tabulka 1 Úprava dávky eltrombopagu u pacientů s ITP

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

* U pacientů užívajících 25 mg eltrombopagu obden, zvyšte dávku na 25 mg jednou denně.

♦ U pacientů užívajících 25 mg eltrombopagu jednou denně zvažte užívání 12,5 mg jednou denně nebo alternativně 25 mg obden.

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

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

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

Prerušeni léčby

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

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

Trombocytopenie spojená s chronickou hepatitidou C (HCV)

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

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

Úvodní dávkovací režim

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

Monitorování a úprava dávky

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

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

Dávka 100 mg eltrombopagu jednou denně se nesmí překročit.

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

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

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

♦ Při zahájení antivirové terapie může počet krevních destiček klesnout, dávka eltrombopagu by se tedy neměla upravovat ihned.

Ukončení léčby

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

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

Těžká aplastická anemie

Úvodní dávkovací režim

Eltrombopag se má začít podávat v dávce 50 mg jednou denně. U pacientů východo- a jihovýchodoasijského původu by měla být léčba zahájena sníženou dávkou 25 mg jednou denně (viz bod 5.2). Léčba se nesmí zahajovat u pacienta s cytogenetickými odchylkami chromozomu 7.

Monitorování a úprava dávky

Dosažení náležité hematologické odpovědi vyžaduje titraci dávky, a to obecně až do dávky 150 mg a titrace může trvat až 16 týdnů od začátku podávání eltrombopagu (viz bod 5.1). Dávka eltrombopagu se má zvyšovat o 50 mg každé 2 týdny podle potřeby až do dosažení počtu krevních destiček $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. U pacientů užívajících 25 mg jednou denně se má dávka nejprve navýšit na 50 mg jednou denně před zvýšením dávky o 50 mg. Dávka 150 mg denně se nesmí překročit. V průběhu léčby eltrombopagem mají být pravidelně monitorovány klinické hematologické parametry a jaterní testy a dávkovací režim eltrombopagu upraven v závislosti na počtu krevních destiček podle tabulky 3.

Tabulka 3 Úpravy dávkování eltrombopagu u pacientů s těžkou aplastickou anemií

Počet krevních destiček	Úprava dávky nebo odpověď
$<50\,000/\mu\text{l}$ po nejméně 2 týdnech léčby	Zvyšte denní dávku o 50 mg do maxima 150 mg/denně. U pacientů, kteří užívají 25 mg jednou denně zvyšte nejprve dávku na 50 mg jednou denně před navýšením dávky o 50 mg.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Použijte nejnižší dávku eltrombopagu pro udržení počtu krevních destiček.
$>150\,000/\mu\text{l}$ do $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Snižte denní dávku o 50 mg. Vyčkejte 2 týdny do zhodnocení účinku této úpravy dávkování a jakýchkoli dalších změn dávkování.
$>250\,000/\mu\text{l}$	Nepodávejte eltrombopag po dobu nejméně jednoho týdne. Jakmile je počet krevních destiček $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, terapii znovu zahajte denní dávkou sníženou o 50 mg.

Úprava dávky u pacientů s odpovědí ve třech krevních řadách (bílé krvinky, červené krvinky a krevní destičky)

U pacientů, kteří dosáhnou odpovědi ve třech krevních řadách, včetně nezávislosti na transfuzích trvající nejméně 8 týdnů se může dávka eltrombopagu snížit o 50%.

Pokud zůstanou počty krevních elementů stabilní po 8 týdnech při snížené dávce, podávání eltrombopagu má být přerušeno a má se sledovat počet krevních elementů. Pokud počet krevních destiček poklesne na $<30\,000/\mu\text{l}$, hemoglobin poklesne na $<9\text{ g/dl}$ nebo absolutní počet neutrofilů (ANC) na $<0,5 \times 10^9/\text{l}$, může se léčba znovu zahájit předchozí účinnou dávkou.

Přerušení léčby

Pokud se neobjeví žádná hematologická odpověď po 16 týdnech terapie eltrombopagem, léčba má být přerušena. Pokud se zjistí nové cytogenetické odchylky, musí se posoudit, jestli je vhodné pokračovat

v léčbě eltrombopagem (viz body 4.4 a 4.8). Nadměrný počet krevních destiček (jak je uvedeno v tabulce 3) nebo významné odchylky jaterních testů také vyžadují přerušení podávání eltrombopagu (viz bod 4.8).

Zvláštní populace pacientů

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Eltrombopag by neměl být podáván pacientům s ITP, kteří mají poruchu funkce jater (Child-Pugh skóre ≥ 5), jestliže nelze předpokládat, že přínos léčby převáží riziko vzniku trombózy portální žíly (viz bod 4.4).

Pokud je podávání eltrombopagu k léčbě ITP u pacientů s poruchou funkce jater pokládáno za nutné, musí lékař započít léčbu úvodní dávkou 25 mg jednou denně. Pacienti s poruchou funkce jater by měli být pozorováni před zvýšením dávky v intervalu 3 týdnů po zahájení léčby eltrombopagem.

U trombocytopenických pacientů s chronickou HCV a mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre ≤ 6) není potřeba upravovat dávku. U pacientů s chronickou HCV a u pacientů s těžkou aplastickou anémií s poruchou funkce jater má být podávání eltrombopagu zahájeno v dávce 25 mg jednou denně (viz bod 5.2). Po zahájení podávání eltrombopagu pacientům s poruchou funkce jater by měli být pozorováni v intervalu 2 týdnů před zvýšením dávky.

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

Starší pacienti

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

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

Pacienti z východní a jihovýchodní Asie

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

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

Pediatrická populace

Přípravek Revolade se nedoporučuje používat u dětí mladších jeden rok s ITP z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti. Bezpečnost a účinnost eltrombopagu nebyly u dětí a dospívajících (<18 let) s trombocytopenií spojenou s chronickou HCV nebo SAA stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Kombinace s přímo působícími antivirotiky

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

Riziko hepatotoxicity

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

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

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

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

Jaterní dekompenzace (podání s interferonem)

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

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

Trombotické/tromboembolické komplikace

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

U pacientů s chronickým onemocněním jater (CLD), kteří byli léčeni eltrombopagem v dávce 75 mg jednou denně po dobu 2 týdnů před plánovanými lékařskými zákroky invazivního charakteru, bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku tromboembolických příhod (TEE). U šesti ze 143 (4 %) dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater, kterým byl podáván eltrombopag, se vyskytly tromboembolické příhody (TEE) (všechny portálního venózního systému) a u dvou ze 145 (1 %) pacientů ve skupině dostávající placebo se vyskytly tromboembolické příhody (TEE) (jedna portálního venózního systému a jeden infarkt myokardu). U pěti z 6 pacientů léčených eltrombopagem se při počtu krevních destiček $>200\,000/\mu\text{l}$ vyskytly tromboembolické komplikace do 30 dní po podání poslední dávky eltrombopagu. Eltrombopag není indikován k léčbě trombocytopenie u pacientů s chronickým jaterním onemocněním připravovaným na invazivní zákrok.

V klinických studiích s eltrombopagem u pacientů s ITP byly tromboembolické příhody pozorovány při nízkých nebo normálních počtech krevních destiček. Při podávání eltrombopagu pacientům se známými rizikovými faktory tromboembolismu, které zahrnují, ale nejsou omezeny na vrozené (např. Leidská mutace faktoru V) nebo získané rizikové faktory (např. deficit antitrombinu III, antifosfolipidový syndrom), pokročilý věk, déle trvající imobilizace, malignity, hormonální

antikoncepce a hormonální substituční terapie, operace/úraz, obezita, kouření, je zapotřebí opatrnost. Počet krevních destiček má být pečlivě sledován a při zvýšení nad stanovenou cílovou hodnotu má být zváženo snížení dávky nebo ukončení léčby eltrombopagem (viz bod 4.2). U pacientů s rizikem TEE jakéhokoli původu má být zvážěn poměr rizika a přínosu léčby.

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

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

Krvácení po přerušení léčby eltrombopagem

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

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

Tvorba retikulinových vláken v kostní dřeni a riziko fibrózy kostní dřene

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

Před zahájením léčby eltrombopagem by měl být pečlivě vyšetřen nátěr z periferní krve k výchozímu stanovení morfologických abnormalit krevních buněk. Po nastavení stabilní dávky eltrombopagu se celkový krevní obraz včetně počtu bílých krvinek a diferenciálního rozpočtu bílých krvinek provádí jednou měsíčně. Pokud jsou zpozorovány nezralé nebo dysplastické buňky, je nutné další vyšetření nátěru z periferní krve ke zhodnocení nových nebo zhoršení se stávajících morfologických abnormalit (např. kapkovité nebo jaderné červené krvinky, nezralé bílé krvinky) nebo cytopenie. Pokud se u pacienta objeví nové morfologické abnormality, nebo se zhorší ty stávající, nebo se rozvine cytopenie, je nutné léčbu eltrombopagem přerušit a zvážit biopsii kostní dřene, včetně zhodnocení fibrotizace kostní dřene.

Progrese již přítomného myelodysplastického syndromu (MDS)

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

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

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

Účinnost a bezpečnost přípravku Revolade nebyla stanovena pro léčbu trombocytopenie způsobené MDS. Přípravek Revolade nemá být mimo klinické studie používán k léčbě trombocytopenie způsobené MDS.

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

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

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

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

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

Oční změny

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

Prodloužení intervalu QT/QTc

Studie QTc u zdravých dobrovolníků, kterým byl podáván eltrombopag v dávce 150 mg denně, neprokázaly klinicky významný vliv na srdeční repolarizaci. Prodloužení QTc intervalu bylo hlášeno

v klinických studiích u pacientů s ITP a u trombocytopenických pacientů s HCV. Klinický význam těchto prodloužení QTc intervalu není znám.

Ztráta odpovědi na eltrombopag

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

Pediatrická populace

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

Interference s laboratorními testy

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

Obsah sodíku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky eltrombopagu na jiná léčiva

Inhibitory HMG CoA reduktázy

Podávání eltrombopagu v dávce 75 mg jednou denně po dobu 5 dnů spolu s jednotlivou dávkou 10 mg rosuvastatinu, jako substrátu OATP1B1 a BCRP, 39 zdravým dospělým subjektům zvýšilo hladinu C_{max} rosuvastatinu v plazmě o 103 % (90% interval spolehlivosti [IS]: 82 %, 126 %) a $AUC_{0-\infty}$ o 55 % (90% IS: 42 %, 69 %). Interakce jsou rovněž očekávány s dalšími inhibitory HMG-CoA reduktázy, včetně atorvastatinu, fluvastatinu, lovastatinu, pravastatinu a simvastatinu. Pokud jsou statiny podávány spolu s eltrombopagem, mělo by být zvaženo snížení dávky statinů a pečlivé monitorování jejich nežádoucích účinků (viz bod 5.2).

Substráty OATP1B1 a BCRP

Eltrombopag a substráty OATP1B1 (např. metotrexát) a BCRP (např. topotekan a metotrexát) by se měly společně podávat pouze s opatrností (viz bod 5.2).

Substráty cytochromu P450

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

Inhibitory proteázy HCV

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

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

Účinky jiných léčiv na eltrombopag

Cyklosporin

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

Polyvalentní kationty (chelace)

Eltrombopag tvoří s polyvalentními kationty (jako je železo, kalcium, magnezium, hliník, selen a zinek) cheláty. Podání jednotlivé dávky eltrombopagu 75 mg s antacidem obsahujícím polyvalentní kationty (1 524 mg hydroxidu hlinitého a 1 425 mg uhličitanu hořečnatého) snížilo plazmatické $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu o 70 % (90% IS: 64 %, 76 %) a C_{max} o 70 % (90% IS: 62 %, 76 %). Eltrombopag se má užívat nejméně dvě hodiny před nebo čtyři hodiny po výrobcích jako jsou antacida, mléčné výrobky nebo minerální doplňky obsahující polyvalentní kationty, aby se zabránilo významnému snížení absorpce eltrombopagu v důsledku chelace (viz body 4.2 a 5.2).

Lopinavir/ritonavir

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

Inhibitory a induktory CYP1A2 a CYP2C8

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

Inhibitory proteázy HCV

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

Léčivé přípravky k léčbě ITP

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

Interakce s potravou

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

Podání jedné 50mg dávky eltrombopagu ve formě tablet se standardní vysocekalorickou, vysocetučnou snídaní, obsahující mléčné výrobky, snížilo průměrné plazmatické koncentrace eltrombopagu $AUC_{0-\infty}$ o 59 % a C_{max} o 65 %.

Podání jedné 25mg dávky eltrombopagu ve formě prášku pro perorální suspenzi společně s jídlem s vysokým obsahem vápníku, středním obsahem tuku a středním obsahem kalorií, snížilo průměrné plazmatické koncentrace eltrombopagu $AUC_{0-\infty}$ o 75 % a C_{max} o 79 %. Toto snížení expozice nebylo tak výrazné, pokud byla 25mg dávka eltrombopagu ve formě prášku pro perorální suspenzi podána 2 hodiny před jídlem s vysokým obsahem vápníku (průměrná hodnota $AUC_{0-\infty}$ se snížila o 20 % a průměrná hodnota C_{max} o 14 %).

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Přípravek Revolade není doporučen v průběhu těhotenství.

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

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

Kojení

Není známo, zda jsou eltrombopag nebo jeho metabolity vylučovány do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokazují, že eltrombopag je do mléka pravděpodobně vylučován (viz bod 5.3),

proto riziko pro kojence nemůže být vyloučeno. Při zvažování, zda přerušit kojení nebo pokračovat v léčbě přípravkem Revolade nebo ji přerušit, je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Imunitní (primární) trombocytopenie u dospělých a pediatrických pacientů

Bezpečnost přípravku Revolade byla hodnocena u dospělých pacientů (n=763) sloučením dat z dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií TRA100773A a B, TRA102537 (RAISE) a TRA113765, ve kterých bylo 403 pacientů léčeno přípravkem Revolade a 179 pacientů placebem, a dat z ukončených otevřených studií (n=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) a TRA112940 (viz bod 5.1). Pacienti dostávali studijní medikaci po dobu až 8 let (u studie EXTEND). Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky byly hepatotoxicita a trombotické/tromboembolické příhody. Nejčastější nežádoucí účinky zaznamenané u nejméně 10 % pacientů zahrnovaly: nauzeu, průjem, zvýšenou hladinu alaninaminotransferázy a bolest zad.

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

Trombocytopenie spojená s HCV u dospělých pacientů

Bezpečnost a účinnost přípravku Revolade u trombocytopenických pacientů s HCV, kteří byli zároveň způsobilí k zahájení antivirové terapie, byla hodnocena v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných, multicentrických studiích ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 léčených eltrombopagem) a ENABLE 2 (TPL108390 n=805). V HCV studiích byla populace tvořena všemi randomizovanými pacienty, kteří dostávali dvojité zaslepený studijní léčivý přípravek během části 2 studie ENABLE 1 (léčba Revolade n=450, léčba placebem n=232) a studie ENABLE 2 (léčba Revolade n=506, léčba placebem n=252). Pacienti jsou analyzováni podle druhu léčby (celkový počet dvojité zaslepených pacientů, Revolade n=955 a placebo n=484). Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky, které se objevily, byly hepatotoxicita a trombotické/tromboembolické příhody.

Nejčastější nežádoucí účinky zaznamenané u nejméně 10 % pacientů zahrnovaly: bolest hlavy, anemii, sníženou chuť k jídlu, kašel, nauzeu, průjem, hyperbilirubinemii, alopecii, pruritus, myalgii, pyrexii, únavu, onemocnění podobné chřipce, astenii, zimnici a edém.

Těžká aplastická anemie u dospělých pacientů

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

Přehled nežádoucích účinků

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

Populace z ITP studií

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Nasofaryngitida*, infekce horních dýchacích cest*
	Časté	Faryngitida, chřipka, orální herpes, pneumonie, sinusitida, tonzilitida, infekce dýchacích cest, gingivitida
	Méně časté	Kožní infekce
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	Méně časté	Rakovina rektosigmoidea
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anemie, eozinofilie, leukocytóza, trombocytopenie, snížení hemoglobinu, snížení počtu bílých krvinek
	Méně časté	Anizocytóza, hemolytická anemie, myelocytóza, zvýšení počtu neutrofilních tyčků, přítomnost myelocytů, zvýšení počtu destiček, zvýšení hladiny hemoglobinu
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypokalemie, snížení chuti k jídlu, zvýšení kyseliny močové v krvi
	Méně časté	Anorexie, dna, hypokalcemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Poruchy spánku, deprese
	Méně časté	Apatie, alterace nálady, plačtivost
Poruchy nervového systému	Časté	Parestzie, hypoestzie, somnolence, migréna
	Méně časté	Tremor, poruchy rovnováhy, dysestzie, hemiparéza, migréna s aurou, periferní neuropatie, periferní sensorická neuropatie, porucha řeči, toxická neuropatie, vaskulární bolest hlavy

Poruchy oka	Časté	Suché oko, rozmazané vidění, bolest oka, snížení zrakové ostrosti
	Méně časté	Zkalení čočky, astigmatismus, kortikální katarakta, zvýšené slzení, retinální hemoragie, retinální pigmentová epitelopatie, porucha zraku, abnormální výsledky testů ostrosti zraku, blefaritida, keratokonjunktivitis sicca
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Bolest ucha, vertigo
Srdeční poruchy	Méně časté	Tachykardie, akutní infarkt myokardu, kardiovaskulární poruchy, cyanóza, sinusová tachykardie, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu
Cévní poruchy	Časté	Hluboká žilní trombóza, hematomy, návaly horka
	Méně časté	Embolie, superficiální tromboflebitida, zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel*
	Časté	Orofaryngeální bolest*, rinorea*
	Méně časté	Pulmonální embolie, pulmonální infarkt, nazální diskomfort, puchýře na orofaryngeální sliznici, onemocnění vedlejších dutin nosních, syndrom spánkové apnoe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, průjem
	Časté	Vředy v ústech, bolest zubů*, zvracení, bolesti břicha*, krvácení z dutiny ústní, flatulence * Velmi časté u pediatrických pacientů s ITP
	Méně časté	Sucho v ústech, glosodynie, palpační citlivost břicha, abnormální zbarvení stolice, otrava jídlem, časté vyprazdňování střev, hemateméza, orální diskomfort
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšení ALT [†]
	Časté	Zvýšení AST [†] , hyperbilirubinemie, abnormální funkce jater
	Méně časté	Cholestáza, jaterní léze, zánět jater, poškození jater způsobené léky
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka, alopecie, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, petechie
	Méně časté	Kopřivka, dermatóza, chladný pot, erytém, melanóza, poruchy pigmentace, diskolorace kůže, exfoliace kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Bolest zad
	Časté	Myalgie, svalové spazmy, muskuloskeletární bolest, bolest kostí
	Méně časté	Svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Proteinurie, zvýšení kreatininu v krvi, trombotická mikroangiopatie s renálním selháním [‡]
	Méně časté	Renální selhání, leukocyturie, lupoidní nefritida, nykturie, zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení poměru bílkoviny v moči ku kreatininu v moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Menoragie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Pyrexie*, bolest na hrudi, astenie * Velmi časté u pediatrických pacientů s ITP
	Méně časté	Pocity horka, hemoragie cévy v místě vpichu, pocit nervozity, zánět ran, malátnost, pocit přítomnosti cizího tělesa
Vyšetření	Časté	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi
	Méně časté	Zvýšení albuminu v krvi, zvýšení celkové bílkoviny, snížení albuminu v krvi, zvýšení pH moči
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	Spáleniny od slunce

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

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

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

Populace z HCV studií (v kombinaci s antivirovou terapií interferonem a ribavirinem)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, nazofaryngitida, chřipka, orální herpes
	Méně časté	Gastroenteritida, faryngitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	Časté	Maligní nádory jater
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anemie
	Časté	Lymfopenie
	Méně časté	Hemolytická anemie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
	Časté	Hyperglykemie, abnormální úbytek hmotnosti
Psychiatrické poruchy	Časté	Deprese, ankxieta, poruchy spánku
	Méně časté	Stav zmatenosti, agitace
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závratě, poruchy pozornosti, dysgeuzie, hepatická encefalopatie, letargie, porucha paměti, parestezie
Poruchy oka	Časté	Katarakta, retinální exsudáty, suché oko, okulární ikterus, retinální hemoragie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel
	Časté	Dyspnoe, orofaryngeální bolest, dyspnoe při námaze, produktivní kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, průjem
	Časté	Zvracení, ascites, bolesti břicha, bolesti horní části břicha, dyspepsie, sucho v ústech, zácpa, abdominální distenze, bolest zubů, stomatitida, gastroesofageální reflux, hemoroidy, abdominální diskomfort, esofageální varixy
	Méně časté	Krvácení z jícnových varixů, gastritida, aftózní stomatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hyperbilirubinemie, žloutenka, poškození jater způsobené léky
	Méně časté	Trombóza portální žíly, selhání jater

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Pruritus
	Časté	Vyrážka, suchá kůže, ekzém, svědivá vyrážka, erytém, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, alopecie
	Méně časté	Kožní léze, diskolorace kůže, hyperpigmentace pokožky, noční pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Myalgie
	Časté	Artralgie, svalové spazmy, bolest zad, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, bolest kostí
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Trombotická mikroangiopatie s akutním renálním selháním [†] , dysurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie, únava, onemocnění podobné chřipce, astenie, zimnice
	Časté	Podrážděnost, bolest, malátnost, reakce v místě vpichu, nekardiální bolest na hrudi, otok, periferní otok
	Méně časté	Pruritus v místě vpichu, vyrážka v místě vpichu, hrudní diskomfort
Vyšetření	Časté	Zvýšení bilirubinu v krvi, snížení hmotnosti, snížení počtu bílých krvinek, snížení hemoglobinu, snížení počtu neutrofilů, zvýšení INR, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, zvýšení glukózy v krvi, snížení albuminu v krvi
	Méně časté	Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu

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

Populace z SAA studií

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krevního a lymfatického systému	Časté	Neutropenie, infarkt sleziny
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Přetížení železem, snížená chuť k jídlu, hypoglykemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Anxieta, deprese
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy, závrat
	Časté	Synkopa
Poruchy očí	Časté	Suché oko, katarakta, okulární ikterus, rozmazané vidění, porucha vidění, plovoucí zákaly sklivce
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel, orofaryngeální bolest, rinorea
	Časté	Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, nauzea, krvácení dásní, bolest břicha
	Časté	Tvorba puchýřů na ústní sliznici, bolest v ústech, zvracení, abdominální diskomfort, zácpa, abdominální distenze, dysfagie, porucha zbarvení stolice, oteklý jazyk, porucha gastrointestinální motility, plynatost
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšené transaminázy
	Časté	Zvýšený krevní bilirubin (hyperbilirubinemie), žloutenka
	Není známo	Poškození jater způsobené léky* * Případy poškození jater způsobené léky byly hlášeny u ITP a HCV pacientů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Petechie, vyrážka, pruritus, kopřivka, kožní léze, makulární vyrážka
	Není známo	Diskolorace kůže, hyperpigmentace pokožky

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Bolest kloubů, bolest končetin, svalové spasmy
	Časté	Bolest zad, myalgie, bolest kostí
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Chromaturie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava, horečka, zimnice
	Časté	Astenie, periferní otok, malátnost
Vyšetření	Časté	Zvýšení krevní kreatin fosfokinázy

Popis vybraných nežádoucích účinků

Trombotické/tromboembolické příhody (TEE)

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

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

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

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

Jaterní dekompenzace (podání s interferonem)

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

Hepatotoxicita

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

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

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

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

Trombocytopenie po přerušení léčby

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

Zvýšená tvorba retikulinových vláken v kostní dřeni

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

Cytogenetické odchylky

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

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

Hematologické malignity

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie s imunitní (primární) trombocytopenií (ITP)

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

Dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie

RAISE:

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

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

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

Výsledný počet krevních destiček v rozmezí 50 000 – 400 000/ μ l, bez záchranné léčby, byl dosažen u významně vyššího počtu pacientů ve skupině léčené eltrombopagem v průběhu 6 měsíců léčby, $p < 0,001$. 54 % pacientů léčených eltrombopagem a 13 % pacientů léčených placebem dosáhlo tohoto rozmezí odpovědi po 6 týdnech léčby. Podobná odpověď krevních destiček byla udržována v průběhu celé studie, s 52 % a 16 % pacientů reagujícími na léčbu na konci 6měsíční léčebné periody.

Tabulka 4 Sekundární výsledky účinnosti ze studie RAISE

	Eltrombopag n=135	Placebo n=62
Klíčové sekundární cíle		
Souhrnný počet týdnů s počtem krevních destiček $\geq 50\,000 - 400\,000/\mu\text{l}$, Průměr (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacienti s $\geq 75\%$ hodnotami v cílovém rozmezí (50 000 až 400 000/ μl), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -hodnota ^a	<0,001	
Pacienti s krvácením (WHO stupně 1-4) kdykoli v průběhu 6 měsíců, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,012	
Pacienti s krvácením (WHO stupně 2-4) kdykoli v průběhu 6 měsíců, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,002	
Nutnost záchranné terapie, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,001	
Pacienti s ITP terapií na počátku studie (n)	63	31
Pacienti, kteří se pokusili snížit nebo přerušit původní terapii, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,016	

a Model logistické regrese upravený podle parametrů stratifikace při randomizaci

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

Při počátečním vyšetření bylo u více než 70 % pacientů s ITP v každé léčebné skupině zaznamenáno nějaké krvácení (WHO stupeň 1-4) a u více než 20 % pacientů to bylo krvácení klinicky významné

(WHO stupeň 2-4). Poměr pacientů léčených eltrombopagem s jakýmkoli krvácením (stupeň 1-4) a klinicky významným krvácením (stupeň 2-4) byl snížen z výchozích hodnot o přibližně 50 % ode dne 15 až do konce studie v průběhu 6měsíční periody léčby.

TRA100773B:

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

Tabulka 5 Výsledky účinnosti ze studie TRA100773B

	Eltrombopag n=74	Placebo n=38
Klíčové primární cíle		
Vhodné k analýzám účinnosti, n	73	37
Pacienti s počtem krevních destiček ≥50 000/μl po 42 dnech dávkování (v porovnání s výchozími hodnotami <30 000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> - hodnota ^a	<0,001	
Klíčové sekundární cíle		
Pacienti s krvácením ke dni 43, n	51	30
Krvácení (WHO stupeň 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> - hodnota ^a	0,029	

a Model logistické regrese upravený podle parametrů stratifikace při randomizaci

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

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

Otevřená nekontrolovaná studie

REPEAT (TRA108057):

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

EXTEND (TRA105325):

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

TAPER (CETB115J2411):

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

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

Analýza setrvalé odpovědi na léčbu

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

Doba trvání postupného vysazování byla individualizována v závislosti na počáteční dávce a odpovědi pacienta. Schéma postupného vysazování doporučovalo snížení dávky o 25 mg každé 2 týdny, pokud byl počet krevních destiček stabilní. Poté, co byla denní dávka snížena na 25 mg po dobu 2 týdnů, byla dávka 25 mg podávána pouze každý druhý den po dobu 2 týdnů až do ukončení léčby. U pacientů původem z východní/jihovýchodní Asie se snižování dávky provádělo v menších úbytcích o 12,5 mg každý druhý týden. Pokud došlo k relapsu (definovanému jako počet krevních destiček $< 30\ 000/\mu\text{l}$), byla pacientům nabídnuta nová léčba eltrombopagem ve vhodné počáteční dávce.

Osmdesát devět pacientů (84,8 %) dosáhlo úplné odpovědi (počet krevních destiček $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$) (krok 1, tabulka 6) a 65 pacientů (61,9 %) si udrželo úplnou odpověď po dobu alespoň 2 měsíců s počtem krevních destiček, který neklesl pod $70\ 000/\mu\text{l}$ (krok 2, tabulka 6). U čtyřiceti čtyř pacientů (41,9 %) bylo možné postupně snižovat dávku eltrombopagu až do úplného vysazení při zachování počtu krevních destiček $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez krvácivých příhod nebo použití záchranné terapie (krok 3, tabulka 6).

Studie splnila primární cíl tím, že prokázala schopnost eltrombopagu vyvolat setrvalou odpověď na léčbu, bez krvácivých příhod nebo použití záchranné terapie do 12. měsíce u 32 ze 105 zařazených pacientů (30,5 %; $p < 0,0001$; 95% CI: 21,9; 40,2) (krok 4, tabulka 6). Do 24. měsíce si 20 ze 105 zařazených pacientů (19,0 %; 95% CI: 12,0; 27,9) udrželo setrvalou odpověď na léčbu bez krvácivých příhod nebo použití záchranné terapie (krok 5, tabulka 6).

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

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

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

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

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

Tabulka 6 Podíl pacientů se setrvalou odpovědí na léčbu ve 12. měsíci a ve 24. měsíci (úplný soubor analýzy) ve studii TAPER

	Všichni pacienti N=105		Testování hypotéz	
	n (%)	95% CI	p-hodnota	Zamítnutí H0
Krok 1: Pacienti, kteří alespoň jednou dosáhli počtu krevních destiček $\geq 100\,000/\mu\text{l}$	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Krok 2: Pacienti, kteří si udrželi stabilní počet krevních destiček po dobu 2 měsíců po dosažení $100\,000/\mu\text{l}$ (žádné hodnoty $< 70\,000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
Krok 3: Pacienti, u kterých bylo možné postupně snižovat dávku eltrombopagu až do úplného vysazení, přičemž počet krevních destiček byl zachován $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ bez výskytu krvácivých příhod nebo použití jakékoli záchranné terapie	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
Krok 4: Pacienti se setrvalou odpovědí na léčbu až do 12. měsíce, s počtem krevních destiček udržovaným $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ bez výskytu krvácivých příhod nebo použití jakékoli záchranné terapie	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	$< 0,0001^*$	Ano
Krok 5: Pacienti se setrvalou odpovědí na léčbu od 12. do 24. měsíce, udržující počet krevních destiček $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ při absenci krvácivých příhod nebo použití jakékoli záchranné terapie	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

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

n: Počet pacientů v odpovídající kategorii.

95% CI pro frekvenční distribuci byl vypočítán pomocí Clopper-Pearsonovy exaktní metody. Clopper-Pearsonův test byl použit pro testování, zda podíl respondentů byl $> 15\%$. CI a p-hodnota jsou uvedeny.

* Označuje statistickou významnost (jednostrannou) na hladině významnosti 0,05

Výsledky analýzy odpovědi na léčbu podle času od diagnózy ITP

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

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

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

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

Míra trvalé odpovědi, definovaná jako počet trombocytů $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ pro alespoň 6 z 8 po sobě jdoucích hodnocení bez záchranné terapie během prvních 6 měsíců studie, byla 71 % (95% CI: 56 % až 83 %) u nově diagnostikovaných pacientů s ITP, 81 % (95% CI: 58 % až 95 %) a 72 % (95% CI: 47 % až 90,3 %) u pacientů s perzistentní ITP (diagnóza ITP 3 až <6 měsíců resp. 6 až ≤ 12 měsíců) a 80 % (95% CI: 52 % až 96 %) u pacientů s chronickou ITP.

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

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

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

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

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

TRA115450 (PETIT2):

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

Signifikantně větší poměr pacientů s eltrombopagem (40 %) ve srovnání s pacienty s placebem (3 %) dosáhl primárního cílového parametru (Odds Ratio: 18,0 [95% CI: 2,3; 140,9] p <0,001). Výsledek byl podobný ve všech třech věkových kohortách (Tabulka 7).

Tabulka 7 Míra setrvalé destičkové odpovědi podle věkové kohorty u pediatrických pacientů s chronickou ITP

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

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

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

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

TRA108062 (PETIT):

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

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

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

Studie zabývající se trombocytopenií spojenou s chronickou hepatitidou C

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

Charakteristiky onemocnění ve výchozím stavu byly podobné v obou studiích a byly konzistentní s populací HCV pacientů s kompenzovanou cirhózou. Většina pacientů měla HCV genotyp 1 (64 %) a měla přemšťující fibrózu/cirhózu. 31 % pacientů již dříve podstoupilo terapii HCV, především pegylovaným interferonem plus ribavirinem. Medián krevních destiček ve výchozím stavu byl

59 500/ μ l v obou léčených skupinách: 0,8 % pacientů mělo <20 000/ μ l, 28 % mělo <50 000/ μ l a 72 % mělo $\geq$ 50 000/ μ l krevních destiček.

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

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

V obou HCV studiích dosáhl SVR významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené eltrombopagem (n=201, 21 %) v porovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo (n=65, 13 %) (viz tabulka 8). Zlepšení poměru pacientů, kteří dosáhli SVR, bylo konzistentní napříč všemi podskupinami v randomizačních ramenech [výchozí počet krevních destiček (<50 000 vs. >50 000), virová zátěž (<800 000 IU/ml vs. $\geq$ 800 000 IU/ml) a genotyp (2/3 vs. 1/4/6)].

Tabulka 8 Virologická odpověď u HCV pacientů ve studiích ENABLE 1 a ENABLE 2

	Souhrnná data		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pacienti, kteří dosáhli cílového počtu krevních destiček a u kterých byla zahájena antivirová terapie ^c	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Celkový počet pacientů, kteří vstoupili do fáze antivirové léčby	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% pacientů dosahujících virologické odpovědi					
Celková SVR ^d	21	13	23	14	19	13
<i>Genotyp HCV RNA</i>						
Genotyp 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotyp 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Hladiny albuminu ^f</i>						
≤35g/l	11	8				
>35g/l	25	16				
<i>MELD skóre ^f</i>						
≥10	18	10				
<10	23	17				

- a Eltrombopag podávaný v kombinaci s peginterferonem alfa-2a (180 µg jednou týdně po dobu 48 týdnů u genotypů 1/4/6; 24 týdnů u genotypů 2/3) plus ribavirin (800 až 1 200 mg denně ve dvou rozdělených dávkách podávaných perorálně)
- b Eltrombopag podávaný v kombinaci s peginterferonem alfa -2b (1,5 µg/kg jednou týdně po dobu 48 týdnů u genotypů 1/4/6; 24 týdnů u genotypů 2/3) plus ribavirin (800 až 1 400 mg perorálně ve dvou rozdělených dávkách)
- c Cílový počet krevních destiček byl ≥90 000/µl v ENABLE 1 a ≥100 000/µl v ENABLE 2. V ENABLE 1 bylo 682 pacientů randomizováno do fáze antivirové terapie; 2 pacienti však odvolali souhlas před zahájením antivirové terapie.
- d *p*- hodnota <0,05 pro eltrombopag versus placebo
- e 64 % pacientů ve studii ENABLE 1 a ENABLE 2 mělo genotyp 1
- f Post-hoc analýzy

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

Těžká aplastická anemie

Eltrombopag byl studován v jednoramenné otevřené studii, probíhající v jednom centru, u 43 pacientů s těžkou aplastickou anemií s refrakterní trombocytopenií, kteří byli léčeni nejméně jednou imunosupresivní terapií (IST) a kteří měli počet krevních destiček ≤30 000/µl.

Většina pacientů, 33 (77 %), byla hodnocena jako „primárně refrakterní onemocnění“, které neodpovídalo na IST v žádné linii. Zbýlých 10 pacientů mělo nedostatečnou odpověď v podobě úpravy počtu trombocytů na předchozí terapii. Pacienti užívali ve všech 10 případech nejméně 2 předchozí IST režimy a 50 % užívalo nejméně 3 předchozí IST režimy. Pacienti s Fanconiho anemií,

infekcí bez odpovědi na vhodnou léčbu a velikostí PNH klonu ≥ 50 % neutrofilů, byli ze studie vyloučeni.

Medián počtu krevních destiček ve výchozím stavu byl 20 000/ μ l, hemoglobin byl 8,4 g/dl, ANC byl $0,58 \times 10^9$ /l a celkový počet retikulocytů byl $24,3 \times 10^9$ /l. Osmdesát šest procent pacientů bylo závislých na transfuzích červených krvinek a 91 % bylo závislých na transfuzích krevních destiček. Většina pacientů (84 %) užívala nejméně 2 předchozí imunosupresivní terapie. Tři pacienti měli ve výchozím stavu cytogenetické odchylky.

Primárním cílem byla hematologická odpověď, hodnocená po 12 týdnech léčby eltrombopagem. Hematologická odpověď byla definovaná jako splnění jednoho nebo více z následujících kritérií: 1) zvýšení počtu krevních destiček o 20 000/ μ l nad výchozí hladinu nebo ustálení počtu krevních destiček bez transfuzní závislosti na dobu minimálně 8 týdnů; 2) zvýšení hemoglobinu o $>1,5$ g/dl, nebo snížení o ≥ 4 jednotky transfuzí červených krvinek (RBC) po dobu 8 po sobě následujících týdnů; 3) zvýšení celkového počtu neutrofilů (ANC) o 100 % nebo zvýšení ANC o $>0,5 \times 10^9$ /l.

Míra hematologické odpovědi ve 12. týdnu byla 40 % (17/43 pacientů; 95% CI 25, 56), k většině odpovědi došlo v jedné krevní řadě (13/17, 76 %), zatímco 3 odpovědi byly ve dvou krevních řadách a 1 ve třech krevních řadách. Léčba eltrombopagem byla ukončena po 16 týdnech, pokud se neobjevila hematologická odpověď nebo nezávislost na transfuzích. Pacienti, kteří odpovídali na léčbu, pokračovali v terapii v prodloužené fázi této studie. Celkově vstoupilo do prodloužené fáze studie 14 pacientů. Devět z těchto pacientů dosáhlo odpovědi ve více krevních řadách, 4 z 9 pokračovali v léčbě a 5 ukončilo léčbu eltrombopagem a udrželo si odpověď (medián sledování: 20,6 měsíce, rozsah: 5,7 až 22,5 měsíce). Zbýlých 5 pacientů ukončilo léčbu, tři kvůli relapsu při návštěvě v měsíci 3 prodloužené fáze.

V průběhu léčby eltrombopagem se stalo 59 % (23/39) pacientů nezávislými na podávání transfuzí krevních destiček (28 dní bez transfuze krevních destiček) a u 27 % (10/37) pacientů došlo k nezávislosti na transfuzích červených krvinek (56 dní bez RBC transfuze). Nejdelší období bez transfuze trombocytů bylo u pacientů bez odpovědi 27 dní (medián). Nejdelší období bez transfuze trombocytů bylo u pacientů s odpovědí 287 dnů (medián). Nejdelší období bez transfuze erytrocytů bylo pro pacienty bez odpovědi 29 dnů (medián). Nejdelší období bez transfuze erytrocytů bylo pro pacienty s odpovědí 266 dnů (medián).

V porovnání s výchozím stavem mělo přes 50 % pacientů závislých na podávání transfuzí o >80 % sníženou potřebu transfuzí krevních destiček a RBC.

Předběžné výsledky podpůrné studie (studie ELT116826), nerandomizované, jednoramenné, otevřené studie fáze II u SAA pacientů neodpovídajících na léčbu, ukázaly konzistentní výsledky. Data jsou omezena na 21 z plánovaných 60 pacientů s hematologickou odpovědí hlášenou u 52 % pacientů po 6 měsících. Odpovědi ve více krevních řadách byly hlášeny u 45 % pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika

Údaje plazmatických koncentrací eltrombopagu v čase shromážděné u 88 pacientů s ITP ve studiích TRA100773A a TRA100773B byly kombinovány s údaji od 111 zdravých dospělých osob v populační farmakokinetické analýze. Odhady plazmatické $AUC_{(0-\tau)}$ a C_{max} eltrombopagu u pacientů s ITP jsou uvedeny níže (tabulka 9).

Tabulka 9 Geometrický průměr (95% intervaly spolehlivosti) rovnovážného stavu plazmatických farmakokinetických parametrů eltrombopagu u dospělých pacientů s ITP

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

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

Údaje o plazmatické koncentraci eltrombopagu v závislosti na čase získané u 590 pacientů s HCV zařazených do studií fáze III TPL103922/ENABLE 1 a TPL108390/ENABLE 2 byly zkombinovány s údaji od pacientů zařazených do studie fáze II TPL102357 a zdravých dospělých subjektů za účelem vytvoření populační farmakokinetické analýzy. Odhady plazmatických hodnot C_{max} a AUC_(0-τ) eltrombopagu u pacientů s HCV zařazených do studií fáze III jsou pro jednotlivé dávky uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10 Geometrický průměr (95% IS) farmakokinetických parametrů eltrombopagu v ustáleném stavu u pacientů s chronickou HCV

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

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

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

Absorpce a biologická dostupnost

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

Distribuce

Eltrombopag je vysoce vázán na lidské plazmatické proteiny (>99,9 %), převážně na albumin. Eltrombopag je substrátem BCRP, ale není substrátem P-glykoproteinu ani AOTF1B1.

Biotransformace

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

Eliminace

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

Farmakokinetické vztahy

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

Přibližně 21 % dávky eltrombopagu může projít oxidativním metabolismem. Studie na lidských jaterních mikrozomech identifikovaly CYP1A2 a CYP2C8 jako enzymy zodpovědné za oxidaci eltrombopagu. Na základě údajů *in vitro* a *in vivo* eltrombopag neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP (viz bod 4.5).

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

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika eltrombopagu byla studována po podání eltrombopagu dospělým pacientům s poruchou funkce ledvin. Po podání jednotlivé dávky 50 mg byla $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu o 32 % až 36 % nižší u pacientů s mírnou a středně závažnou poruchou funkce ledvin a o 60 % nižší u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin v porovnání se zdravými dobrovolníky. Mezi jednotlivými pacienty s poruchou funkce ledvin a zdravými dobrovolníky byla značná variabilita a významný přesah v expozici. Koncentrace nevázaného (aktivního) eltrombopagu u takto vysoce na proteiny

vázaného léčivého přípravku nebyla měřena. Pacienti s poruchou funkce ledvin by měli užívat eltrombopag s opatrností a za pečlivého sledování, např. sledováním sérové koncentrace kreatininu a/nebo rozbory moči (viz bod 4.2). Účinnost a bezpečnost eltrombopagu nebyla stanovena u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin a současně poruchou funkce jater.

Porucha funkce jater

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

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

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

Rasa

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

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

Pohlaví

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

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

Věk

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

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

Farmakokinetika eltrombopagu byla hodnocena ve dvou studiích TRA108062/PETIT a TRA115450/PETIT2 u 168 pediatrických pacientů s ITP, kteří dostávali eltrombopag jednou denně. Po perorálním podání se plazmatická clearance eltrombopagu (CL/F) zvyšovala s rostoucí tělesnou hmotností. Odhaduje se, že vliv rasy a pohlaví na plazmatický eltrombopag (CL/F) byl srovnatelný u pediatrických a dospělých pacientů. Východo- a jihovýchodoasijské pediatrické pacienti s ITP měli přibližně o 43 % vyšší plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ v porovnání s pacienty, kteří nebyli asijského původu. Pediatrické pacienti s ITP ženského pohlaví měli přibližně o 25 % vyšší plazmatickou hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v porovnání s pacienty mužského pohlaví.

Farmakokinetické parametry eltrombopagu u pediatrických pacientů s ITP jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11 Geometrický průměr (95% CI) ustálený stav plazmatického eltrombopagu farmakokinetické parametry u pediatrických pacientů s ITP (dávkování: 50 mg jednou denně)

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologická bezpečnost a toxicita opakované dávky

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

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

Nicméně výskyt katarakty nebyl pozorován při podávání eltrombopagu mladým potkanům v tolerované dávce odpovídající 5násobku dávky podávané v pediatrikách studiích podle AUC. Katarakta nebyla pozorována u dospělých psů po 52 týdnech podávání při 2násobku klinické expozice u dospělých nebo pediatrikách pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a ekvivalentní klinické expozici u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC.

Ve studiích trvajících až 14 dní byla u myši a potkanů při expozicích, které byly obecně spojovány s morbiditou a mortalitou, pozorována renální tubulární toxicita. Tubulární toxicita byla rovněž pozorována při 2leté studii kancerogenity u myši při perorálních dávkách 25, 75 a 150 mg/kg/den. Účinky byly méně závažné při nižších dávkách a byly charakterizovány spektrem regenerativních změn. Expozice nejnižší dávce odpovídala 1,2 nebo 0,8násobku klinické expozice u dospělých nebo pediatrikách pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 0,6násobku klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC. Renální nežádoucí účinky nebyly pozorovány u potkanů po 28 týdnech expozice odpovídající 4násobku ani u psů po 52 týdnech expozice odpovídající 2násobku klinické expozice u dospělých pacientů s ITP a 3násobku a 2násobku lidské klinické expozice u pediatrikách pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 2násobku a dávce ekvivalentní klinické expozici u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC.

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

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

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

Kancerogenita a mutagenita

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

Reprodukční toxicita

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

Fototoxicita

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

Studie na juvenilních zvířatech

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Revolade 12,5 mg potahované tablety

Jádro tablety

Magnesium-stearát

Mannitol (E 421)

Mikrokrytalická celulóza

Povidon

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Potah tablety

Hypromelóza (E 464)

Makrogol 400 (E 1521)

Polysorbát 80 (E 433)

Oxid titaničitý (E 171)

Revolade 25 mg potahované tablety

Jádro tablety

Magnesium-stearát

Mannitol (E 421)

Mikrokrytalická celulóza

Povidon

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Potah tablety

Hypromelóza (E 464)

Makrogol 400 (E 1521)

Polysorbát 80 (E 433)

Oxid titaničitý (E 171)

Revolade 50 mg potahované tablety

Jádro tablety

Magnesium-stearát

Mannitol (E 421)

Mikrokrytalická celulóza

Povidon

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Potah tablety

Hypromelóza (E 464)

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Makrogol 400 (E 1521)

Oxid titaničitý (E 171)

Revolade 75 mg potahované tablety

Jádro tablety

Magnesium-stearát

Mannitol (E 421)

Mikrokrystalická celulóza

Povidon

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Potah tablety

Hypromelóza (E 464)

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Makrogol 400 (E 1521)

Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety

Hliníkový blistr (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 14 nebo 28 potahovaných tablet a multipack obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Revolade 12,5 mg potahované tablety

EU/1/10/612/010

EU/1/10/612/011

EU/1/10/612/012

Revolade 25 mg potahované tablety

EU/1/10/612/001

EU/1/10/612/002

EU/1/10/612/003

Revolade 50 mg potahované tablety

EU/1/10/612/004

EU/1/10/612/005

EU/1/10/612/006

Revolade 75 mg potahované tablety

EU/1/10/612/007

EU/1/10/612/008

EU/1/10/612/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. března 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 15. ledna 2015

10 DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Revolade 25 mg prášek pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi

Červenohnědý až žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

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

Přípravek Revolade je indikován k léčbě těžké aplastické anemie (SAA) u dospělých pacientů, kteří neodpovídali na léčbu předchozí imunosupresivní terapií nebo byli těžce předlčení a nejsou vhodní k transplantaci hematopoetických kmenových buněk (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dávkování eltrombopagu musí být nastaveno individuálně podle počtu krevních destiček pacienta. Cílem léčby eltrombopagem by neměla být normalizace počtu krevních destiček.

Prášek pro perorální suspenzi může vést k vyšší expozici eltrombopagu než tabletová léková forma (viz bod 5.2). Pokud se přechází mezi tabletou a práškem pro perorální suspenzi, tak počet krevních destiček by se měl monitorovat každé 2 týdny.

Imunitní (primární) trombocytopenie

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

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

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

Pediatrická populace ve věku od 1 roku do 5 let

Doporučená zahajovací dávka eltrombopagu je 25 mg jednou denně.

Monitorování a úprava dávky

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

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

Tabulka 1 Úprava dávky eltrombopagu u pacientů s ITP

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

* U pacientů užívajících 25 mg eltrombopagu obden, zvyšte dávku na 25 mg jednou denně.

♦ U pacientů užívajících 25 mg eltrombopagu jednou denně zvažte užívání 12,5 mg jednou denně nebo alternativně 25 mg obden.

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

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

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

Prerušeni léčby

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

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

Trombocytopenie spojená s chronickou hepatitidou C (HCV)

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

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

Úvodní dávkovací režim

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

Monitorování a úprava dávky

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

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

Dávka 100 mg eltrombopagu jednou denně se nesmí překročit.

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

Počet krevních destiček	Úprava dávky nebo odpověď
<50 000/μl po nejméně 2 týdnech léčby	Zvyšte denní dávku o 25 mg až do maximální dávky 100 mg/den.
≥50 000/μl až ≤100 000/μl	Užijte nejnižší dávku eltrombopagu tak, aby nebylo nutno snižovat dávky peginterferonu.
>100 000/μl až ≤150 000/μl	Snižte denní dávku o 25 mg. Vyčkejte 2 týdny k posouzení efektu tohoto kroku a jakýchkoliv následných úprav dávky*.
>150 000/μl	Vysaďte eltrombopag; zvyšte kontrolu počtu krevních destiček na 2x týdně. Jakmile je počet krevních destiček ≤100 000/μl, znovu zahajte léčbu s denní dávkou sníženou o 25 mg*.

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

♦ Při zahájení antivirové terapie může počet krevních destiček klesnout, dávka eltrombopagu by se tedy neměla upravovat ihned.

Ukončení léčby

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

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

Těžká aplastická anemie

Úvodní dávkovací režim

Eltrombopag se má začít podávat v dávce 50 mg jednou denně. U pacientů východo- a jihovýchodoasijského původu by měla být léčba zahájena sníženou dávkou 25 mg jednou denně (viz bod 5.2). Léčba se nesmí zahajovat u pacientů s cytogenetickými odchylkami chromozomu 7.

Monitorování a úprava dávky

Dosažení náležité hematologické odpovědi vyžaduje titraci dávky, a to obecně až do dávky 150 mg a titrace může trvat až 16 týdnů od začátku podávání eltrombopagu (viz bod 5.1). Dávka eltrombopagu se má zvyšovat o 50 mg každé 2 týdny podle potřeby až do dosažení počtu krevních destiček ≥50 000/μl. U pacientů užívajících 25 mg jednou denně se má dávka nejprve navýšit na 50 mg jednou denně před zvýšením dávky o 50 mg. Dávka 150 mg denně se nesmí překročit. V průběhu léčby eltrombopagem mají být pravidelně monitorovány klinické hematologické parametry a jaterní testy a dávkovací režim eltrombopagu upraven v závislosti na počtu krevních destiček podle tabulky 3.

Tabulka 3 Úpravy dávkování eltrombopagu u pacientů s těžkou aplastickou anemií

Počet krevních destiček	Úprava dávky nebo odpověď
<50 000/μl po nejméně 2 týdnech léčby	Zvyšte denní dávku o 50 mg do maxima 150 mg/denně. U pacientů, kteří užívají 25 mg jednou denně zvyšte nejprve dávku na 50 mg jednou denně před navýšením dávky o 50 mg.
≥50 000/μl do ≤150 000/μl	Použijte nejnižší dávku eltrombopagu pro udržení počtu krevních destiček.
>150 000/μl do ≤250 000/μl	Snižte denní dávku o 50 mg. Vyčkejte 2 týdny do zhodnocení účinku této úpravy dávkování a jakýchkoli dalších změn dávkování.
>250 000/μl	Nepodávejte eltrombopag po dobu nejméně jednoho týdne. Jakmile je počet krevních destiček ≤100 000/μl, terapii znovu zahajte denní dávkou sníženou o 50 mg.

Úprava dávky u pacientů s odpovědí ve třech krevních řadách (bílé krvinky, červené krvinky a krevní destičky)

U pacientů, kteří dosáhnou odpovědi ve třech krevních řadách, včetně nezávislosti na transfuzích trvající nejméně 8 týdnů se může dávka eltrombopagu snížit o 50 %.

Pokud zůstanou počty krevních elementů stabilní po 8 týdnech při snížené dávce, podávání eltrombopagu má být přerušeno a má se sledovat počet krevních elementů. Pokud počet krevních destiček poklesne na <30 000/μl, hemoglobin poklesne na <9 g/dl nebo absolutní počet neutrofilů (ANC) na <0.5 x 10⁹/l, může se léčba znovu zahájit předchozí účinnou dávkou.

Přerušení léčby

Pokud se neobjeví žádná hematologická odpověď po 16 týdnech terapie eltrombopagem, léčba má být přerušena. Pokud se zjistí nové cytogenetické odchylky, musí se posoudit, jestli je vhodné pokračovat v léčbě eltrombopagem (viz body 4.4 a 4.8). Nadměrný počet krevních destiček (jak je uvedeno v tabulce 3) nebo významné odchylky jaterních testů také vyžadují přerušení podávání eltrombopagu (viz bod 4.8).

Zvláštní populace pacientů

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Eltrombopag by neměl být podáván pacientům s ITP, kteří mají poruchu funkce jater (Child-Pugh skóre ≥5), jestliže nelze předpokládat, že přínos léčby převáží riziko vzniku trombózy portální žíly (viz bod 4.4).

Pokud je podávání eltrombopagu k léčbě ITP u pacientů s poruchou funkce jater pokládáno za nutné, musí lékař započít léčbu úvodní dávkou 25 mg jednou denně. Pacienti s poruchou funkce jater by měli být pozorováni před zvýšením dávky v intervalu 3 týdnů po zahájení léčby eltrombopagem.

U trombocytopenických pacientů s chronickou HCV a mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre ≤6) není potřeba upravovat dávku. U pacientů s chronickou HCV a u pacientů s těžkou aplastickou anemií s poruchou funkce jater má být podávání eltrombopagu zahájeno v dávce 25 mg

jednou denně (viz bod 5.2). Po zahájení podávání eltrombopagu pacientům s poruchou funkce jater by měli být pozorováni v intervalu 2 týdnů před zvýšením dávky.

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

Starší pacienti

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

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

Pacienti z východní a jihovýchodní Asie

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

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

Pediatrická populace

Přípravek Revolade se nedoporučuje užívat u dětí mladších jeden rok s ITP z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti. Bezpečnost a účinnost eltrombopagu nebyly u dětí a dospívajících (< 18 let) s trombocytopenií spojenou s chronickou HCV nebo SAA stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání (viz bod 6.6)

Perorální podání.

Suspenze by měl být užita nejméně dvě hodiny před užitím nebo čtyři hodiny po užití jakéhokoli z produktů, jako jsou antacida, mléčné výrobky (nebo jiné potraviny obsahující kalcium), nebo minerální doplňky obsahujících polyvalentní kationty (např. železo, kalcium, magnezium, hliník, selen a zinek) (viz body 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Kombinace s přímo působícími antivirotky

Bezpečnost a účinnost v kombinaci s přímo působícími antivirotky schválenými pro léčbu chronické hepatitidy C nebyly stanoveny.

Riziko hepatotoxicity

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

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

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

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

Jaterní dekompenzace (podání s interferonem)

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

U pacientů s chronickou HCV s jaterní cirhózou může být riziko jaterní dekompenzace při podání interferonu alfa. Ve dvou kontrolovaných klinických studiích u trombocytopenických pacientů s HCV nastala jaterní dekompenzace (ascites, hepatická encefalopatie, krvácení z varixů, spontánní bakteriální peritonitida) častěji v rameni s eltrombopagem (11 %) než v rameni s placebem (6 %). U

pacientů s nízkými hladinami albuminu (≤ 35 g/l) nebo s MELD skóre ve výchozím stavu ≥ 10 bylo 3krát vyšší riziko jaterní dekompenzace a zvýšené riziko fatálních nežádoucích účinků v porovnání s pacienty s méně pokročilým jaterním onemocněním. Navíc byl přínos léčby vyjádřený jako poměr dosažené SVR v porovnání s placebem u těchto pacientů omezený (zejména u pacientů s výchozí hladinou albuminu ≤ 35 g/l) v porovnání s celou skupinou. Eltrombopag má být těmto pacientům podán pouze po pečlivém posouzení očekávaného přínosu v porovnání s riziky. Pacienti s těmito charakteristikami mají být pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytují známky a příznaky jaterní dekompenzace. Kritéria k vysazení léčby je třeba vyhledat v odpovídajícím souhrnu údajů o přípravku (SPC) přípravku s interferonem. Pokud je antivirová terapie vysazena kvůli jaterní dekompenzaci, má být léčba eltrombopagem ukončena.

Trombotické/tromboembolické komplikace

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

U pacientů s chronickým onemocněním jater (CLD), kteří byli léčeni eltrombopagem v dávce 75 mg jednou denně po dobu 2 týdnů před plánovanými lékařskými zákroky invazivního charakteru, bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku tromboembolických příhod (TEE). U šesti ze 143 (4 %) dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater, kterým byl podáván eltrombopag, se vyskytly tromboembolické příhody (TEE) (všechny portálního venózního systému) a u dvou ze 145 (1 %) pacientů ve skupině dostávající placebo se vyskytly tromboembolické příhody (TEE) (jedna portálního venózního systému a jeden infarkt myokardu). U pěti z 6 pacientů léčených eltrombopagem se při počtu krevních destiček $>200\,000/\mu\text{l}$ vyskytly tromboembolické komplikace do 30 dní po podání poslední dávky eltrombopagu. Eltrombopag není indikován k léčbě trombocytopenie u pacientů s chronickým jaterním onemocněním připravovaným na invazivní zákrok.

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

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

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

Krvácení po přerušení léčby eltrombopagem

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

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

Tvorba retikulinových vláken v kostní dřeni a riziko fibrózy kostní dřene

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

Před zahájením léčby eltrombopagem by měl být pečlivě vyšetřen nátěr z periferní krve k výchozímu stanovení morfologických abnormalit krevních buněk. Po nastavení stabilní dávky eltrombopagu se celkový krevní obraz včetně počtu bílých krvinek a diferenciálního rozpočtu bílých krvinek provádí jednou měsíčně. Pokud jsou pozorovány nezralé nebo dysplastické buňky, je nutné další vyšetření nátěru z periferní krve ke zhodnocení nových nebo zhoršení se stávajících morfologických abnormalit (např. kapkovité nebo jaderné červené krvinky, nezralé bílé krvinky) nebo cytopenie. Pokud se u pacienta objeví nové morfologické abnormality, nebo se zhorší ty stávající, nebo se rozvine cytopenie, je nutné léčbu eltrombopagem přerušit a zvážit biopsii kostní dřene, včetně zhodnocení fibrotizace kostní dřene.

Progrese již přítomného myelodysplastického syndromu (MDS)

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

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

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

Účinnost a bezpečnost přípravku Revolade nebyla stanovena pro léčbu trombocytopenie způsobené MDS. Přípravek Revolade nemá být mimo klinické studie používán k léčbě trombocytopenie způsobené MDS.

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

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

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

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

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

Oční změny

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

Prodloužení intervalu QT/QTc

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

Ztráta odpovědi na eltrombopag

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

Pediatrická populace

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

Interference s laboratorními testy

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky eltrombopagu na jiná léčiva

Inhibitory HMG CoA reduktázy

Podávání eltrombopagu v dávce 75 mg jednou denně po dobu 5 dnů spolu s jednotlivou dávkou 10 mg rosuvastatinu, jako substrátu OATP1B1 a BCRP, 39 zdravým dospělým subjektům zvýšilo hladinu C_{max} rosuvastatinu v plazmě o 103% (90% interval spolehlivosti [IS]: 82%, 126%) a $AUC_{0-\infty}$ o 55 % (90% IS: 42 %, 69 %). Interakce jsou rovněž očekávány s dalšími inhibitory HMG-CoA reduktázy, včetně atorvastatinu, fluvastatinu, lovastatinu, pravastatinu a simvastatinu. Pokud jsou statiny podávány spolu s eltrombopagem, mělo by být zváženo snížení dávky statinů a pečlivé monitorování jejich nežádoucích účinků (viz bod 5.2).

Substráty OATP1B1 a BCRP

Eltrombopag a substráty OATP1B1 (např. metotrexát) a BCRP (např. topotekan a metotrexát) by se měly společně podávat pouze s opatrností (viz bod 5.2).

Substráty cytochromu P450

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

Inhibitory proteázy HCV

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

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

Účinky jiných léčiv na eltrombopag

Cyklosporin

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

Polyvalentní kationty (chelace)

Eltrombopag tvoří s polyvalentními kationty (jako je železo, kalcium, magnezium, hliník, selen a zinek) cheláty. Podání jednotlivé dávky eltrombopagu 75 mg s antacidem obsahujícím polyvalentní kationty (1 524 mg hydroxidu hlinitého a 1 425 mg uhličitanu hořečnatého) snížilo plazmatické $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu o 70 % (90% IS: 64 %, 76 %) a $C_{\max}$ o 70 % (90 % IS: 62 %, 76 %). Eltrombopag se má užívat nejméně dvě hodiny před nebo čtyři hodiny po výrobcích jako jsou antacida, mléčné výrobky nebo minerální doplňky obsahující polyvalentní kationty, aby se zabránilo významnému snížení absorpce eltrombopagu v důsledku chelace (viz body 4.2 a 5.2).

Lopinavir/ritonavir

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

Inhibitory a induktory CYP1A2 a CYP2C8

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

Inhibitory proteázy HCV

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

Léčivé přípravky k léčbě ITP

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

Interakce s potravou

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

Podání jedné 50mg dávky eltrombopagu ve formě tablet se standardní vysocekalorickou, vysocetučnou snídaní, obsahující mléčné výrobky, snížilo průměrné plazmatické koncentrace eltrombopagu $AUC_{0-\infty}$ o 59 % a C_{max} o 65 %.

Podání jedné 25mg dávky eltrombopagu ve formě prášku pro perorální suspenzi společně s jídlem s vysokým obsahem vápníku, středním obsahem tuku a středním obsahem kalorií, snížilo průměrné plazmatické koncentrace eltrombopagu $AUC_{0-\infty}$ o 75 % a C_{max} o 79 %. Toto snížení expozice nebylo tak výrazné, pokud byla 25mg dávka eltrombopagu ve formě prášku pro perorální suspenzi podána 2 hodiny před jídlem s vysokým obsahem vápníku (průměrná hodnota $AUC_{0-\infty}$ se snížila o 20 % a průměrná hodnota C_{max} o 14 %).

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Přípravek Revolade není doporučen v průběhu těhotenství.

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Imunitní (primární) trombocytopenie u dospělých a pediatrických pacientů

Bezpečnost přípravku Revolade byla hodnocena u dospělých pacientů (n=763) sloučením dat z dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií TRA100773A a B, TRA102537 (RAISE) a TRA113765, ve kterých bylo 403 pacientů léčeno přípravkem Revolade a 179 pacientů placebem a dat z ukončených otevřených studií (n=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) a TRA112940 (viz bod 5.1). Pacienti dostávali studijní medikaci po dobu až 8 let (u studie EXTEND). Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky byly hepatotoxicita a trombotické/tromboembolické příhody. Nejčastější nežádoucí účinky zaznamenané u nejméně 10 % pacientů zahrnovaly: nauzeu, průjem, zvýšenou hladinu alaninaminotransferázy a bolest zad.

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

Trombocytopenie spojená s HCV u dospělých pacientů

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

Těžká aplastická anemie u dospělých pacientů

Bezpečnost přípravku Revolade u těžké aplastické anemie byla hodnocena v jednoramenné, otevřené studii (n=43), ve které bylo léčeno 11 pacientů (26 %) po dobu >6 měsíců a 7 pacientů (16 %) bylo léčeno >1 rok (viz bod 5.1). Nejčastější nežádoucí účinky objevující se u nejméně 10 % pacientů

zahrnovaly bolest hlavy, závratě, kašel, orofaryngeální bolest, rinoreu, nauzeu, průjem, abdominální bolest, zvýšení transamináz, artralgie, bolest končetin, svalové křeče, únavu a pyrexii.

Přehled nežádoucích účinků

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

Populace z ITP studií

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Nasofaryngitida*, infekce horních dýchacích cest*
	Časté	Faryngitida, chřipka, orální herpes, pneumonie, sinusitida, tonzilitida, infekce dýchacích cest, gingivitida
	Méně časté	Kožní infekce
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	Méně časté	Rakovina rektosigmoidea
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anemie, eozinofilie, leukocytóza, trombocytopenie, snížení hemoglobinu, snížení počtu bílých krvinek
	Méně časté	Anizocytóza, hemolytická anemie, myelocytóza, zvýšení počtu neutrofilních tyčků, přítomnost myelocytů, zvýšení počtu destiček, zvýšení hladiny hemoglobinu
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypokalemie, snížení chuti k jídlu, zvýšení kyseliny močové v krvi
	Méně časté	Anorexie, dna, hypokalcemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Poruchy spánku, deprese
	Méně časté	Apatie, alterace nálady, pláčivost
Poruchy nervového systému	Časté	Parestezie, hypoestezie, somnolence, migréna
	Méně časté	Tremor, poruchy rovnováhy, dysestezie, hemiparéza, migréna s aurou, periferní neuropatie, periferní sensorická neuropatie, porucha řeči, toxická neuropatie, vaskulární bolest hlavy
Poruchy oka	Časté	Suché oko, rozmazané vidění, bolest oka, snížení zrakové ostrosti
	Méně časté	Zkalení čočky, astigmatismus, kortikální katarakta, zvýšené slzení, retinální hemoragie, retinální pigmentová epitheliopatie, porucha zraku, abnormální výsledky testů ostrosti zraku, blefaritida, keratokonjunktivitis sicca
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Bolest ucha, vertigo
Srdeční poruchy	Méně časté	Tachykardie, akutní infarkt myokardu, kardiovaskulární poruchy, cyanóza, sinusová tachykardie, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu
Cévní poruchy	Časté	Hluboká žilní trombóza, hematomy, návaly horka
	Méně časté	Embolie, superficiální tromboflebitida, zrudnutí

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

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

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

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

Populace z HCV studií (v kombinaci s antivirovou terapií interferonem a ribavirinem)

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie, únava, onemocnění podobné chřipce, astenie, zimnice
	Časté	Podrážděnost, bolest, malátnost, reakce v místě vpichu, nekardiální bolest na hrudi, otok, periferní otok
	Méně časté	Pruritus v místě vpichu, vyrážka v místě vpichu, hrudní diskomfort
Vyšetření	Časté	Zvýšení bilirubinu v krvi, snížení hmotnosti, snížení počtu bílých krvinek, snížení hemoglobinu, snížení počtu neutrofilů, zvýšení INR, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, zvýšení glukózy v krvi, snížení albuminu v krvi
	Méně časté	Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu

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

Populace z SAA studií

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krevního a lymfatického systému	Časté	Neutropenie, infarkt sleziny
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Přetížení železem, snížená chuť k jídlu, hypoglykemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Anxieta, deprese
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy, závrať
	Časté	Synkopa
Poruchy očí	Časté	Suché oko, katarakta, okulární ikterus, rozmazané vidění, porucha vidění, plovoucí zákaly sklivce
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel, orofaryngeální bolest, rinorea
	Časté	Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, nauzea, krvácení dásní, bolest břicha
	Časté	Tvorba puchýřů na ústní sliznici, bolest v ústech, zvracení, abdominální diskomfort, zácpa, abdominální distenze, dysfagie, porucha zbarvení stolice, oteklý jazyk, porucha gastrointestinální motility, plynatost
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšené transaminázy
	Časté	Zvýšený krevní bilirubin (hyperbilirubinemie), žloutenka
	Není známo	Poškození jater způsobené léky* * Případy poškození jater způsobené léky byly hlášeny u ITP a HCV pacientů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Petechie, vyrážka, pruritus, kopřivka, kožní léze, makulární vyrážka
	Není známo	Diskolorace kůže, hyperpigmentace pokožky
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Bolest kloubů, bolest končetin, svalové spasmy
	Časté	Bolest zad, myalgie, bolest kostí
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Chromaturie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava, horečka, zimnice
	Časté	Astenie, periferní otok, malátnost
Vyšetření	Časté	Zvýšení krevní kreatin fosfokinázy

Popis vybraných nežádoucích účinků

Trombotické/tromboembolické příhody (TEE)

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

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

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

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

Jaterní dekompenzace (podání s interferonem)

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

Hepatotoxicita

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

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

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

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

Trombocytopenie po přerušení léčby

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

Zvýšená tvorba retikulinových vláken v kostní dřeni

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

Cytogenetické odchylky

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

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

Hematologické malignity

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie s imunitní (primární) trombocytopenií (ITP)

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

Dvojité zaslepené placebem kontrolované studie

RAISE:

197 pacientů s ITP bylo randomizováno v poměru 2:1 do skupin s eltrombopagem (n=135) a s placebem (n=62) a randomizace byla rozvrstvena s ohledem na to, zda pacient podstoupil splenektomii či nikoliv, na užití léčivých přípravků k léčbě ITP na počátku a výchozí počet krevních destiček. Dávka eltrombopagu byla v průběhu 6měsíční léčebné periody upravována podle individuálního počtu krevních destiček. Všichni pacienti zahajovali léčbu eltrombopagem v dávce

50 mg. Ode dne 29 až do konce léčby bylo 15 až 28 % pacientů léčených eltrombopagem udržováno na dávce ≤ 25 mg a 29 až 53 % dostávalo 75 mg.

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

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

Výsledný počet krevních destiček v rozmezí 50 000 – 400 000/ μ l, bez záchranné léčby, byl dosažen u významně vyššího počtu pacientů ve skupině léčené eltrombopagem v průběhu 6 měsíců léčby, $p < 0,001$. 54 % pacientů léčených eltrombopagem a 13 % pacientů léčených placebem dosáhlo tohoto rozmezí odpovědi po 6 týdnech léčby. Podobná odpověď krevních destiček byla udržována v průběhu celé studie, s 52 % a 16 % pacientů reagujícími na léčbu na konci 6měsíční léčebné periody.

Tabulka 4 Sekundární výsledky účinnosti ze studie RAISE

	Eltrombopag n=135	Placebo n=62
Klíčové sekundární cíle		
Souhrnný počet týdnů s počtem krevních destiček $\geq 50\,000$ – 400 000/ μ l, Průměr (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacienti s $\geq 75\%$ hodnotami v cílovém rozmezí (50 000 až 400 000/ μ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -hodnota ^a	<0,001	
Pacienti s krvácením (WHO stupně 1-4) kdykoli v průběhu 6 měsíců, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,012	
Pacienti s krvácením (WHO stupně 2-4) kdykoli v průběhu 6 měsíců, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,002	
Nutnost záchranné terapie, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,001	
Pacienti s ITP terapií na počátku studie (n)	63	31
Pacienti, kteří se pokusili snížit nebo přerušit původní terapii, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,016	

a Model logistické regrese upravený podle parametrů stratifikace při randomizaci

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

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

TRA100773B:

Primárním cílem účinnosti byl poměr reagujících pacientů, definovaných jako pacienti s ITP, u kterých se zvýšil počet krevních destiček na $\geq 50\,000$ / μ l ve dni 43 z výchozích hodnot, které byly

<30 000/μl; pacienti, kteří předčasně vystoupili ze studie z důvodu počtu krevních destiček >200 000/μl, byli považováni za respondéry a ti, kteří vystoupili ze studie z jakéhokoli jiného důvodu, byli považováni za non-respondéry bez ohledu na počet krevních destiček. Celkem 114 již dříve léčených pacientů pro ITP bylo randomizováno v poměru 2:1 do skupiny s eltrombopagem (n=76) a skupiny s placebem (n=38).

Tabulka 5 Výsledky účinnosti ze studie TRA100773B

	Eltrombopag n=74	Placebo n=38
Klíčové primární cíle		
Vhodné k analýzám účinnosti, n	73	37
Pacienti s počtem krevních destiček ≥50 000/μl po 42 dnech dávkování (v porovnání s výchozími hodnotami <30 000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> - hodnota ^a	< 0,001	
Klíčové sekundární cíle		
Pacienti s krvácením ke dni 43, n	51	30
Krvácení (WHO stupeň 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> - hodnota ^a	0,029	

a Model logistické regrese upravený podle parametrů stratifikace při randomizaci

V obou studiích (RAISE a TRAA100773B) byl poměr pacientů odpovídajících na léčbu eltrombopagem oproti placebu podobný bez ohledu na léčivý přípravek použitý k léčbě ITP, přítomnost nebo nepřítomnost splenektomie v anamnéze a výchozí počet krevních destiček (≤15 000/μl, >15 000/μl) při randomizaci.

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

Otevřené nekontrolované studie

REPEAT (TRA108057):

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

EXTEND (TRA105325):

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

TAPER (CETB115J2411):

Jednalo se o jednoramennou studii fáze II zahrnující pacienty s ITP léčené eltrombopagem po selhání první linie léčby kortikosteroidy bez ohledu na dobu od stanovení diagnózy. Do studie bylo zařazeno celkem 105 pacientů, u kterých byla zahájena léčba eltrombopagem v dávce 50 mg jednou denně (25 mg jednou denně pro pacienty původem z východní/jihovýchodní Asie). Dávka eltrombopagu byla

během léčebného období upravována na základě individuálního počtu trombocytů s cílem dosáhnout počtu trombocytů $\geq 100\,000/\mu\text{l}$.

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

Analýza setrvalé odpovědi na léčbu

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

Doba trvání postupného vysazování byla individualizována v závislosti na počáteční dávce a odpovědi pacienta. Schéma postupného vysazování doporučovalo snížení dávky o 25 mg každé 2 týdny, pokud byl počet krevních destiček stabilní. Poté, co byla denní dávka snížena na 25 mg po dobu 2 týdnů, byla dávka 25 mg podávána pouze každý druhý den po dobu 2 týdnů až do ukončení léčby. U pacientů původem z východní/jihovýchodní Asie se snižování dávky provádělo v menších úbytcích o 12,5 mg každý druhý týden. Pokud došlo k relapsu (definovanému jako počet krevních destiček $< 30\,000/\mu\text{l}$), byla pacientům nabídnuta nová léčba eltrombopagem ve vhodné počáteční dávce.

Osmdesát devět pacientů (84,8 %) dosáhlo úplné odpovědi (počet krevních destiček $\geq 100\,000/\mu\text{l}$) (krok 1, tabulka 6) a 65 pacientů (61,9 %) si udrželo úplnou odpověď po dobu alespoň 2 měsíců s počtem krevních destiček, který neklesl pod $70\,000/\mu\text{l}$ (krok 2, tabulka 6). U čtyřiceti čtyř pacientů (41,9 %) bylo možné postupně snižovat dávku eltrombopagu až do úplného vysazení při zachování počtu krevních destiček $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ bez krvácivých příhod nebo použití záchranné terapie (krok 3, tabulka 6).

Studie splnila primární cíl tím, že prokázala schopnost eltrombopagu vyvolat setrvalou odpověď na léčbu, bez krvácivých příhod nebo použití záchranné terapie do 12. měsíce u 32 ze 105 zařazených pacientů (30,5 %; $p < 0,0001$; 95% CI: 21,9; 40,2) (krok 4, tabulka 6). Do 24. měsíce si 20 ze 105 zařazených pacientů (19,0 %; 95% CI: 12,0; 27,9) udrželo setrvalou odpověď na léčbu bez krvácivých příhod nebo použití záchranné terapie (krok 5, tabulka 6).

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

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

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

U dvaceti ze 105 pacientů (19,0 %) se během léčby objevilo mírné až závažné krvácení před zahájením snižování dávky. Pět ze 65 pacientů (7,7 %), kteří začali s postupným snižováním dávky, zaznamenalo během snižování dávky mírné až středně závažné krvácení. Během snižování dávky nedošlo k žádné příhodě závažného krvácení. U dvou ze 44 pacientů (4,5 %), kteří postupně vysadili a ukončili léčbu eltrombopagem, se po přerušení léčby do 12. měsíce vyskytly mírné až středně závažné

příhody krvácení. Během tohoto období nedošlo k žádné příhodě závažného krvácení. U žádného z pacientů, kteří vysadili eltrombopag a vstoupili do druhého roku sledování, se nevyskytla během druhého roku příhoda krvácení. Během 2letého sledování byly hlášeny dvě fatální příhody intrakraniálního krvácení. Obě příhody se vyskytly při léčbě, nikoli v souvislosti se snižováním dávky. Tyto příhody nebyly považovány za související se studijní léčbou.

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

Tabulka 6 Podíl pacientů se setrvalou odpovědí na léčbu ve 12. měsíci a ve 24. měsíci (úplný soubor analýzy) ve studii TAPER

	Všichni pacienti N=105		Testování hypotéz	
	n (%)	95% CI	p-hodnota	Zamítnutí H0
Krok 1: Pacienti, kteří alespoň jednou dosáhli počtu krevních destiček $\geq 100\,000/\mu\text{l}$	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Krok 2: Pacienti, kteří si udrželi stabilní počet krevních destiček po dobu 2 měsíců po dosažení $100\,000/\mu\text{l}$ (žádné hodnoty $<70\,000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
Krok 3: Pacienti, u kterých bylo možné postupně snižovat dávku eltrombopagu až do úplného vysazení, přičemž počet krevních destiček byl zachován $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ bez výskytu krvácivých příhod nebo použití jakékoli záchranné terapie	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
Krok 4: Pacienti se setrvalou odpovědí na léčbu až do 12. měsíce, s počtem krevních destiček udržovaným $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ bez výskytu krvácivých příhod nebo použití jakékoli záchranné terapie	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	$<0,0001^*$	Ano
Krok 5: Pacienti se setrvalou odpovědí na léčbu od 12. do 24. měsíce, udržující počet krevních destiček $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ při absenci krvácivých příhod nebo použití jakékoli záchranné terapie	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

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

n: Počet pacientů v odpovídající kategorii.

95% CI pro frekvenční distribuci byl vypočítán pomocí Clopper-Pearsonovy exaktní metody. Clopper-Pearsonův test byl použit pro testování, zda podíl respondentů byl $>15\%$. CI a p-hodnota jsou uvedeny.

* Označuje statistickou významnost (jednostrannou) na hladině významnosti 0,05

Výsledky analýzy odpovědi na léčbu podle času od diagnózy ITP

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

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

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

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

Míra trvalé odpovědi, definovaná jako počet trombocytů $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ pro alespoň 6 z 8 po sobě jdoucích hodnocení bez záchranné terapie během prvních 6 měsíců studie, byla 71 % (95% CI: 56 % až 83 %) u nově diagnostikovaných pacientů s ITP, 81 % (95% CI: 58 % až 95 %) a 72 % (95% CI: 47 % až 90,3 %) u pacientů s perzistentní ITP (diagnóza ITP 3 až <6 měsíců resp. 6 až ≤ 12 měsíců) a 80 % (95% CI: 52 % až 96 %) u pacientů s chronickou ITP.

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

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

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

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

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

TRA115450 (PETIT2):

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

Signifikantně větší poměr pacientů s eltrombopagem (40 %) ve srovnání s pacienty s placebem (3 %) dosáhl primárního cílového parametru (Odds Ratio: 18,0 [95% CI: 2,3; 140,9] p < 0,001). Výsledek byl podobný ve všech třech věkových kohortách (Tabulka 7).

Tabulka 7 Míra setrvalé destičkové odpovědi podle věkové kohorty u pediatrických pacientů s chronickou ITP

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

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

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

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

TRA108062 (PETIT):

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

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

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

Studie zabývající se trombocytopenií spojenou s chronickou hepatitidou C

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

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

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

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

V obou HCV studiích dosáhl SVR významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené eltrombopagem (n=201, 21 %) v porovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo (n=65, 13 %) (viz tabulka 8). Zlepšení poměru pacientů, kteří dosáhli SVR, bylo konzistentní napříč všemi podskupinami v randomizačních ramenech [výchozí počet krevních destiček (<50 000 vs. >50 000), virová zátěž (<800 000 IU/ml vs. ≥800 000 IU/ml) a genotyp (2/3 vs. 1/4/6)].

Tabulka 8 Virologická odpověď u HCV pacientů ve studiích ENABLE 1 a ENABLE 2

	Souhrnná data		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pacienti, kteří dosáhli cílového počtu krevních destiček a u kterých byla zahájena antivirová terapie ^c	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Celkový počet pacientů, kteří vstoupili do fáze antivirové léčby	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% pacientů dosahujících virologické odpovědi					
Celková SVR ^d	21	13	23	14	19	13
<i>Genotyp HCV RNA</i>						
Genotyp 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotyp 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Hladiny albuminu ^f</i>						
≤35g/l	11	8				
>35g/l	25	16				
<i>MELD skóre ^f</i>						
≥10	18	10				
<10	23	17				

- a Eltrombopag podávaný v kombinaci s peginterferonem alfa-2a (180 µg jednou týdně po dobu 48 týdnů u genotypů 1/4/6; 24 týdnů u genotypů 2/3) plus ribavirin (800 až 1 200 mg denně ve dvou rozdělených dávkách podávaných perorálně)
- b Eltrombopag podávaný v kombinaci s peginterferonem alfa -2b (1,5 µg/kg jednou týdně po dobu 48 týdnů u genotypů 1/4/6; 24 týdnů u genotypů 2/3) plus ribavirin (800 až 1 400 mg perorálně ve dvou rozdělených dávkách)
- c Cílový počet krevních destiček byl ≥90 000/µl v ENABLE 1 a ≥100 000/µl v ENABLE 2. V ENABLE 1 bylo 682 pacientů randomizováno do fáze antivirové terapie; 2 pacienti však odvolali souhlas před zahájením antivirové terapie.
- d P hodnota <0,05 pro eltrombopag versus placebo
- e 64 % pacientů ve studii ENABLE 1 a ENABLE 2 mělo genotyp 1
- f Post-hoc analýzy

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

Těžká aplastická anémie

Eltrombopag byl studován v jednoramenné otevřené studii, probíhající v jednom centru, u 43 pacientů s těžkou aplastickou anémií s refrakterní trombocytopenií, kteří byli léčeni nejméně jednou imunosupresivní terapií (IST) a kteří měli počet krevních destiček ≤30 000/µl.

Většina pacientů, 33 (77 %), byla hodnocena jako „primárně refrakterní onemocnění“, které neodpovídalo na IST v žádné linii. Zbylých 10 pacientů mělo nedostatečnou odpověď v podobě úpravy počtu trombocytů na předchozí terapii. Pacienti užívali ve všech 10 případech nejméně 2 předchozí IST režimy a 50 % užívalo nejméně 3 předchozí IST režimy. Pacienti s Fanconiho anemií, infekcí bez odpovědi na vhodnou léčbu a velikostí PNH klonu ≥ 50 % neutrofilů, byli ze studie vyloučeni.

Medián počtu krevních destiček ve výchozím stavu byl 20 000/ μ l, hemoglobin byl 8,4 g/dl, ANC byl $0,58 \times 10^9$ /l a celkový počet retikulocytů byl $24,3 \times 10^9$ /l. Osmdesát šest procent pacientů bylo závislých na transfuzích červených krvinek a 91 % bylo závislých na transfuzích krevních destiček. Většina pacientů (84 %) užívala nejméně 2 předchozí imunosupresivní terapie. Tři pacienti měli ve výchozím stavu cytogenetické odchylky.

Primárním cílem byla hematologická odpověď, hodnocená po 12 týdnech léčby eltrombopagem. Hematologická odpověď byla definována jako splnění jednoho nebo více z následujících kritérií: 1) zvýšení počtu krevních destiček o 20 000/ μ l nad výchozí hladinu nebo ustálení počtu krevních destiček bez transfuzní závislosti na dobu minimálně 8 týdnů; 2) zvýšení hemoglobinu o $>1,5$ g/dl, nebo snížení o ≥ 4 jednotky transfuzí červených krvinek (RBC) po dobu 8 po sobě následujících týdnů; 3) zvýšení celkového počtu neutrofilů (ANC) o 100 % nebo zvýšení ANC o $>0,5 \times 10^9$ /l.

Míra hematologické odpovědi ve 12. týdnu byla 40 % (17/43 pacientů; 95% CI 25, 56), k většině odpovědí došlo v jedné krevní řadě (13/17, 76 %), zatímco 3 odpovědi byly ve dvou krevních řadách a 1 ve třech krevních řadách. Léčba eltrombopagem byla ukončena po 16 týdnech, pokud se neobjevila hematologická odpověď nebo nezávislost na transfuzích. Pacienti, kteří odpovídali na léčbu, pokračovali v terapii v prodloužené fázi této studie. Celkově vstoupilo do prodloužené fáze studie 14 pacientů. Devět z těchto pacientů dosáhlo odpovědi ve více krevních řadách, 4 z 9 pokračovali v léčbě a 5 ukončilo léčbu eltrombopagem a udrželo si odpověď (medián sledování: 20,6 měsíce, rozsah: 5,7 až 22,5 měsíce). Zbylých 5 pacientů ukončilo léčbu, tři kvůli relapsu při návštěvě v měsíci 3 prodloužené fáze.

V průběhu léčby eltrombopagem se stalo 59 % (23/39) pacientů nezávislými na podávání transfuzí krevních destiček (28 dní bez transfuze krevních destiček) a u 27 % (10/37) pacientů došlo k nezávislosti na transfuzích červených krvinek (56 dní bez RBC transfuze). Nejdelší období bez transfuze trombocytů bylo u pacientů bez odpovědi 27 dní (medián). Nejdelší období bez transfuze trombocytů bylo u pacientů s odpovědí 287 dnů (medián). Nejdelší období bez transfuze erytrocytů bylo pro pacienty bez odpovědi 29 dnů (medián). Nejdelší období bez transfuze erytrocytů bylo pro pacienty s odpovědí 266 dnů (medián).

V porovnání s výchozím stavem mělo přes 50 % pacientů závislých na podávání transfuzí o >80 % sníženou potřebu transfuzí krevních destiček a RBC.

Předběžné výsledky podpůrné studie (studie ELT116826), nerandomizované, jednoramenné, otevřené studie fáze II u SAA pacientů neodpovídajících na léčbu, ukázaly konzistentní výsledky. Data jsou omezena na 21 z plánovaných 60 pacientů s hematologickou odpovědí hlášenou u 52 % pacientů po 6 měsících. Odpovědi ve více krevních řadách byly hlášeny u 45 % pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika

Údaje plazmatických koncentrací eltrombopagu v čase shromážděné u 88 pacientů s ITP ve studiích TRA100773A a TRA100773B byly kombinovány s údaji od 111 zdravých dospělých osob v populační farmakokinetické analýze. Odhady plazmatické AUC_(0- τ) a C_{max} eltrombopagu u pacientů s ITP jsou uvedeny níže (tabulka 9).

Tabulka 9 Geometrický průměr (95% intervaly spolehlivosti) rovnovážného stavu plazmatických farmakokinetických parametrů eltrombopagu u dospělých pacientů s ITP

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

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

Údaje o plazmatické koncentraci eltrombopagu v závislosti na čase získané u 590 pacientů s HCV zařazených do studií fáze III TPL103922/ENABLE 1 a TPL108390/ENABLE 2 byly zkombinovány s údaji od pacientů zařazených do studie fáze II TPL102357 a zdravých dospělých dobrovolníků za účelem vytvoření populační farmakokinetické analýzy. Odhady plazmatických hodnot C_{max} a AUC_(0-τ) eltrombopagu u pacientů s HCV zařazených do studií fáze III jsou pro jednotlivé dávky uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10 Geometrický průměr (95% IS) farmakokinetických parametrů eltrombopagu v ustáleném stavu u pacientů s chronickou HCV

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

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

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

Absorpce a biologická dostupnost

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

Distribuce

Eltrombopag je vysoce vázán na lidské plazmatické proteiny (>99,9 %), převážně na albumin. Eltrombopag je substrátem BCRP, ale není substrátem P-glykoproteinu ani AOTF1B1.

Biotransformace

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

Eliminace

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

Farmakokinetické vztahy

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

Přibližně 21 % dávky eltrombopagu může projít oxidativním metabolismem. Studie na lidských jaterních mikrozomech identifikovaly CYP1A2 a CYP2C8 jako enzymy zodpovědné za oxidaci eltrombopagu. Na základě údajů *in vitro* a *in vivo* eltrombopag neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP (viz bod 4.5).

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

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika eltrombopagu byla studována po podání eltrombopagu dospělým pacientům s poruchou funkce ledvin. Po podání jednotlivé dávky 50 mg byla $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu o 32 % až 36 % nižší u pacientů s mírnou a středně závažnou poruchou funkce ledvin a o 60 % nižší u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin v porovnání se zdravými dobrovolníky. Mezi jednotlivými pacienty s poruchou funkce ledvin a zdravými dobrovolníky byla značná variabilita a významný přesah v expozici. Koncentrace nevázaného (aktivního) eltrombopagu u takto vysoce na proteiny

vázaného léčivého přípravku nebyla měřena. Pacienti s poruchou funkce ledvin by měli užívat eltrombopag s opatrností a za pečlivého sledování, např. sledováním sérové koncentrace kreatininu a/nebo rozbory moči (viz bod 4.2). Účinnost a bezpečnost eltrombopagu nebyla stanovena u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin a současně poruchou funkce jater.

Porucha funkce jater

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

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

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

Rasa

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

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

Pohlaví

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

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

Věk

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

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

Farmakokinetika eltrombopagu byla hodnocena ve dvou studiích TRA108062/PETIT a TRA115450/PETIT2 u 168 pediatrických pacientů s ITP, kteří dostávali eltrombopag jednou denně. Po perorálním podání se plazmatická clearance eltrombopagu (CL/F) zvyšovala s rostoucí tělesnou hmotností. Odhaduje se, že vliv rasy a pohlaví na plazmatický eltrombopag (CL/F) byl srovnatelný u pediatrických a dospělých pacientů. Východo- a jihovýchodoasijské pediatrické pacienti s ITP měli přibližně o 43% vyšší plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ v porovnání s pacienty, kteří nebyli asijského původu. Pediatrické pacienti s ITP ženského pohlaví měli přibližně o 25 % vyšší plazmatickou hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v porovnání s pacienty mužského pohlaví.

Farmakokinetické parametry eltrombopagu u pediatrických pacientů s ITP jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11 Geometrický průměr (95% CI) ustálený stav plazmatického eltrombopagu farmakokinetické parametry u pediatrických pacientů s ITP (dávkování: 50 mg jednou denně)

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologická bezpečnost a toxicita opakované dávky

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

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

Nicméně výskyt katarakty nebyl pozorován při podávání eltrombopagu mladým potkanům v tolerované dávce odpovídající 5násobku dávky podávané v pediatrikách studiích podle AUC. Katarakta nebyla pozorována u dospělých psů po 52 týdnech podávání při 2násobku klinické expozice u dospělých nebo pediatrikách pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a ekvivalentní klinické expozici u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC.

Ve studiích trvajících až 14 dní byla u myši a potkanů při expozicích, které byly obecně spojovány s morbiditou a mortalitou, pozorována renální tubulární toxicita. Tubulární toxicita byla rovněž pozorována při 2leté studii kancerogenity u myši při perorálních dávkách 25, 75 a 150 mg/kg/den. Účinky byly méně závažné při nižších dávkách a byly charakterizovány spektrem regenerativních změn. Expozice nejnižší dávce odpovídala 1,2 nebo 0,8násobku klinické expozice u dospělých nebo pediatrikách pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 0,6násobku klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC. Renální nežádoucí účinky nebyly pozorovány u potkanů po 28 týdnech expozice odpovídající 4násobku ani u psů po 52 týdnech expozice odpovídající 2násobku klinické expozice u dospělých pacientů s ITP a 3násobku a 2násobku lidské klinické expozice u pediatrikách pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 2násobku a dávce ekvivalentní klinické expozici u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC.

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

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

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

Kancerogenita a mutagenita

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

Reprodukční toxicita

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

Fototoxicita

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

Studie na juvenilních zvířatech

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Sukralóza
Xanthanová klovatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Léčivý přípravek by se měl podat ihned po rekonstituci, ale může se uchovávat po dobu maximálně 30 minut.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sáčky z laminátové fólie zapečetěné za tepla. Laminovací materiál obsahuje polyester (PET)/orientovaný polyamid (OPA)/9 µm hliníkovou folii (AL)/vrstvu tepelně utěsněného poethylenu nízké hustoty (LDPE). Kontaktní materiál produktu je tepelně utěsněná vrstva polyethylenu. Sáčky jsou baleny v kitu společně s míchací lahvičkou z HDPE o velikosti 40 ml a 30 jednorázovými perorálními dávkovacími stříkačkami o velikosti 20 ml (polypropylen/silikonová guma) se stupnicí po 1 ml. Navíc zahrnuje uzávěr (etylen vinyl acetát/LDPE) se závitem umožňujícím vložení stříkačky do lahvičky.

Velikost balení je 30 sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Návod na přípravu

Vyhňte se přímému kontaktu s lékem. Omyjte ihned všechno mýdlem a vodou.

Příprava a podání prášku pro perorální suspenzi:

- Perorální suspenzi užijte ihned po namíchání. Suspenzi, kterou neužijete do 30 minut po přípravě, vyhod'te.
- Suspenzi připravte jenom s vodou.
- Přidejte 20 ml vody a obsah předepsaného množství sáčků (v závislosti na předepsané dávce) do dodané míchací lahvičky a lehce promíchejte.
- Celý obsah lahvičky dejte pacientovi za pomoci jedné z přiložených perorálních stříkaček.
- **DŮLEŽITÉ:** určité množství léku zůstane v míchací lahvičce, proto učiňte následující kroky.
- Přidejte 10 ml vody do míchací lahvičky a lehce promíchejte.
- Celý obsah lahvičky dejte pacientovi za pomoci stejné perorální stříkačky.

Mytí míchacího zařízení:

- Použitou perorální stříkačku vyhod'te.
- Vypláchněte míchací lahvičku a víčko pod tekoucí vodou (míchací lahvička může zůstat zbarvená, to je normální).
- Nechte vše vysušit na vzduchu.
- Umyjte si ruce mýdlem a vodou.

Nepoužívejte perorální dávkovací stříkačku opakovaně. K přípravě každé dávky přípravku Revolade pro přípravu perorální suspenze má být použita nová jednorázová perorální dávkovací stříkačka.

Více informací ohledně přípravy a podání suspenze naleznete v Návodu na přípravu v příbalové informaci.

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/10/612/013

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. března 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 15. ledna 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg a 75 mg potahované tablety:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovinsko

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španělsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Španělsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Revolade 25 mg prášek pro perorální suspenzi

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO 12,5 mg -14, 28, 84 (3 BALENÍ PO 28) TABLET****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Revolade 12,5 mg potahované tablety

eltrombopagum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

Multipack obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/612/010 (14 potahovaných tablet)
EU/1/10/612/011 (28 potahovaných tablet)
EU/1/10/612/012 84 potahovaných tablet (3 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

revolade 12,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU

Multipack s 84 (3 balení po 28 potahovaných tabletách) – bez blue boxu – 12,5 mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Revolade 12,5 mg potahované tablety

eltrombopagum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 potahovaných tablet. Součást velkého balení (multipack), nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/612/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

revolade 12,5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Revolade 12,5 mg potahované tablety

eltrombopagum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO 25 mg -14, 28, 84 (3 BALENÍ PO 28) TABLET****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Revolade 25 mg potahované tablety

eltrombopagum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

Multipack obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/612/001 (14 potahovaných tablet)
EU/1/10/612/002 (28 potahovaných tablet)
EU/1/10/612/003 84 potahovaných tablet (3 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

revolade 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU

Multipack s 84 (3 balení po 28 potahovaných tabletách) – bez blue boxu – 25 mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Revolade 25 mg potahované tablety

eltrombopagum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 potahovaných tablet. Součást velkého balení (multipack), nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/612/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

revolade 25 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Revolade 25 mg potahované tablety

eltrombopagum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO 50 mg -14, 28, 84 (3 BALENÍ PO 28) TABLET****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Revolade 50 mg potahované tablety

eltrombopagum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

Multipack obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/612/004 (14 potahovaných tablet)
EU/1/10/612/005 (28 potahovaných tablet)
EU/1/10/612/006 84 potahovaných tablet (3 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

revolade 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU

Multipack s 84 (3 balení po 28 potahovaných tabletách) – bez blue boxu – 50 mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Revolade 50 mg potahované tablety

eltrombopagum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 potahovaných tablet. Součást velkého balení (multipack), nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/612/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

revolade 50 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Revolade 50 mg potahované tablety

eltrombopagum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO 75 mg -14, 28, 84 (3 BALENÍ PO 28) TABLET****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Revolade 75 mg potahované tablety

eltrombopagum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 75 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

Multipack obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/612/007 (14 potahovaných tablet)
EU/1/10/612/008 (28 potahovaných tablet)
EU/1/10/612/009 84 potahovaných tablet (3 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

revolade 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU

Multipack s 84 (3 balení po 28 potahovaných tabletách) – bez blue boxu – 75 mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Revolade 75 mg potahované tablety

eltrombopagum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 75 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 potahovaných tablet. Součást velkého balení (multipack), nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/612/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

revolade 75 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Revolade 75 mg potahované tablety

eltrombopagum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Krabička s 25 mg prášku pro perorální suspenzi****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Revolade 25 mg prášek pro perorální suspenzi

eltrombopagum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 sáčků a 1 lahvička na míchání + 30 jednorázových perorálních stříkaček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP
Užijte do 30 minut po rozpuštění.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/612/013 (30 sáčků s práškem pro perorální suspenzi)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

revolade 25 mg sáčky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 25 mg prášku pro perorální suspenzi - bez blue boxu – 30 sáčků

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Revolade 25 mg prášek pro perorální suspenzi
eltrombopagum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 sáčků.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Užijte do 30 minut po rozpuštění.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/612/013

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

revolade 25 mg sáčky

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM STŘEDNÍM OBALU
--

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Revolade 25 mg prášek pro perorální suspenzi

eltrombopagum

Perorální podání

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Revolade 12,5 mg potahované tablety
Revolade 25 mg potahované tablety
Revolade 50 mg potahované tablety
Revolade 75 mg potahované tablety
eltrombopagum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Revolade a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Revolade užívat
3. Jak se přípravek Revolade užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Revolade uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Revolade a k čemu se používá

Revolade obsahuje léčivou látku eltrombopag, který patří do skupiny léků nazývaných *agonisté trombopoetinového receptoru*. Užívá se ke zvýšení počtu krevních destiček v krvi. Krevní destičky jsou krevní buňky, které pomáhají zmírnit krvácení nebo mu zabraňují.

- Revolade se užívá k léčbě poruchy krvácivosti nazývané *imunitní (primární) trombocytopenie (ITP)* u pacientů starších jednoho roku, kteří již užívali jiné léky v terapii ITP (kortikosteroidy nebo imunoglobuliny) a léčba nebyla dostatečně účinná.

ITP je způsobena nízkým počtem krevních destiček (*thrombocytopenie*). Lidé s ITP mají zvýšené riziko krvácení. U pacientů s ITP se mohou objevit příznaky zahrnující *petechie* (kulaté červené skvrnky velikosti špendlíkové hlavičky, které jsou pod kůží), modřiny, krvácení z nosu, krvácející dásně a obtížné zastavení krvácení při říznutí nebo poranění.

- Revolade se rovněž může užívat k léčbě nízkého počtu krevních destiček (*thrombocytopenie*) u dospělých s infekcí virem hepatitidy C (HCV), kteří měli problémy s nežádoucími účinky v průběhu léčby interferonem. Mnozí pacienti s hepatitidou C mohou mít nízký počet krevních destiček, který nemusí být způsoben pouze vlastním onemocněním, ale také antivirovými léky užívanými k léčbě tohoto onemocnění. Užívání Revolade Vám může usnadnit dokončit celou léčbu antivirovým lékem (peginterferon a ribavirin).
- Revolade se může rovněž užívat k léčbě dospělých pacientů s nízkým počtem krevních elementů, způsobeným těžkou aplastickou anémií (SAA). SAA je onemocnění, při němž poškození kostní dřeně způsobuje nedostatek červených krvinek (*anémie*), bílých krvinek (*leukopenie*) a krevních destiček (*thrombocytopenie*).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Revolade užívat

Neužívejte přípravek Revolade

jestliže jste alergický(á) na eltrombopag nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 v odstavci „*Co přípravek Revolade obsahuje*“).

➔ Pokud si myslíte, že se Vás toto týká, **porad'te se se svým lékařem**.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Revolade se porad'te se svým lékařem:

- pokud máte **problémy s játry**. Lidé s nízkým počtem krevních destiček stejně jako lidé s pokročilým chronickým onemocněním jater (trvající delší dobu) mají zvýšené riziko nežádoucích účinků, včetně život ohrožujícího poškození jater a tvorby krevních sraženin. Váš lékař pečlivě zhodnotí riziko léčby přípravkem Revolade a během léčby budete pečlivě sledován(a).
- pokud máte **zvýšené riziko tvorby krevních sraženin** v žilách nebo tepnách, nebo pokud víte, že se krevní sraženiny vyskytují ve Vaší rodině.

Riziko tvorby krevních sraženin u Vás může být vyšší:

- se zvyšujícím se věkem;
- jestliže jste delší dobu upoután(a) na lůžko;
- jestliže trpíte nádorovým onemocněním;
- jestliže užíváte hormonální antikoncepci nebo hormonální substituční terapii;
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) operaci nebo měl(a) úraz;
- jestliže trpíte výraznou nadváhou (obezitou);
- jestliže kouříte;
- jestliže trpíte pokročilým chronickým onemocněním jater.

➔ Pokud se Vás cokoli z uvedeného týká, **informujte o tom svého lékaře** před zahájením léčby. Přípravek Revolade nemáte užívat, pokud Váš lékař neusoudí, že očekávaný přínos léčby převyší riziko tvorby krevních sraženin.

- pokud máte **kataraktu** (šedý zákal).
 - pokud trpíte jinými **poruchami krve**, jako je *myelodysplastický syndrom (MDS)*. Před zahájením léčby přípravkem Revolade Vám lékař provede testy, aby vyloučil toto onemocnění. Jestliže trpíte MDS a užíval(a) byste přípravek Revolade, mohl by se MDS zhoršit.
- ➔ Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, řekněte to svému lékaři.

Oční vyšetření

Váš lékař Vám doporučí vyšetření na kataraktu (šedý oční zákal). Jestliže nepodstupujete pravidelné oční testy, je zapotřebí, aby Vám Váš lékař zařídil pravidelná vyšetření. Můžete být rovněž vyšetřován(a), zda u Vás nedochází ke krvácení na sítnici nebo okolo sítnice (vrstva buněk citlivých na světlo v zadní části oka).

Budete podstupovat pravidelné odběry

Než začnete přípravek Revolade užívat, Váš lékař Vám provede vyšetření krve ke kontrole počtu krevních buněk (krevní obraz), včetně krevních destiček. Tyto testy se v průběhu užívání léku budou v pravidelných intervalech opakovat.

Krevní testy ke kontrole jaterních funkcí

Přípravek Revolade může způsobit zhoršení jaterních testů - zvýšení některých látek tvořených v játrech, zejména bilirubinu, alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy. Pokud podstupujete léčbu, jejímž základem je interferon, a zároveň užíváte přípravek Revolade k léčbě nízkého počtu krevních destiček způsobeného hepatitidou C, mohou se některé jaterní poruchy zhoršit.

Před zahájením užívání přípravku Revolade a poté v pravidelných intervalech Vám budou prováděny krevní testy k vyšetření jaterních funkcí. Pokud množství některých z těchto látek stoupne příliš, nebo pokud se u Vás objeví příznaky poškození jater, může být nutné užívání přípravku Revolade ukončit.

➔ **Přečtěte si informace v odstavci „Problémy s játry“ v bodě 4 této příbalové informace.**

Krevní testy ke kontrole počtu krevních destiček

Pokud přestanete přípravek Revolade užívat, počet krevních destiček se pravděpodobně znovu sníží během několika dní. Váš lékař bude počet krevních destiček sledovat a poradí Vám vhodná opatření.

Velmi vysoký počet krevních destiček může zvýšit riziko tvorby krevní sraženiny. Krevní sraženiny se však mohou též tvořit i při normálním nebo dokonce sníženém počtu krevních destiček. Váš lékař Vám upraví dávku přípravku Revolade, aby zajistil, že k takovému zvýšení počtu krevních destiček nedojde.



Pokud se u Vás objeví jakýkoliv z následujících příznaků krevní sraženiny, **vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc**:

- **otok, bolest** nebo citlivost na dotek na dolní končetině;
- **náhlá dušnost**, zvláště jestliže je doprovázena ostrou bolestí na hrudníku a/nebo zrychleným dýcháním;
- bolest břicha (žaludku), zvětšení břicha, krev ve stolici.

Testy ke kontrole kostní dřeně

U lidí s problémy s kostní dření, mohou léky, jako je Revolade, tyto problémy zhoršovat. Znamky změn v kostní dření se mohou projevit jako abnormální výsledky v krevních testech. Váš lékař může v průběhu léčby přípravkem Revolade provádět krevní testy přímo ke kontrole kostní dřeně.

Vyšetření ke kontrole výskytu krvácení ze zažívacího traktu

Jestliže podstupujete léčbu, jejímž základem je interferon, a zároveň užíváte přípravek Revolade, budete po ukončení léčby přípravkem Revolade sledován(a) pro výskyt možných známek krvácení ze žaludku nebo střeva.

Vyšetření srdce

Váš lékař může považovat za nezbytné v průběhu léčby přípravkem Revolade sledovat Vaše srdce a provádět vyšetření elektrokardiogram (EKG).

Starší lidé (65 let a starší)

O použití přípravku Revolade u pacientů ve věku 65 let a starších jsou pouze omezené údaje. Pokud Vám je 65 a více je nutné při užívání přípravku Revolade dbát opatrnosti.

Děti a dospívající

Přípravek Revolade se nedoporučuje podávat dětem s ITP mladším 1 rok. Přípravek se také nedoporučuje u osob mladších 18 let s nízkým počtem krevních destiček při hepatitidě C nebo těžké aplastické anémii.

Další léčivé přípravky a přípravek Revolade

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat včetně léků dostupných bez lékařského předpisu a vitamínů.

Některé běžně užívané léky s přípravkem Revolade vzájemně působí – včetně léků a minerálů vydávaných pouze na lékařský předpis i dostupných bez něho. Toto se týká:

- antacid, k léčbě **poruch trávení, pálení žáhy nebo žaludečních vředů** (viz také bod 3., **Kdy se užívá**);
- léků nazývaných statiny, ke **snížení cholesterolu**;
- některých léků k léčbě **HIV infekce**, jako jsou lopinavir a/nebo ritonavir;

- cyklosporinu užívaného v souvislosti s **transplantacemi** nebo **nemocemi imunitního systému**;
 - minerálů, jako je železo, vápník, hořčík, hliník, selen a zinek, které mohou být ve **vitaminových a minerálních doplňcích** (viz také bod 3 „*Kdy se užívá*“);
 - léků, jako je metotrexát a topotekan, k léčbě **nádorového onemocnění**.
- ➔ Pokud kterékoli z nich užíváte, **řekněte to svému lékaři**. Některé z nich se s přípravkem Revolade užívat nemohou, u některých může být nutná úprava dávky, nebo může být nutné změnit čas jejich podávání ve vztahu k přípravku Revolade. Váš lékař zkontroluje všechny léky, které užíváte, a tam, kde to bude nutné, Vám doporučí vhodnou náhradu.

Pokud zároveň užíváte léky k prevenci tvorby krevních sraženin, je u Vás vyšší riziko krvácení. Váš lékař si o tom s Vámi promluví.

Pokud užíváte **kortikosteroidy, danazol a/nebo azathioprin**, může být nutné užívat nižší dávky nebo je úplně vysadit, pokud je užíváte společně s přípravkem Revolade.

Přípravek Revolade s jídlem a pitím

Neužívejte přípravek Revolade spolu s mléčnými výrobky nebo nápoji, protože vápník z mléčných výrobků ovlivňuje vstřebávání tohoto léku. Pro další podrobnosti viz bod 3 „*Kdy se užívá*“.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, neužívejte přípravek Revolade, pokud Vám jej lékař výslovně nedoporučí. Účinky přípravku Revolade v průběhu těhotenství nejsou známy.

- **Pokud jste těhotná**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **řekněte to svému lékaři**.
- Pokud užíváte přípravek Revolade, **používejte spolehlivou metodu antikoncepce** k zabránění otěhotnění.
- **Pokud v průběhu léčby** přípravkem Revolade **otěhotníte**, řekněte to svému lékaři.

Pokud užíváte přípravek Revolade, nekojte. Není známo, zda přípravek Revolade prochází do mateřského mléka.

- **Pokud kojíte**, nebo kojení plánujete, řekněte to svému lékaři.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Revolade může způsobovat závratě a další nežádoucí účinky, které mohou způsobit snížení pozornosti.

- **Neříd'te ani neobsluhujte stroje**, pokud si nejste jistý(á), že nejste lékem ovlivněn(a).

Přípravek Revolade obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Revolade užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Nikdy neměňte dávku ani schéma užívání přípravku Revolade, pokud Vám lékař nebo lékárník neřekne. Během užívání přípravku Revolade budete v péči lékaře, který má zkušenosti s léčbou Vašeho onemocnění.

Jaké množství se užívá

Pacienti s ITP

Dospělí a děti (od 6 do 17 let) - obvyklá zahajovací dávka u ITP je jedna **50 mg tableta** přípravku Revolade denně. Jestliže jste východo- nebo jihovýchodoasijského původu, můžete potřebovat **nižší zahajovací dávku 25 mg**.

Děti (od 1 roku do 5 let) - obvyklá zahajovací dávka u ITP je jedna **25 mg tableta** přípravku Revolade denně.

Pacienti s hepatitidou C

Dospělí - obvyklá zahajovací dávka u hepatitidy C je jedna **25 mg tableta** přípravku Revolade denně. Jestliže jste východo- nebo jihovýchodoasijského původu zahájíte léčbu **stejnou dávkou 25 mg**.

Pacienti s SAA

Dospělí – obvyklá zahajovací dávka u SAA je jedna **50 mg tableta** přípravku Revolade denně. Jestliže jste východo- nebo jihovýchodoasijského původu můžete potřebovat **nižší zahajovací dávku 25 mg**.

Může trvat 1-2 týdny, než přípravek Revolade začne působit. V závislosti na odpovědi na přípravek Revolade Vám může lékař doporučit změnu denní dávky.

Jak se užívá

Tabletu spolkněte celou a zapijte dostatečným množstvím vody.

Kdy se užívá

Ujistěte se, že:

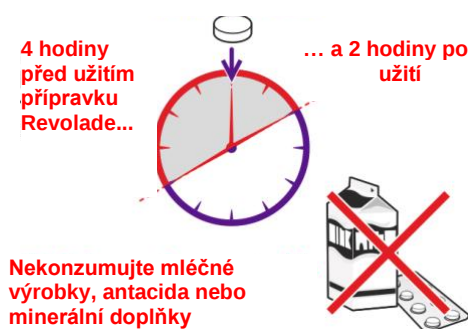
- v průběhu **4 hodin před** užitím přípravku Revolade
- a **2 hodin po** užití přípravku Revolade

nebudete konzumovat žádnou z těchto potravin:

- **mléčné výrobky**, jako je sýr, máslo, jogurt nebo zmrzlinu;
- **mléko nebo mléčné nápoje**, nápoje obsahující mléko, jogurt nebo smetanu;
- **antacida**, léky na **poruchy trávení a pálení žáhy**;
- některé **minerální a vitaminové doplňky** obsahující železo, vápník, hořčík, hliník, selen a zinek.

Pokud toto nedodržíte, lék nebude z trávicího traktu správně vstřebán.

Užívejte přípravek Revolade



Pro další informace o vhodném jídle a pití se obraťte na svého lékaře.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Revolade, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka. Pokud je to možné, ukažte mu celé balení léku nebo tuto příbalovou informaci. Budete sledován(a) pro známky a příznaky nežádoucích účinků a ihned bude zahájena odpovídající léčba.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Revolade

Vezměte si až následující dávku v obvyklou dobu. Neužívejte více než jednu dávku přípravku Revolade během jednoho dne.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Revolade

Nepřestávejte užívat přípravek Revolade bez doporučení svého lékaře. Pokud Vám lékař doporučí ukončit léčbu, počet krevních destiček bude poté kontrolován každý týden po dobu 4 týdnů. Další informace najdete také pod bodem 4 „*Krvácení nebo modřiny po ukončení léčby*“.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Příznaky vyžadující pozornost: vyhledejte lékaře

U lidí, kteří užívají přípravek Revolade k léčbě ITP nebo k léčbě nízkého počtu krevních destiček z důvodu hepatitidy C se mohou objevit příznaky potenciálně závažných nežádoucích účinků. **Je důležité, abyste sdělil(a) lékaři, pokud se u Vás vyskytnou tyto příznaky.**

Zvýšené riziko tvorby krevních sraženin

Někteří lidé mohou mít zvýšené riziko tvorby krevních sraženin a léky, jako je Revolade, mohou tento problém ještě zhoršovat. Náhlé zablokování cévy uvolněnou krevní sraženinou je méně častý nežádoucí účinek a může postihnout až 1 člověka ze 100.



Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, jestliže se u Vás vyskytnou příznaky krevní sraženiny, jako jsou:

- **otoky, bolest, pocity horka, zarudnutí** nebo citlivost na dotek na **jedné dolní končetině**
- **náhlá dušnost, zejména doprovázená ostrou bolestí na hrudi nebo zrychleným dýcháním**
- **bolest břicha (žaludku), zvětšení břicha, krev ve stolici**

Problémy s játry

Přípravek Revolade může způsobit změny, které se projeví v krevních testech a mohou být známkou poškození jater. Problémy s játry (zvýšené jaterní enzymy objevující se při vyšetření krve) jsou časté a mohou postihnout až 1 člověka z 10. Další jaterní komplikace jsou méně časté a mohou postihnout až 1 člověka ze 100.

Pokud se u Vás objeví některý z těchto známek problémů s játry:

- **zežloutnutí** kůže nebo očního bělma (*žloutenka*)
- neobvykle **tmavé zbarvení moči**

➔ **řekněte to neprodleně svému lékaři.**

Krvácení nebo modřiny po ukončení léčby

V průběhu dvou týdnů od ukončení léčby přípravkem Revolade obvykle dojde k propadu počtu krevních destiček k hodnotám, které byly před léčbou přípravkem Revolade. Nízký počet krevních destiček může zvýšit riziko krvácení nebo tvorby modřin. Lékař Vám bude kontrolovat počet Vašich krevních destiček po dobu alespoň 4 týdnů od ukončení léčby přípravkem Revolade.

➔ Pokud se u Vás po ukončení užívání přípravku Revolade objeví modřiny nebo krvácení, **řekněte to svému lékaři.**

Někteří lidé mají po ukončení léčby peginterferonem, ribavirinem a přípravkem Revolade **krvácení ze zažívacího traktu**. Příznaky zahrnují:

- černou dehtovitou stolicí (změny zbarvení stolice jsou méně časté nežádoucí účinky a mohou postihnout až 1 člověka ze 100)
 - krev ve stolici
 - zvracení krve nebo něčeho, co vypadá jako kávová sedlina
- ➔ **řekněte neprodleně svému lékaři**, pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto příznaků.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojení s léčbou Revolade u dospělých s ITP

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **více než 1 člověka z 10**

- běžné nachlazení
- pocit na zvracení (*nauzea*)
- průjem
- kašel
- infekce v nosu, dutinách, krku a horních cestách dýchacích (infekce horních cest dýchacích)
- bolest zad

Velmi časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:

- zvýšené hladiny jaterních enzymů (*alaninaminotransferáza (ALT)*)

Časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **až 1 člověka z 10**

- bolest svalů, svalová křeč, svalová slabost
- bolest kostí
- silná menstruace
- bolest v krku a bolest při polykání
- problémy s očima zahrnující abnormální výsledky očních testů, suché oči, bolest očí a rozmazané vidění
- zvracení
- chřipka
- opar
- zánět plic (*pneumonie*)
- podráždění a zánět (otok) dutin
- zánět (otok) a infekce mandlí
- infekce plic, dutin, nosu a krku
- zánět dásní
- ztráta chuti k jídlu
- mravenčení nebo brnění rukou nebo nohou
- snížená citlivost kůže
- pocit ospalosti
- bolest uší
- bolest, otok a napětí v jedné noze (většinou v lýtku) s teplou kůží v postižené oblasti (příznaky hluboké žilní krevní sraženiny)
- lokalizovaný otok naplněný krví z praskliny krevní cévy - modřina (*hematom*, krevní výron)
- návaly horka
- problémy s ústy zahrnující sucho v ústech, boláky v ústech, citlivý jazyk, krvácející dásně, vředy v ústech
- rýma
- bolest zubů
- bolest břicha
- abnormální funkce jater

- změny na kůži zahrnující nadměrné pocení, výsev hrbolaté svědivé vyrážky na kůži, červené skvrny na kůži, změny ve vzhledu kůže
- ztráta vlasů
- pěnivá nebo bublinkovitě vypadající moč (známka bílkovin v moči)
- horečka, pocity horka
- bolest na hrudníku
- pocit slabosti
- problémy se spánkem, deprese
- migréna
- snížené vidění
- pocit točení hlavy (*vertigo*)
- plynatost

Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:

- snížení počtu červených krvinek (*anemie*)
- snížení počtu krevních destiček (*trombocytopenie*)
- snížení počtu bílých krvinek
- snížení hladiny hemoglobinu
- zvýšení počtu eozinofilů (určitý typ bílých krvinek)
- zvýšení počtu bílých krvinek (*leukocytóza*)
- zvýšení hladin kyseliny močové
- snížení hladin draslíku
- zvýšení hladin kreatininu
- zvýšení hladin alkalické fosfatázy
- zvýšení hladin jaterních enzymů (*aspartátaminotransferázy (AST)*)
- zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (látko tvořená játry)
- zvýšení hladin některých bílkovin.

Méně časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 člověka ze 100

- alergická reakce
- přerušení přívodu krve do části srdečního svalu
- náhlá dušnost, zvláště doprovázená ostrou bolestí na hrudi a/nebo rychlým dýcháním, které může být příznakem přítomnosti krevní sraženiny v plicích (viz bod 4 v předchozím odstavci **„Zvýšené riziko tvorby krevních sraženin“**)
- náhlá ztráta funkce části plic způsobená bloádou plicní tepny
- možná bolest, otok a/nebo zarudnutí v okolí žíly, což mohou být známky krevní sraženiny v žíle
- zežloutnutí kůže a/nebo bolest břicha, což mohou být známky ucpání žlučových cest, léze jater, poškození jater zánětem (viz bod 4 v předchozím odstavci **„Problémy s játry“**)
- problémy s játry způsobené léky
- rychlé bušení srdce, nepravidelná srdeční činnost, modravé zbarvení kůže, poruchy srdečního rytmu (prodloužení QT intervalu), což mohou být známky poruchy související se srdcem a krevními cévami
- krevní sraženina
- zrudnutí
- bolestivé otoky kloubů způsobené kyselinou močovou (*dna*)
- ztráta zájmu, změny nálady, neutišitelný nebo neočekávaný pláč
- problémy s udržením rovnováhy, poruchy řeči a správné funkce nervů, třes
- bolestivé nebo abnormální pocity na kůži
- ochrnutí (*paralýza*) na jedné straně těla
- migréna s aurou
- nervové poškození

- rozšíření (*dilatace*) nebo otoky krevních cév, které způsobují bolest hlavy
- problémy s očima zahrnující: zvýšenou produkci slz, zákal oční čočky (*katarakta*), krvácení na sítnici, suché oči
- problémy s nosem, hrdlem a vedlejšími dutinami nosními, problémy s dýcháním v průběhu spánku
- puchýře/vředy v ústech a krku
- ztráta chuti k jídlu
- trávicí obtíže zahrnující: časté vyprazdňování střev, otravu jídlem, krev ve stolici, zvracení krve
- krvácení z konečníku, změna barvy stolice, nadmuté břicho, zácpa
- obtíže týkající se úst zahrnující sucho v ústech a bolestivá ústa, bolest jazyka, krvácení z dásní, diskomfort v ústech
- spáleniny od slunce
- pocit horka, pocit úzkosti
- krvácení do kůže v okolí katetru (pokud ho pacient má), zčervenání nebo otok okolo rány
- pocit cizího tělesa na kůži
- obtíže s ledvinami zahrnující zánět ledvin, nadměrné močení v noci, selhání ledvin, přítomnost bílých krvinek v moči
- studený pot
- celkově se necítit dobře
- zánět kůže
- změny na kůži zahrnující změny pigmentace kůže, loupání, zarudnutí, svědění a pocení
- svalová slabost
- rakovina konečníku a tlustého střeva

Méně časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:

- změny ve tvaru červených krvinek
- přítomnost vyvíjejících se bílých krvinek, což může svědčit o určitých onemocněních
- zvýšení počtu krevních destiček
- snížení hladin vápníku
- snížení počtu červených krvinek (*anemie*), způsobené nadměrným rozpadem červených krvinek (*hemolytická anemie*)
- zvýšení počtu myelocytů (druh bílých krvinek)
- zvýšení počtu tyček neutrofilů (druh bílých krvinek)
- zvýšení hladin močoviny v krvi
- zvýšení hladiny bílkovin v moči
- zvýšené hladiny albuminu v krvi
- zvýšené hladiny celkových bílkovin
- snížené hladiny albuminu v krvi
- zvýšení pH moči
- zvýšení hladiny hemoglobinu

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojení s léčbou Revolade u dětí (ve věku 1 až 17 let) s ITP

Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými, kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **více než 1 dítě z 10**

- infekce nosu, dutin, krku a horních dýchacích cest, běžné nachlazení (infekce horních dýchacích cest)
- průjem
- bolest břicha
- kašel
- horečka
- nevolnost (*nauzea*)

Časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **až 1 dítě z 10**

- nespavost (*insomnie*)
- bolest zubů
- bolest v nose a v krku
- svědění v nose, rýma a ucpaný nos
- bolest v krku, rýma, překrvení nosu a kýchání
- problémy v ústech zahrnující sucho v ústech, boláky v ústech, citlivý jazyk, krvácející dásně, vředy v ústech

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojení s léčbou Revolade v kombinaci s peginterferonem a ribavirinem u pacientů s hepatitidou C

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **více než 1 člověka z 10**

- bolest hlavy
- ztráta chuti k jídlu
- kašel
- nevolnost (*nauzea*), průjem
- bolest svalů, svalová slabost
- svědění
- pocit únavy
- horečka
- neobvyklá ztráta vlasů
- pocit slabosti
- onemocnění podobné chřipce
- otoky rukou nebo nohou
- zimnice

Velmi časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:

- snížení počtu červených krvinek (*anemie*)

Časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **až 1 člověka z 10**

- infekce močového ústrojí
- zánět nosu, hrdla a úst, onemocnění podobné chřipce, sucho v ústech, bolest nebo zánět v ústech, bolest zubů
- ztráta hmotnosti

- poruchy spánku, neobvyklá ospalost, zmatenost, deprese, úzkost
- závratě, potíže s pozorností a pamětí, změny nálady
- snížená funkce mozku po předchozím poškození jater
- brnění nebo snížení citlivosti rukou a nohou
- horečka, bolest hlavy
- problémy s očima zahrnující: zákal oční čočky (*katarakta*), suché oči, malé žluté skvrny na sítnici, zežloutnutí očního bělma
- krvácení na sítnici nebo okolo sítnice (v zadní části oka)
- pocit točení hlavy (*vertigo*)
- rychlé nebo nepravidelné bušení srdce (*palpitace*), dušnost
- vykašlávání hlenu, rýma, chřipka, opar, bolest v krku a nepříjemný pocit při polykání
- trávící obtíže zahrnující zvracení, bolest žaludku, špatné trávení, zácpu, nadýmání, poruchy chuti, hemoroidy, bolest břicha/diskomfort, oteklé krevní cévy a krvácení do jícnu
- bolest zubů
- problémy s játry zahrnující nádor jater, zežloutnutí bělma očí nebo kůže (žloutenka), poškození jater v důsledku léčby (*viz odstavec „Problémy s játry“ v předchozím textu bodu 4*)
- kožní změny zahrnující: vyrážku, suchou kůži, ekzém, zarudnutí kůže, svědění, nadměrné pocení, neobvyklé kožní výrůstky, ztráta vlasů
- bolest kloubů, bolest zad, bolest kostí, bolest končetin (paží, nohou, rukou nebo chodidel), svalové křeče
- podrážděnost, celkově se necítit dobře, kožní reakce, jako je zarudnutí nebo otok a bolest v místě vpichu injekce, bolest na hrudi a nepříjemný pocit na hrudi, nahromadění tekutiny v těle nebo končetinách způsobující otoky
- infekce nosu, dutin, krku a horních cest dýchacích, běžné nachlazení (infekce horních cest dýchacích), zánět sliznice lemující průdušky
- deprese, úzkost, problémy se spánkem, nervozita

Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:

- zvýšení hladin krevního cukru (glukóza)
- snížení počtu bílých krvinek
- snížení počtu neutrofilů
- snížení hladiny albuminu v krvi
- snížení hladiny hemoglobinu
- zvýšení hladiny krevního bilirubinu (látko tvořená játry)
- změny hladin enzymů, které regulují srážení krve

Méně časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 člověka ze 100

- bolest při močení
- poruchy srdečního rytmu (*prodloužení QT intervalu*)
- střevní chřipka (*gastroenteritida*), bolest v krku
- puchýře/vředy v ústech, zánět žaludku
- změny na kůži zahrnující změny v barvě, odlupování, zarudnutí, svědění, léze a noční pocení
- krevní sraženiny v žilách vedoucích do jater (možné poškození jater a/nebo trávicího systému)
- abnormální srážení krve v malých krevních cévách doprovázené selháním ledvin
- vyrážka, modřina v místě vpichu injekce, diskomfort na hrudi
- snížení počtu červených krvinek (*anemie*) způsobené jejich nadměrným rozpadem (*hemolytická anemie*)
- zmatenost, agitace
- selhání jater

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány v souvislosti s užíváním přípravku Revolade u pacientů s těžkou aplastickou anémií (SAA)

Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými, kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **více než 1 člověka z 10**

- kašel
- bolest hlavy
- bolest v ústech a krku
- průjem
- nevolnost (pocit na zvracení)
- bolest kloubů (*artralgie*)
- bolest končetin (paže, nohy, ruce a chodidla)
- závrat'
- pocit vyčerpanosti
- horečka
- zimnice
- svědění očí
- puchýře v ústech
- krvácení dásní
- bolest břicha
- svalové křeče

Velmi časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:

- abnormální změny buněk kostní dřeně
- zvýšené hladiny jaterních enzymů (aspartátaminotransferáza (AST))

Časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **až 1 člověka z 10**

- úzkost
- deprese
- pocit chladu
- celkově se necítit dobře
- oční problémy zahrnující problémy se zrakem, rozmazané a nejasné vidění, zastření čočky v oku (šedý zákal - *katarakta*), skvrny nebo usazeniny v oku (plovoucí zákal sklivce), suché oko, svědění oka, žloutnutí očního bělma nebo kůže
- krvácení z nosu
- problémy trávicího traktu včetně potíží s polykáním, bolesti v ústech, oteklého jazyka, zvracení, ztráty chuti k jídlu, bolesti žaludku/diskomfortu, napětí břicha či nadýmání, plynatosti, zácpy, poruchy střevní motility, která může způsobit zácpu, nadýmání, průjem a/nebo výše uvedené příznaky, změny barvy stolice
- pocit mdloby
- kožní problémy, včetně malých červených nebo purpurových skvrn způsobených krvácením do kůže (*petechie*), vyrážky, svědění, kopřivky, kožních lézí
- bolest zad
- bolest svalů
- bolest kostí
- slabost (*astenie*)
- otok tkání, obvykle dolních končetin, z důvodu zadržování tekutin
- neobvykle zbarvená moč
- přerušování krevního zásobení sleziny (infarkt sleziny)
- rýma

Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:

- zvýšení hladin enzymů z důvodu poškození svalů (*kreatinfosfokináza*)
- hromadění železa v těle (přetížení železem)
- pokles hladiny krevního cukru (*hypoglykemie*)
- zvýšení hladin bilirubinu v krvi (látko vylučována játry)
- pokles počtu bílých krvinek

Nežádoucí účinky s neznámou četností:

Četnost nelze z dostupných údajů určit

- změna zbarvení kůže
- tmavnutí kůže
- poškození jater v důsledku léčby

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Revolade uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace**Co přípravek Revolade obsahuje**

Léčivou látkou přípravku Revolade je eltrombopagum.

12,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím 12,5 mg eltrombopagum.

25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 25 mg.

50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 50 mg.

75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum 75 mg.

Pomocnými látkami jsou: hypromelóza, makrogol 400, magnesium-stearát, mannitol (E 421), mikrokrytalická celulóza, povidon, sodná sůl karboxymethylškrobu, oxid titaničitý (E 171).

Revolade 12,5 mg a 25 mg potahované tablety také obsahují polysorbát 80 (E 433).

Revolade 50 mg potahované tablety také obsahují červený oxid železitý (E 172) a žlutý oxid železitý (E 172).

Revolade 75 mg potahované tablety také obsahují červený oxid železitý (E 172) a černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Revolade vypadá a co obsahuje toto balení

Revolade 12,5 mg potahovaná tableta je kulatá bikonvexní bílá s vyraženým 'GS MZ1' a '12,5' na jedné straně.

Revolade 25 mg potahovaná tableta je kulatá bikonvexní bílá s vyraženým 'GS NX3' a '25' na jedné straně.

Revolade 50 mg potahovaná tableta je kulatá bikonvexní hnědá s vyraženým 'GS UFU' a '50' na jedné straně.

Revolade 75 mg potahovaná tableta je kulatá bikonvexní růžová s vyraženým 'GS FFS' a '75' na jedné straně.

Tablety se dodávají v hliníkových blistrech v krabičce obsahující 14 nebo 28 potahovaných tablet a multipacku obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovinsko

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španělsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Španělsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Revolade 25 mg prášek pro perorální suspenzi eltrombopagum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Revolade a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Revolade užívat
3. Jak se přípravek Revolade užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Revolade uchovávat
6. Obsah balení a další informace
Návod na přípravu

1. Co je přípravek Revolade a k čemu se používá

Revolade obsahuje léčivou látku eltrombopag, která patří do skupiny léků nazývaných *agonisté trombopoetinového receptoru*. Užívá se ke zvýšení počtu krevních destiček v krvi. Krevní destičky jsou krevní buňky, které pomáhají zmírnit krvácení nebo mu zabránit.

- Revolade se užívá k léčbě poruchy krvácivosti nazývané *imunitní (primární) trombocytopenie (ITP)* u pacientů starších jednoho roku, kteří již užívali jiné léky v terapii ITP (kortikosteroidy nebo imunoglobuliny) a léčba nebyla dostatečně účinná.

ITP je způsobena nízkým počtem krevních destiček (*thrombocytopenie*). Lidé s ITP mají zvýšené riziko krvácení. U pacientů s ITP se mohou objevit příznaky zahrnující *petechie* (kulaté červené skvrnky velikosti špendlíkové hlavičky, které jsou pod kůží), modřiny, krvácení z nosu, krvácející dásně a obtížné zastavení krvácení při říznutí nebo poranění.

- Revolade se rovněž může užívat k léčbě nízkého počtu krevních destiček (*thrombocytopenie*) u dospělých s infekcí virem hepatitidy C (HCV), kteří měli problémy s nežádoucími účinky v průběhu léčby interferonem. Mnozí pacienti s hepatitidou C mohou mít nízký počet krevních destiček, který nemusí být způsoben pouze vlastním onemocněním, ale také antivirovými léky užívanými k léčbě tohoto onemocnění. Užívání Revolade Vám může usnadnit dokončit celou léčbu antivirovým lékem (peginterferon a ribavirin).
- Revolade se může rovněž užívat k léčbě dospělých pacientů s nízkým počtem krevních elementů, způsobeným těžkou aplastickou anémií (SAA). SAA je onemocnění, při němž poškození kostní dřeně způsobuje nedostatek červených krvinek (*anémie*), bílých krvinek (*leukopenie*) a krevních destiček (*thrombocytopenie*).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Revolade užívat

Neužívejte přípravek Revolade

- **jestliže jste alergický(á)** na eltrombopag nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 v odstavci „*Co přípravek Revolade obsahuje*“).
➔ Pokud si myslíte, že se Vás toto týká, **poradte se se svým lékařem**.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Revolade se poradte se svým lékařem:

- pokud máte **problémy s játry**. Lidé s nízkým počtem krevních destiček (trombocytopenií) a pokročilým chronickým onemocněním jater (trvající delší dobu) mají zvýšené riziko nežádoucích účinků, včetně život ohrožujícího poškození jater a tvorby krevních sraženin. Váš lékař pečlivě zhodnotí riziko léčby přípravkem Revolade a během léčby budete pečlivě sledován(a).
- pokud máte **zvýšené riziko tvorby krevních sraženin** v žilách nebo tepnách, nebo pokud víte, že se krevní sraženiny vyskytují ve Vaší rodině.

Riziko tvorby krevních sraženin u Vás může být vyšší:

- se zvyšujícím se věkem;
 - jestliže jste delší dobu upoután(a) na lůžko;
 - jestliže trpíte nádorovým onemocněním;
 - jestliže užíváte hormonální antikoncepci nebo hormonální substituční terapii;
 - jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) operaci nebo měl(a) úraz;
 - jestliže trpíte výraznou nadváhou (*obezitou*);
 - jestliže kouříte;
 - jestliže trpíte pokročilým chronickým onemocněním jater.
- ➔ Pokud se Vás cokoli z uvedeného týká, **informujte o tom svého lékaře** před zahájením léčby. Přípravek Revolade nemáte užívat, pokud Váš lékař neusoudí, že očekávaný přínos léčby převyší riziko tvorby krevních sraženin.
- pokud máte **kataraktu** (šedý zákal).
 - pokud trpíte jinými **poruchami krve**, jako je *myelodysplastický syndrom (MDS)*. Před zahájením léčby přípravkem Revolade Vám lékař provede testy, aby vyloučil toto onemocnění. Jestliže trpíte MDS a užíval(a) byste přípravek Revolade, mohl by se MDS zhoršit.
➔ Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, **řekněte to svému lékaři**.

Oční vyšetření

Váš lékař Vám doporučí vyšetření na kataraktu (šedý oční zákal). Jestliže nepodstupujete pravidelné oční testy, je zapotřebí, aby Vám Váš lékař zařídil pravidelná vyšetření. Můžete být rovněž vyšetřován(a), zda u Vás nedochází ke krvácení na sítnici nebo okolo sítnice (vrstva buněk citlivých na světlo v zadní části oka).

Budete podstupovat pravidelné odběry

Než začnete přípravek Revolade užívat, Váš lékař Vám provede vyšetření krve ke kontrole počtu krevních buněk (krevní obraz), včetně krevních destiček. Tyto testy se v průběhu užívání léku budou v pravidelných intervalech opakovat.

Krevní testy ke kontrole jaterních funkcí

Přípravek Revolade může způsobit zhoršení jaterních testů - zvýšení některých látek tvořených v játrech, zejména bilirubinu, alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy. Pokud podstupujete léčbu, jejímž základem je interferon, a zároveň užíváte přípravek Revolade k léčbě nízkého počtu krevních destiček způsobeného hepatitidou C, mohou se některé jaterní poruchy zhoršit.

Před zahájením užívání přípravku Revolade a poté v pravidelných intervalech Vám budou prováděny krevní testy k vyšetření jaterních funkcí. Pokud množství některých z těchto látek stoupne příliš, nebo pokud se u Vás objeví příznaky poškození jater, může být nutné užívání přípravku Revolade ukončit.

➔ **Přečtěte si informace v odstavci „Problémy s játry“ v bodě 4 této příbalové informace.**

Krevní testy ke kontrole počtu krevních destiček

Pokud přestanete přípravek Revolade užívat, počet krevních destiček se pravděpodobně znovu sníží během několika dní. Váš lékař bude počet krevních destiček sledovat a poradí Vám vhodná opatření.

Velmi vysoký počet krevních destiček může zvýšit riziko tvorby krevní sraženiny. Krevní sraženiny se však mohou též tvořit i při normálním nebo dokonce sníženém počtu krevních destiček. Váš lékař Vám upraví dávku přípravku Revolade, aby zajistil, že k takovému zvýšení počtu krevních destiček nedojde.



Pokud se u Vás objeví jakýkoliv z následujících příznaků krevní sraženiny, **vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc**:

- **otok, bolest** nebo citlivost na dotek na **dolní končetině**;
- **náhlá dušnost**, zvláště jestliže je doprovázena ostrou bolestí na hrudníku a/nebo zrychleným dýcháním;
- bolest břicha (žaludku), zvětšení břicha, krev ve stolici.

Testy ke kontrole kostní dřeně

U lidí s problémy s kostní dření, mohou léky, jako je Revolade, tyto problémy zhoršovat. Znamky změn v kostní dření se mohou projevit jako abnormální výsledky v krevních testech. Váš lékař může v průběhu léčby přípravkem Revolade provádět krevní testy přímo ke kontrole kostní dřeně.

Vyšetření ke kontrole výskytu krvácení ze zažívacího traktu

Jestliže podstupujete léčbu, jejímž základem je interferon, a zároveň užíváte přípravek Revolade, budete po ukončení léčby přípravkem Revolade sledován(a) pro výskyt možných známek krvácení žaludku nebo střeva.

Vyšetření srdce

Váš lékař může považovat za nezbytné v průběhu léčby přípravkem Revolade sledovat Vaše srdce a provádět vyšetření elektrokardiogram (EKG).

Starší lidé (65 let a starší)

O použití přípravku Revolade u pacientů ve věku 65 let a starších jsou pouze omezené údaje. Pokud Vám je 65 a více je nutné při užívání přípravku Revolade dbát opatrnosti.

Děti a dospívající

Přípravek Revolade se nedoporučuje podávat dětem s ITP mladším 1 rok. Přípravek se také nedoporučuje u osob mladších 18 let s nízkým počtem krevních destiček kvůli hepatitidě C nebo těžké aplastické anémii.

Další léčivé přípravky a přípravek Revolade

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat včetně léků dostupných bez lékařského předpisu a vitamínů.

Některé běžně užívané léky s přípravkem Revolade vzájemně působí – včetně léků a minerálů vydávaných pouze na lékařský předpis i dostupných bez něho. Toto se týká:

- antacid, k léčbě **poruch trávení, pálení žáhy** nebo **žaludečních vředů** (viz také bod 3 „*Kdy se užívá*“);
- léků nazývaných statiny, ke **snížení cholesterolu**;
- některých léků k léčbě **HIV infekce**, jako jsou lopinavir a/nebo ritonavir;

- cyklosporinu užívaného v souvislosti s **transplantacemi** nebo **nemocemi imunitního systému**;
 - minerálů, jako je železo, vápník, hořčík, hliník, selen a zinek, které mohou být ve **vitaminových a minerálních doplňcích** (viz také bod 3 „*Kdy se užívá*“);
 - léků, jako je metotrexát a topotekan, k léčbě **nádorového onemocnění**.
- ➔ Pokud kterýkoli z nich užíváte, **řekněte to svému lékaři**. Některé z nich se s přípravkem Revolade užívat nemohou, u některých může být nutná úprava dávky, nebo může být nutné změnit čas jejich podávání ve vztahu k přípravku Revolade. Váš lékař zkontroluje všechny léky, které užíváte, a tam, kde to bude nutné, Vám doporučí vhodnou náhradu.

Pokud zároveň užíváte léky k prevenci tvorby krevních sraženin, je u Vás vyšší riziko krvácení. Váš lékař si o tom s Vámi promluví.

Pokud užíváte **kortikosteroidy, danazol a/nebo azathioprin**, může být nutné užívat nižší dávky nebo je úplně vysadit, pokud je užíváte společně s přípravkem Revolade.

Přípravek Revolade s jídlem a pitím

Neužívejte přípravek Revolade spolu s mléčnými výrobky nebo nápoji, protože vápník z mléčných výrobků ovlivňuje vstřebávání tohoto léku. Pro další podrobnosti viz bod 3 „*Kdy se užívá*“.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, neužívejte přípravek Revolade, pokud Vám jej lékař výslovně nedoporučí. Účinky přípravku Revolade v průběhu těhotenství nejsou známy.

- **Pokud jste těhotná**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **řekněte to svému lékaři**.
- Pokud užíváte přípravek Revolade, **používejte spolehlivou metodu antikoncepce** k zabránění otěhotnění.
- **Pokud v průběhu léčby** přípravkem Revolade **otěhotníte**, řekněte to svému lékaři.

Pokud užíváte přípravek Revolade, nekojte. Není známo, zda přípravek Revolade prochází do mateřského mléka.

- **Pokud kojíte**, nebo kojení plánujete, řekněte to svému lékaři.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Revolade může způsobovat závratě a další nežádoucí účinky, které mohou způsobit snížení pozornosti.

- **Neříd'te ani neobsluhujte stroje**, pokud si nejste jistý(á), že nejste lékem ovlivněn(a).

3. Jak se přípravek Revolade užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Nikdy neměňte dávku ani schéma užívání přípravku Revolade, pokud Vám lékař nebo lékárník neřekne. Během užívání přípravku Revolade budete v péči lékaře, který má zkušenosti s léčbou Vašeho onemocnění.

Jaké množství se užívá

Pacienti s ITP

Dospělí a děti (od 6 do 17 let) - obvyklá zahajovací dávka u ITP jsou **dva 25 mg sáčky** přípravku Revolade denně. Jestliže jste východo- nebo jihovýchodoasijského původu můžete potřebovat **nižší zahajovací dávku 25 mg**.

Děti (od 1 do 5 let) - obvyklá zahajovací dávka u ITP je jeden **25 mg sáček** přípravku Revolade denně.

Pacienti s hepatitidou C

Dospělí - obvyklá zahajovací dávka u hepatitidy C je jeden 25 mg sáček přípravku Revolade denně. Jestliže jste východo- nebo jihovýchodoasijského původu zahájíte léčbu **stejnou dávkou 25 mg**.

Pacienti s SAA

Dospělí – obvyklá zahajovací dávka u SAA jsou **dva 25 mg sáčky** přípravku Revolade denně. Jestliže jste východo- nebo jihovýchodoasijského původu můžete potřebovat **nižší zahajovací dávku 25 mg**.

Může trvat 1-2 týdny, než přípravek Revolade začne působit. V závislosti na odpovědi na přípravek Revolade Vám může lékař doporučit změnu denní dávky.

Jak se dávka léku podává

Prášek pro perorální suspenzi je v sáčkích, před tím, než lék užijete, obsah sáčku promíchejte. Po bodu 6 v této příbalové informaci naleznete **Návod na přípravu** jak smíchat a podávat tento lék. Pokud máte dotazy nebo nerozumíte Návod na přípravu, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

DŮLEŽITÉ — **lék užijte ihned** poté, jakmile smícháte prášek s vodou. Pokud ho neužijete **do 30 minut** po smíchání, musíte si připravit novou dávku. Nepoužívejte perorální dávkovací stříkačku opakovaně. K přípravě každé dávky přípravku Revolade pro přípravu perorální suspenze má být použita nová jednorázová perorální dávkovací stříkačka.

Kdy se užívá

Ujistěte se, že

- v průběhu **4 hodin před** užitím přípravku Revolade
- a **2 hodin po** užití přípravku Revolade

nebudete konzumovat žádnou z těchto potravin:

- **mléčné výrobky**, jako je sýr, máslo, jogurt nebo zmrzlina;
- **mléko nebo mléčné nápoje**, nápoje obsahující mléko, jogurt nebo smetanu;
- **antacida**, léky na **poruchy trávení a pálení žáhy**;
- některé **minerální a vitaminové doplňky** obsahující železo, vápník, hořčík, hliník, selen a zinek.

Pokud toto nedodržíte, lék nebude z trávicího traktu správně vstřebán.



Pro další informace o vhodném jídle a pití se obraťte na svého lékaře.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Revolade, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka. Pokud je to možné, ukažte mu celé balení léku nebo tuto příbalovou informaci. Budete sledován(a) pro známky a příznaky nežádoucích účinků a ihned bude zahájena odpovídající léčba.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Revolade

Vezměte si až následující dávku v obvyklou dobu. Neužívejte více než jednu dávku přípravku Revolade během jednoho dne.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Revolade

Nepřestávejte užívat přípravek Revolade bez doporučení svého lékaře. Pokud Vám lékař doporučí ukončit léčbu, počet krevních destiček bude poté kontrolován každý týden po dobu 4 týdnů. Další informace najdete také pod bodem 4 „*Krvácení nebo modřiny po ukončení léčby.*“

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Příznaky vyžadující pozornost: vyhledejte lékaře

U lidí, kteří užívají přípravek Revolade k léčbě ITP nebo k léčbě nízkého počtu krevních destiček z důvodu hepatitidy C se mohou objevit příznaky potenciálně závažných nežádoucích účinků. **Je důležité, abyste sdělil(a) lékaři, pokud se u Vás vyskytnou tyto příznaky.**

Zvýšené riziko tvorby krevních sraženin

Někteří lidé mohou mít zvýšené riziko tvorby krevních sraženin a léky, jako je Revolade, mohou tento problém ještě zhoršovat. Náhlé zablokování cévy uvolněnou krevní sraženinou je méně častý nežádoucí účinek a může postihnout až 1 člověka ze 100.



Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, jestliže se u Vás vyskytnou příznaky krevní sraženiny, jako jsou:

- **otoky, bolest, pocity horka, zarudnutí** nebo citlivost na dotek na **jedné dolní končetině**
- **náhlá dušnost, zejména doprovázená ostrou bolestí na hrudi** nebo **zrychleným dýcháním**
- **bolest břicha (žaludku), zvětšení břicha, krev ve stolici**

Problémy s játry

Přípravek Revolade může způsobit změny, které se projeví v krevních testech a mohou být známkou poškození jater. Problémy s játry (zvýšené jaterní enzymy objevující se při vyšetření krve) jsou časté a mohou postihnout až 1 člověka z 10. Další jaterní komplikace jsou méně časté a mohou postihnout až 1 člověka ze 100.

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto známek a příznaků problémů s játry:

- **zežloutnutí** kůže nebo očního bělma (*žloutenka*)
 - neobvykle **tmavé zbarvení moči**
- ➔ **řekněte to neprodleně svému lékaři.**

Krvácení nebo modřiny po ukončení léčby

V průběhu dvou týdnů od ukončení léčby přípravkem Revolade obvykle dojde k propadu počtu krevních destiček k hodnotám, které byly před léčbou přípravkem Revolade. Nízký počet krevních destiček může zvýšit riziko krvácení nebo tvorby modřin. Lékař Vám bude kontrolovat počet Vašich krevních destiček po dobu alespoň 4 týdnů od ukončení léčby přípravkem Revolade.

➔ Pokud se u Vás po ukončení užívání přípravku Revolade objeví modřiny nebo krvácení, **řekněte to svému lékaři.**

Někteří lidé mají po ukončení léčby peginterferonem, ribavirinem a přípravkem Revolade krvácení ze zažívacího traktu. Příznaky zahrnují:

- černou dehtovitou stolicí (změny zbarvení stolice jsou méně časté nežádoucí účinky a mohou postihnout až 1 člověka ze 100.)
 - krev ve stolici
 - zvracení krve nebo něčeho, co vypadá jako kávová sedlina
- ➔ **řekněte neprodleně svému lékaři**, pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto příznaků.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojení s léčbou Revolade u dospělých s ITP

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **více než 1 člověka z 10**

- běžné nachlazení
- pocit na zvracení (*nauzea*)
- průjem
- kašel
- infekce v nosu, dutinách, krku a horních cestách dýchacích (infekce horních cest dýchacích)
- bolest zad

Velmi časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:

- zvýšené hladiny jaterních enzymů (*alaninaminotransferáza (ALT)*)

Časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **až 1 člověka z 10**

- bolest svalů, svalová křeč, svalová slabost
- bolest kostí
- silná menstruace
- bolest v krku a bolest při polykání
- problémy s očima zahrnující abnormální výsledky očních testů, suché oči, bolest očí a rozmazané vidění
- zvracení
- chřipka
- opar
- zánět plic (*pneumonie*)
- podráždění a zánět (otok) dutin
- zánět (otok) a infekce mandlí
- infekce plic, dutin, nosu a krku
- zánět dásní
- ztráta chuti k jídlu
- mravenčení nebo brnění rukou nebo nohou
- snížená citlivost kůže
- pocit ospalosti
- bolest uší
- bolest, otok a napětí v jedné noze (většinou v lýtku) s teplou kůží v postižené oblasti (příznaky hluboké žilní krevní sraženiny)

- lokalizovaný otok naplněný krví z praskliny krevní cévy - modřina (*hematom*, krevní výron)
- návaly horka
- problémy s ústy zahrnující sucho v ústech, boláky v ústech, citlivý jazyk, krvácející dásně, vředy v ústech
- rýma
- bolest zubů
- bolest břicha
- abnormální funkce jater
- změny na kůži zahrnující nadměrné pocení, výsev hrbolaté svědivé vyrážky na kůži, červené skvrny na kůži, změny ve vzhledu kůže
- ztráta vlasů
- pěnivá nebo bublinkovitě vypadající moč (známka bílkovin v moči)
- horečka, pocity horka
- bolest na hrudníku
- pocit slabosti
- problémy se spánkem, deprese
- migréna
- snížené vidění
- pocit točení hlavy (*vertigo*)
- plynatost

Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:

- snížení počtu červených krvinek (*anémie*)
- snížení počtu krevních destiček (*trombocytopenie*)
- snížení počtu bílých krvinek
- snížení hladiny hemoglobinu
- zvýšení počtu eozinofilů (určitý typ bílých krvinek)
- zvýšení počtu bílých krvinek (*leukocytóza*)
- zvýšení hladiny kyseliny močové
- snížení hladin draslíku
- zvýšení hladin kreatininu
- zvýšení hladin alkalické fosfatázy
- zvýšení hladin jaterních enzymů (*aspartátaminotransferázy (AST)*)
- zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (látko tvořená játry)
- zvýšení hladin některých bílkovin.

Méně časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **až 1 člověka ze 100**

- alergická reakce
- přerušení přívodu krve do části srdečního svalu
- náhlá dušnost, zvláště doprovázená ostrou bolestí na hrudi a/nebo rychlým dýcháním, které může být příznakem přítomnosti krevní sraženiny v plicích (viz bod 4 v předchozím odstavci „**Zvýšené riziko tvorby krevních sraženin**“)
- náhlá ztráta funkce části plic způsobená bloádou plicní tepny
- možná bolest, otok a/nebo zarudnutí v okolí žíly, což mohou být známky krevní sraženiny v žíle
- zežloutnutí kůže a/nebo bolest břicha, což mohou být známky ucpání žlučových cest, léze jater, poškození jater zánětem (viz bod 4 v předchozím odstavci „**Problémy s játry**“)
- problémy s játry způsobené léky
- rychlé bušení srdce, nepravidelná srdeční činnost, modravé zbarvení kůže, poruchy srdečního rytmu (prodloužení QT intervalu), což mohou být známky poruchy související se srdcem a krevními cévami
- krevní sraženina

- zrudnutí
- bolestivé otoky kloubů způsobené kyselinou močovou (*dna*)
- ztráta zájmu, změny nálady, neutišitelný nebo neočekávaný pláč
- problémy s udržením rovnováhy, poruchy řeči a správné funkce nervů, třes
- bolestivé nebo abnormální pocity na kůži
- ochrnutí (*paralýza*) na jedné straně těla
- migréna s aurou
- nervové poškození
- rozšíření (*dilatace*) nebo otoky krevních cév, které způsobují bolest hlavy
- problémy s očima zahrnující: zvýšenou produkci slz, zákal oční čočky (*katarakta*), krvácení na sítnici, suché oči
- problémy s nosem, hrdlem a vedlejšími dutinami nosními, problémy s dýcháním v průběhu spánku
- puchýře/vředy v ústech a krku
- ztráta chuti k jídlu
- trávicí obtíže zahrnující: časté vyprazdňování střev, otravu jídlem, krev ve stolici, zvracení krve
- krvácení z konečníku, změna barvy stolice, nadmuté břicho, zácpa
- obtíže týkající se úst zahrnující sucho v ústech a bolestivá ústa, bolest jazyka, krvácení z dásní, diskomfort v ústech
- spáleniny od slunce
- pocit horka, pocit úzkosti
- krvácení do kůže v okolí katetru (pokud ho pacient má), zčervenání nebo otok okolo rány
- pocit cizího tělesa na kůži
- obtíže s ledvinami zahrnující zánět ledvin, nadměrné močení v noci, selhání ledvin, přítomnost bílých krvinek v moči
- studený pot
- celkově se necítit dobře
- zánět kůže
- změny na kůži zahrnující změny pigmentace kůže, loupání, zarudnutí, svědění a pocení
- svalová slabost
- rakovina konečníku a tlustého střeva

Méně časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:

- změny ve tvaru červených krvinek
- přítomnost vyvíjejících se bílých krvinek, což může svědčit o určitých onemocněních
- zvýšení počtu krevních destiček
- snížení hladin vápníku
- snížení počtu červených krvinek (*anemie*), způsobené nadměrným rozpadem červených krvinek (*hemolytická anemie*)
- zvýšení počtu myelocytů (druh bílých krvinek)
- zvýšení počtu tyček neutrofilů (druh bílých krvinek)
- zvýšení hladin močoviny v krvi
- zvýšení hladiny bílkovin v moči
- zvýšené hladiny albuminu v krvi
- zvýšené hladiny celkových bílkovin
- snížené hladiny albuminu v krvi
- zvýšení pH moči
- zvýšení hladiny hemoglobinu

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojení s léčbou Revolade u dětí (ve věku 1 až 17 let) s ITP

Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými, kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **více než 1 dítě z 10**

- infekce nosu, dutin, krku a horních cest dýchacích, běžné nachlazení (infekce horních dýchacích cest)
- průjem
- bolest břicha
- kašel
- horečka
- nevolnost (*nauzea*)

Časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **až 1 dítě z 10**

- nespavost (*insomnie*)
- bolest zubů
- bolest v nose a v krku
- svědění v nose, rýma a ucpaný nos
- bolest v krku, rýma, překrvení nosu a kýchání
- problémy v ústech zahrnující sucho v ústech, boláky v ústech, citlivý jazyk, krvácející dásně, vředy v ústech

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojení s léčbou Revolade v kombinaci s peginterferonem a ribavirinem u pacientů s hepatitidou C

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **více než 1 člověka z 10**

- bolest hlavy
- ztráta chuti k jídlu
- kašel
- nevolnost (*nauzea*), průjem
- bolest svalů, svalová slabost
- svědění
- pocit únavy
- horečka
- neobvyklá ztráta vlasů
- pocit slabosti
- onemocnění podobné chřipce
- otoky rukou nebo nohou
- zimnice

Velmi časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:

- snížení počtu červených krvinek (*anemie*).

Časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **až 1 člověka z 10**

- infekce močového ústrojí
- zánět nosu, hrdla a úst, onemocnění podobné chřipce, sucho v ústech, bolest nebo zánět v ústech, bolest zubů
- ztráta hmotnosti

- poruchy spánku, neobvyklá ospalost, zmatenost, deprese, úzkost
- závratě, potíže s pozorností a pamětí, změny nálady
- snížená funkce mozku po předchozím poškození jater
- brnění nebo snížení citlivosti rukou a nohou
- horečka, bolest hlavy
- problémy s očima zahrnující: zákal oční čočky (*katarakta*), suché oči, malé žluté skvrny na sítnici, zežloutnutí očního bělma
- krvácení na sítnici nebo okolo sítnice (v zadní části oka)
- pocit točení hlavy (*vertigo*)
- rychlé nebo nepravidelné bušení srdce (*palpitace*), dušnost
- vykašlávání hlenu, rýma, chřipka, opar, bolest v krku a nepříjemný pocit při polykání
- trávící obtíže zahrnující zvracení, bolest žaludku, špatné trávení, zácpu, nadýmání, poruchy chuti, hemoroidy, bolest břicha/diskomfort, oteklé krevní cévy a krvácení do jícnu
- bolest zubů
- problémy s játry zahrnující nádor jater, zežloutnutí bělma očí nebo kůže (žloutenka), poškození jater v důsledku léčby (*viz odstavec „Problémy s játry“ v předchozím textu bodu 4*)
- kožní změny zahrnující: vyrážku, suchou kůži, ekzém, zarudnutí kůže, svědění, nadměrné pocení, neobvyklé kožní výrůstky, ztráta vlasů
- bolest kloubů, bolest zad, bolest kostí, bolest končetin (paží, nohou, rukou nebo chodidel), svalové křeče
- podrážděnost, celkově se necítit dobře, kožní reakce, jako je zarudnutí nebo otok a bolest v místě vpichu injekce, bolest na hrudi a nepříjemný pocit na hrudi, nahromadění tekutiny v těle nebo končetinách, způsobující otoky
- infekce nosu, dutin, krku a horních cest dýchacích, běžné nachlazení (infekce horních cest dýchacích), zánět sliznice lemující průdušky
- deprese, úzkost, problémy se spánkem, nervozita

Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:

- zvýšení hladin krevního cukru (glukóza)
- snížení počtu bílých krvinek
- snížení počtu neutrofilů
- snížení hladiny albuminu v krvi
- snížení hladiny hemoglobinu
- zvýšení hladiny krevního bilirubinu (látko tvořená játry)
- změny hladin enzymů, které regulují srážení krve

Méně časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 člověka ze 100

- bolest při močení
- poruchy srdečního rytmu (*prodloužení QT intervalu*)
- střevní chřipka (*gastroenteritida*), bolest v krku
- puchýře/vředy v ústech, zánět žaludku
- změny na kůži zahrnující změny v barvě, odlupování, zarudnutí, svědění, léze a noční pocení
- krevní sraženiny v žilách vedoucích do jater (možné poškození jater a/nebo trávícího systému)
- abnormální srážení krve v malých krevních cévách doprovázené selháním ledvin
- vyrážka, modřina v místě vpichu injekce, diskomfort na hrudi
- snížení počtu červených krvinek (*anemie*) způsobené jejich nadměrným rozpadem (*hemolytická anemie*)
- zmatenost, agitace
- selhání jater

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány v souvislosti s užíváním přípravku Revolade u pacientů s těžkou aplastickou anémií (SAA)

Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými, kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **více než 1 člověka z 10**

- kašel
- bolest hlavy
- bolest v ústech a krku
- průjem
- nevolnost (pocit na zvracení)
- bolest kloubů (*artralgie*)
- bolest končetin (paže, nohy, ruce a chodidla)
- závrat'
- pocit vyčerpanosti
- horečka
- zimnice
- svědění očí
- puchýře v ústech
- krvácení dásní
- bolest břicha
- svalové křeče

Velmi časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:

- abnormální změny buněk kostní dřeně
- zvýšené hladiny jaterních enzymů (aspartátaminotransferáza (AST))

Časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout **až 1 člověka z 10**

- úzkost
- deprese
- pocit chladu
- celkově se necítit dobře
- oční problémy zahrnující problémy se zrakem, rozmazané a nejasné vidění, zastření čočky v oku (šedý zákal - *katarakta*), skvrny nebo usazeniny v oku (plovoucí zákal sklivce), suché oko, svědění oka, žloutnutí očního bělma nebo kůže
- krvácení z nosu
- problémy trávicího traktu včetně potíží s polykáním, bolesti v ústech, oteklého jazyka, zvracení, ztráty chuti k jídlu, bolesti žaludku/diskomfortu, napětí břicha či nadýmání, plynatosti, zácpy, poruchy střevní motility, která může způsobit zácpu, nadýmání, průjem a/nebo výše uvedené příznaky, změny barvy stolice
- pocit mdloby
- kožní problémy, včetně malých červených nebo purpurových skvrn způsobených krvácením do kůže (*petechie*), vyrážky, svědění, kopřivky, kožních lézí
- bolest zad
- bolest svalů
- bolest kostí
- slabost (*astenie*)
- otok tkání, obvykle dolních končetin, z důvodu zadržování tekutin
- neobvykle zbarvená moč
- přerušování krevního zásobení sleziny (infarkt sleziny)
- rýma

Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:

- zvýšení hladin enzymů z důvodu poškození svalů (*kreatinfosfokináza*)
- hromadění železa v těle (přetížení železem)
- pokles hladiny krevního cukru (*hypoglykemie*)
- zvýšení hladin bilirubinu v krvi (látko vylučována játry)
- pokles počtu bílých krvinek

Nežádoucí účinky s neznámou četností:

Četnost nelze z dostupných údajů určit

- změna zbarvení kůže
- tmavnutí kůže
- poškození jater v důsledku léčby

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Revolade uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a sáčku.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Folii na sáčcích neotevírejte až do užití přípravku. Perorální suspenze přípravku Revolade by se měla ihned po promíchání užít, nesmí se uchovávat déle než 30 minut při pokojové teplotě.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace**Co přípravek Revolade obsahuje****25 mg sáčky pro perorální suspenzi**

Léčivou látkou přípravku Revolade je eltrombopagum. Jeden sáček obsahuje prášek na rekonstituci, který obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím eltrombopagum volné kyseliny 25 mg.

Pomocnými látkami jsou: mannitol, sukralóza a xanthanová klovatina.

Jak přípravek Revolade vypadá a co obsahuje toto balení

Revolade 25 mg prášek pro perorální suspenzi je dostupný v kitech obsahujících 30 sáčků; každý sáček obsahuje červenohnědý až žlutý prášek. Každé balení obsahuje 30 sáčků, jednu 40ml míchací lahvičku na opakované použití s víčkem a čepičkou a 30 jednorázových perorálních dávkovacích stříkaček.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

NÁVOD NA PŘÍPRAVU

Revolade 25 mg prášek pro perorální suspenzi

(eltrombopagum)

Čtěte a následujte tyto pokyny na přípravu dávky přípravku Revolade. Připravený lék podejte pacientovi. Pokud máte jakékoli otázky nebo poškodíte nebo ztratíte kteroukoli část z kitu, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka, co máte dělat.

Dříve než začnete

Přečtěte si nejdříve tyto pokyny

- Prášek přípravku Revolade se musí smíchat jenom s **vodou** pokojové teploty.

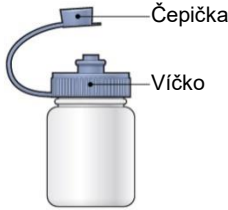
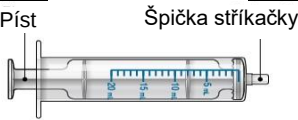


Lék podejte pacientovi ihned poté, jakmile smícháte prášek s vodou. Pokud se lék neužije do **30 minut** po smíchání, namíchejte novou dávku. Nepoužitou směs vyhoďte do odpadkového koše; **nelijte ji do odpadu**.

- Zabraňte kontaktu léku s Vaší pokožkou. Pokud k tomu dojde, ihned si to místo omyjte mýdlem a vodou. Pokud dostanete kožní reakci nebo pokud máte jakékoli otázky, zeptejte se Vašeho lékaře.
- Pokud rozlijete prášek nebo tekutinu, uklid'te to vlhkým hadrem (viz krok 14 v návodu).
- **Dbejte**, aby si děti nehrály s lahvičkou, čepičkou, víčkem nebo stříkačkami – je tam riziko udušení, pokud je děti vloží do úst.

Co potřebujete

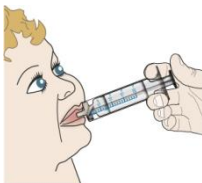
Každý kit Revolade prášek pro perorální suspenzi obsahuje:

30 sáčků s práškem	
1 míchací lahvičku s víčkem a čepičkou pro opakované použití (<i>poznámka — míchací lahvička se může zabarvit</i>)	
30 jednorázových perorálních dávkovacích stříkaček	

Na přípravu a podání dávky přípravku Revolade potřebujete:

- Správný počet sáčků, které Vám lékař předepsal (dodáno v kitu)
- 1 míchací lahvičku s víčkem a čepičkou pro opakované použití (dodáno v kitu)
- 1 jednorázovou perorální dávkovací stříkačku (dodáno v kitu)
- 1 čistou sklenici nebo šálek s pitnou vodou (nedodáno)
- Nůžky na nastříhnutí sáčku (nedodáno)

Ujistěte se, že lahvička, čepička a víčko jsou před použitím suché. Příprava dávky	
1. Ujistěte se, že víčko není na míchací lahvičce.	
2. Naplňte stříkačku 20 ml pitné vody ze skleničky nebo šálku. K přípravě každé dávky přípravku Revolade pro přípravu perorální suspenze má být použita nová jednorázová perorální dávkovací stříkačka. • Stlačte píst celou délkou do stříkačky. • Ponořte hrot stříkačky celou délkou do vody. • Zatáhněte píst zpátky po značku 20 ml na stříkačce.	
3. Vstříkněte vodu do otevřené míchací lahvičky. • Pomalu zatlačujte píst zcela do stříkačky.	
4. Vezměte z kitu jenom předepsaný počet sáčků na jednu dávku. • 25 mg dávka — 1 sáček • 50 mg dávka — 2 sáčky • 75 mg dávka — 3 sáčky	
5. Přidejte předepsané množství sáčků do lahvičky. • Poklepejte na vršek každého sáčku a ujistěte se, že obsah klesnul na dno. • Odstrihněte vršek každého sáčku nůžkami. • Vysypte celý obsah každého sáčku do míchací lahvičky. • Snažte se nevysypat prášek mimo míchací lahvičku.	
6. Zašroubujte víčko na míchací lahvičku. Ujistěte se, že čepička je těsně přitlačena k víčku a lahvička je zavřená.	
7. Lehce a pomalu potřepte míchací lahvičkou dopředu a dozadu nejméně 20 sekund , aby se smíchala voda s práškem. • Netřepte lahvičkou silně – mohla by vzniknout pěna	
Podávání dávky pacientovi	
8. Ujistěte se, že píst je stlačen po celé délce do stříkačky • Stáhněte čepičku z víčka míchací lahvičky. • Vložte špičku stříkačky do díry na víčku lahvičky.	

9. Naplňte stříkačku lékem. • Otočte míchací lahvičku se stříkačkou vzhůru nohama. • Zatahněte píst zpátky, dokud nebude všechen lék v stříkačce. • Lék je tmavě hnědá tekutina. • Vyjměte stříkačku z lahvičky.	
10. Podejte lék pacientovi. Udělejte to ihned poté, jakmile dávku namícháte. • Umístěte špičku stříkačky pacientovi do úst směrem ke tváři. • Pomalů stlačujte píst a vstříkujte lék do úst pacienta. Ujistěte se, že pacient má čas polknout.	
DŮLEŽITÉ: Nyní jste podali pacientovi téměř celou dávku léku. V lahvičce zůstal ještě zbytek, i když nemusí být vidět. Dokončete kroky 11 až 13, aby pacient dostal celou dávku.	
11. Stříkačku znovu naplňte, tentokrát s 10 ml pitné vody. • Stlačte píst celou délkou do stříkačky. • Ponořte hrot stříkačky celou délkou do vody. • Zatahněte píst zpátky po značku 10 ml na stříkačce.	
12. Vstříkněte vodu do míchací lahve. • Vložte špičku stříkačky do díry na víčku lahvičky. • Pomalu stlačujte píst a vstříkněte vodu do lahvičky • Uzavřete víčko čepičkou • Ujistěte se, že čepička je těsně přitlačena k víčku a lahev je zavřená.	
13. Opakujte kroky 7 až 10 – lehce protřepte lahvičku, aby se promíchal zbytek léku, natáhněte do stříkačky a poté dejte pacientovi.	
Čištění	
14. Pokud se Vám vysypal prášek nebo namíchaný lék, umyjte ho jednorázovou vlhkou utěrkou. Můžete používat jednorázové rukavice, abyste zabránili vzniku skvrn na kůži. • Rukavice a utěrku použitou na úklid vyhoďte do odpadkového koše.	
15. Umyjte míchací zařízení. • Použitou perorální dávkovací stříkačku vyhoďte. K přípravě každé dávky přípravku Revolade pro přípravu perorální suspenze má být použita nová perorální dávkovací stříkačka. • Vypláchněte míchací lahvičku a víčko pod tekoucí vodou (míchací lahvička může zůstat zbarvená, to je normální). • Nechte vše vysušit na vzduchu. • Umyjte si ruce mýdlem a vodou.	
Po přípravě všech 30 sáčků v kitu zlikvidujte lahvičku. Pokaždé začínejte s novým kitem pro 30 sáčků.	

Uchovávejte přípravek Revolade prášek pro perorální suspenzi včetně dávkovacího kitu a všech léků mimo dosah dětí.