

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Revolade 25 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 25 mg eltrombopagu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana.

Okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „GS NX3” i „25” po jednej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Revolade wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Produkt Revolade można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana.

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

#### Dawkowanie

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

U większości pacjentów mierzalne zwiększenie liczby płytek krwi uzyskuje się po 1-2 tygodniach leczenia (patrz punkt 5.1).

Przewlekła małopłytkowość immunologiczna

Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ . Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi. Nie należy stosować eltrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek zazwyczaj zwiększała się w ciągu 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem i zmniejszała się w ciągu 1 do 2 tygodni po zakończeniu stosowania leku.

Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

#### Monitorowanie i dostosowanie dawki

Po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem dawkę należy dostosować tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ , konieczną dla zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie wolno przekraczać dawki 75 mg na dobę.

Podczas leczenia eltrombopagiem należy regularnie kontrolować kliniczne parametry hematologiczne i parametry czynności wątroby oraz modyfikować dawkę eltrombopagu w oparciu o liczbę płytek krwi, zgodnie z informacjami zawartymi w Tabeli 1. W czasie leczenia eltrombopagiem należy co tydzień oznaczać pełną morfologię krwi, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej, aż do osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi ( $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  przez co najmniej 4 tygodnie). Od tego momentu pełną morfologię, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej należy wykonywać raz w miesiącu.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę pozwalającą utrzymać odpowiednią liczbę płytek krwi.

Tabela 1 Dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania
$< 50\ 000/\mu\text{l}$ po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej lub zmniejszającej krwawienie.
$> 150\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki.
$> 250\ 000/\mu\text{l}$	Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu.  Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$ , ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg.

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

Po dostosowaniu dawki należy przez co najmniej 2 tygodnie obserwować wpływ tej zmiany na liczbę płytek krwi u pacjenta. Po tym czasie można rozważyć konieczność dalszego dostosowania dawki.

Standardowe dostosowanie dawki eltrombopagu, zarówno w przypadku zwiększenia dawki, jak i jej zmniejszenia, wynosi 25 mg raz na dobę. Jednakże u niewielkiej liczby pacjentów może być konieczne stosowanie tabletek powlekanych o różnej zawartości substancji czynnej w różne dni.

### Przerwanie stosowania leku

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

Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości (patrz punkt 4.4).

### Małopłytkowość związana z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C)

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

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

### Wstępny schemat dawkowania

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

### Monitorowanie i dostosowanie dawki

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

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

Nie należy przekraczać dawki 100 mg eltrombopagu raz na dobę.

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

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

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

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

#### *Przerwanie stosowania*

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

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z małopłytkowością zakażonych wirusem WZW C, a także u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik  $\leq 6$  w skali Child-Pugh). Pacjenci z małopłytkowością, z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C, powinni rozpoczynać przyjmowanie eltrombopagu w dawce 25 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2). Po rozpoczęciu podawania eltrombopagu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby należy odczekać 2 tygodnie przed zwiększeniem dawki.

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

Dane na temat stosowania eltrombopagu u pacjentów zakażonych wirusem WZW C w wieku powyżej 75 lat są ograniczone. U pacjentów takich należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci pochodzenia wschodnioazjatyckiego*

U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego (takich jak Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy, Tajowie lub Koreańczycy) z pierwotną małopłytkowością immunologiczną należy rozważyć rozpoczynanie leczenia od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego zakażonych wirusem WZW C leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę.

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

U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego z pierwotną małopłytkowością immunologiczną lub WZW C z zaburzeniami czynności wątroby, leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu u dzieci i młodzieży (< 18 lat). Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Podanie doustne. Eltrombopag należy przyjmować przynajmniej cztery godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas

żółdkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń), suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk) (patrz punkty 4.5 i 5.2).

#### 4.3 Przeciwwskazania

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

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

##### Skojarzenie z lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim

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

##### Ryzyko hepatotoksyczności

Stosowanie eltrombopagu może wywołać zaburzenia czynności wątroby. W kontrolowanych badaniach klinicznych eltrombopagu z udziałem pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i stężenia bilirubiny w surowicy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia te były najczęściej łagodne (stopień 1-2), odwracalne, nie towarzyszyły im znamienne klinicznie objawy, które wskazywałyby na pogorszenie czynności wątroby. W sumie w 3 badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną u 1 pacjenta w grupie placebo oraz u 1 pacjenta w grupie eltrombopagu stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby w stopniu 4.

W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów zakażonych wirusem WZW C, aktywność AlAT lub AspAT  $\geq 3 \times$  GGN stwierdzono u 34% i 38% pacjentów odpowiednio w grupach eltrombopagu oraz placebo. U większości pacjentów otrzymujących eltrombopag w skojarzeniu z peginterferonem / rybawiryną występuje pośrednia hiperbilirubinemia. Ogółem w grupach eltrombopagu i placebo zaobserwowano, że stężenie bilirubiny całkowitej wynosił  $\geq 1,5 \times$  GGN u 76% i 50% odpowiednio w grupach eltrombopagu oraz placebo.

Przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, co 2 tygodnie w czasie okresu dostosowywania dawki oraz co miesiąc po ustaleniu stałej dawki, należy oznaczać aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny w surowicy. Eltrombopag hamuje UGT1A1 i OATP1B1, co może prowadzić do pośredniej hiperbilirubinemii. W przypadku podwyższonego stężenia bilirubiny należy przeprowadzić frakcjonowanie. W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby badania należy powtórzyć po 3 do 5 dniach. Jeśli nieprawidłowe wyniki zostaną potwierdzone, należy monitorować wyniki badań czynności wątroby, do czasu kiedy wyniki ulegną normalizacji, stabilizacji lub powrócą

do wartości sprzed rozpoczęcia terapii. Stosowanie eltrombopagu należy przerwać, jeśli aktywność ALAT zwiększy się ( $\geq 3 \times \text{GGN}$ ) u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby lub z wynikiem  $\geq 3X$  wartość wyjściowa w przypadku pacjentów ze zwiększoną aktywnością transaminaz przed rozpoczęciem leczenia i:

- będzie się nadal zwiększać, lub
- będzie utrzymywać się  $\geq 4$  tygodni, lub
- będzie związana ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, lub
- będzie związana z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby.

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

#### Dekompensacja czynności wątroby (podczas stosowania w skojarzeniu z interferonem)

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C Należy monitorować pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ( $\leq 35 \text{ g/l}$ ) lub z wyjściowym wynikiem  $\geq 10$  w skali MELD (ang. Model for End Stage Liver Disease).

Pacjenci z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C i marskością wątroby mogą być w grupie ryzyka dekompensacji czynności wątroby podczas otrzymywania leczenia interferonem alfa. W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, dekompensację czynności wątroby (wodobrzusze, encefalopatia wątrobową, krwawienie z żyłaków, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej) obserwowano częściej w grupie eltrombopagu (11%) niż w grupie placebo (6%). U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ( $\leq 35 \text{ g/l}$ ) lub wyjściowym wynikiem  $\geq 10$  w skali MELD ryzyko wystąpienia dekompensacji czynności wątroby było trzykrotnie większe, jak też częściej występowały zdarzenia niepożądane zakończone zgonem niż wśród pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą wątroby. Ponadto korzyści z leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (ang. *sustained virologic response*, SVR) w porównaniu z placebo były niewielkie w tej grupie pacjentów (zwłaszcza u osób z wyjściowym stężeniem albumin  $\leq 35 \text{ g/l}$ ) w porównaniu z całą grupą (patrz punkt 5.1). Eltrombopag należy podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjentów z tej grupy należy uważnie monitorować w celu wykrycia występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych dekompensacji czynności wątroby. Kryteria przerwania leczenia przedstawiono w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego zawierającego interferon. Leczenie eltrombopagiem należy zakończyć w chwili przerwania leczenia przeciwwirusowego z powodu dekompensacji czynności wątroby.

#### Powikłania zakrzepowe / zakrzepowo-zatorowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, otrzymujących leczenie oparte na interferonie ( $n = 1439$ ), incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 38 z 955 pacjentów (4%) leczonych eltrombopagiem oraz u 6 z 484 pacjentów (1%) w grupie placebo. Zaobserwowane powikłania zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe obejmowały zarówno zdarzenia żyłne, jak i tętnicze. Większość incydentów zakrzepowo-zatorowych nie miało ciężkiego przebiegu i ustępowała do czasu zakończenia badania. Najczęstszym incydem zakrzepowo-zatorowym w obu grupach leczenia była zakrzepica żyły wrotnej (zaburzenie to wystąpiło u 2% pacjentów leczonych eltrombopagiem oraz u  $<1\%$  pacjentów otrzymujących placebo). Nie zaobserwowano wyraźnego związku czasowego pomiędzy rozpoczęciem leczenia i wystąpieniem incydentu zakrzepowo-zatorowego. U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ( $\leq 35 \text{ g/l}$ ) lub z wynikiem  $\geq 10$  w skali MELD ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie wyższe niż u pacjentów z większym stężeniem albumin; w grupie pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie wyższe niż u pacjentów młodszych. Eltrombopag należy



podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby leczonych eltrombopagiem w dawce 75 mg raz na dobę przez dwa tygodnie w celu przygotowania do przeprowadzenia procedur inwazyjnych stwierdzono zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u sześciu spośród 143 (4%) dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby przyjmujących eltrombopag (wszystkie w obrębie układu żyły wrotnej) oraz u dwóch spośród 145 (1%) pacjentów z grupy placebo (jeden w obrębie układu żyły wrotnej i jeden zawał mięśnia sercowego). U pięciu spośród 6 pacjentów leczonych eltrombopagiem wystąpiły powikłania zakrzepowe przy liczbie płytek  $> 200\ 000/\mu\text{l}$ , w ciągu 30 dni po podaniu ostatniej dawki eltrombopagu. Eltrombopag nie jest wskazany do leczenia małopłytkowości u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby w trakcie oczekiwania na zabiegi inwazyjne.

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

Nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i zaburzeniami czynności wątroby (wynik  $\geq 5$  w skali Child-Pugh), chyba że oczekiwane korzyści przewyższają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej. Jeżeli leczenie zostanie uznane za właściwe, należy zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.8).

#### Krwawienie po przerwaniu stosowania eltrombopagu

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

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

#### Wytwarzanie retikuliny w szpiku kostnym i ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego

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

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

#### Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (ang. Myelodysplastic Syndromes, MDS)

Stymulatory receptora trombopoetyny są czynnikami wzrostu, które prowadzą do rozwoju i różnicowania komórek prekursorowych układu płytkotwórczego oraz do wytwarzania płytek krwi. Receptory trombopoetyny występują głównie na powierzchni komórek linii mieloidalnej. W przypadku agonistów receptora trombopoetyny istnieje obawa, że mogą one pobudzać progresję istniejących nowotworów układu hematopoetycznego takich jak zespół mielodysplastyczny.

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

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

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w przypadku małopłytkowości związanej z innymi stanami, w tym małopłytkowości wywołanej stosowaniem chemioterapii i związanej z MDS.

Poza badaniami klinicznymi eltrombopagu nie należy stosować w leczeniu małopłytkowości związanej z MDS lub występującej z innej przyczyny niż zatwierdzone wskazanie.

#### Zmiany w oku

W badaniach toksykologicznych eltrombopagu na gryzoniach stwierdzono występowanie zaćmy (patrz punkt 5.3). W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, otrzymujących leczenie interferonem (n = 1439), progresję stwierdzonej przed badaniem zaćmy lub nowe przypadki zaćmy zaobserwowano u 8% pacjentów w grupie leczonej eltrombopagiem oraz u 5% pacjentów w grupie placebo. U pacjentów WZW C, którzy otrzymywali interferon, rybawirynę i eltrombopag, obserwowano krwotoki siatkówkowe, głównie w stopniu nasilenia 1 lub 2 (u 2% pacjentów w grupie leczonej eltrombopagiem oraz u 2% pacjentów w grupie placebo). Krwotoki te występowały na powierzchni siatkówki (przedsiatkówkowe), pod siatkówką (podsiatkówkowe) lub w obrębie tkanek siatkówki. Zaleca się rutynowe badania okulistyczne pacjentów.

#### Wydłużenie odstępu QT/QTc

Badanie, w którym oceniano odstęp QTc u zdrowych ochotników otrzymujących eltrombopag w dawce 150 mg na dobę, nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na repolaryzację mięśnia sercowego. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z pierwotną małopłytkowością

immunologiczną oraz u pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C obserwowano wydłużenie odstępu QTc. Znaczenie kliniczne tych przypadków wydłużenia odstępu QTc jest nieznane.

#### Utrata odpowiedzi na eltrombopag

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

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

#### Wpływ eltrombopagu na inne produkty lecznicze

##### *Inhibitory reduktazy HMG CoA*

Badania *in vitro* wykazały, że eltrombopag nie jest substratem dla polipeptydu transportującego aniony organiczne, OATP1B1, ale jest inhibitorem tego transportera. Badania *in vitro* wykazały również, że eltrombopag jest substratem i inhibitorem białka oporności raka piersi (BCRP). Podawanie eltrombopagu w dawce 75 mg raz na dobę przez 5 dni wraz z pojedynczą dawką 10 mg rozuwastatyny, substratu OATP1B1 i BCRP, 39 zdrowym osobom dorosłym prowadziło do zwiększenia  $C_{max}$  i  $AUC_{0-\infty}$  rozuwastatyny w osoczu odpowiednio o 103% (90% przedział ufności [CI]: 82%, 126%) i o 55% (90% CI: 42%, 69%). Spodziewane są również interakcje z innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyną, fluwastatyną, lowastatyną, prawastatyną i symwastatyną. W przypadku jednoczesnego podawania z eltrombopagiem należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn i ściśle monitorować pacjenta w celu wykrycia działań niepożądanych statyn (patrz punkt 5.2).

##### *Substraty OATP1B1 i BCRP*

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

##### *Substraty cytochromu P450*

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

##### *Inhibitory proteazy WZW C*

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania podczas skojarzonego zastosowania eltrombopagu z telaprewirem lub boceprewirem. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 200 mg eltrombopagu z 750 mg telaprewiru co 8 godzin nie powodowało zmiany ekspozycji osoczowej na telaprewir.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 200 mg eltrombopagu z 800 mg boceprewiru co 8 godzin nie zmieniło osoczowego  $AUC_{(0-\tau)}$  boceprewiru, ale spowodowało zwiększenie  $C_{max}$  o 20% i zmniejszenie  $C_{min}$  o 32%. Nie ustalono klinicznego znaczenia zmniejszenia wartości  $C_{min}$ , zaleca się ściślejsze monitorowanie wskaźników klinicznych i laboratoryjnych supresji WZW C.

## Wpływ innych produktów leczniczych na eltrombopag

### *Kationy wielowartościowe (chelatowanie)*

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

### *Interakcje z pokarmem*

Podanie pojedynczej dawki 50 mg eltrombopagu ze standardowym, wysokokalorycznym, bogatym w tłuszcze śniadaniem zawierającym nabiał zmniejszyło  $AUC_{0-\infty}$  eltrombopagu w osoczu o 59% (90% CI: 54%, 64%) i  $C_{max}$  o 65% (90% CI: 59%, 70%). Żywność uboga w wapń [ $< 50$  mg wapnia], np. owoce, chuda szynka, wołowina i niewzbogacany (bez dodatku wapnia, magnezu, żelaza) sok owocowy, niewzbogacane mleko sojowe i niewzbogacane produkty zbożowe nie miały istotnego wpływu na zawartość eltrombopagu w osoczu, niezależnie od kaloryczności i zawartości tłuszczu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### *Lopinawir / rytonawir*

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

### *Inhibitory i induktory CYP1A2 i CYP2C8*

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

### *Inhibitory proteazy WZW C*

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

### Produkty lecznicze stosowane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Do produktów leczniczych stosowanych w badaniach klinicznych w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w skojarzeniu z eltrombopagiem należały kortykosteroidy, danazol i (lub) azatiopryna, dożylne preparaty immunoglobulin (IVIG) i immunoglobulina anty-D. W przypadku skojarzenia eltrombopagu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu pierwotnej

małopłytkowości immunologicznej należy monitorować liczbę płytek krwi, aby nie dopuścić do przekroczenia zalecanego zakresu liczby płytek krwi (patrz punkt 4.2).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

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

Produkt Revolade nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

##### Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W oparciu o analizę danych dotyczących wszystkich pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną przyjmujących eltrombopag w 3 kontrolowanych i 2 niekontrolowanych badaniach klinicznych można stwierdzić, że ogólna częstość działań niepożądanych u pacjentów leczonych eltrombopagiem wyniosła 82% (367/446). W badanej populacji pacjentów mediana okresu ekspozycji na eltrombopag wyniosła 304 dni, a liczba pacjento-lat ekspozycji w populacji badanych pacjentów wyniosła 377.

Badania ENABLE 1 (TPL103922, N = 716) i ENABLE 2 (TPL108390, N = 805) były randomizowanymi, prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanymi za pomocą placebo, wielośrodkowymi badaniami mającymi na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu u pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, którzy kwalifikowali się do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego interferonem i rybawiryną (patrz punkt 5.1).

W badaniach dotyczących zakażenia wirusem WZW C grupa oceny bezpieczeństwa obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali lek w ramach leczenia podwójnie

zaślepiętego w części 2 badania ENABLE 1 (leczenie eltrombopagiem: N = 449, placebo: N = 232) i w badaniu ENABLE 2 (leczenie eltrombopagiem: N = 506, placebo: N = 252). Pacjentów analizuje się według otrzymywanego leczenia (cała populacja leczenia podwójnie zaślepiętego, eltrombopag: N = 955 i placebo: N = 484).

Najważniejszymi cięższymi działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej lub zakażenia wirusem WZW C były: hepatotoksyczność oraz incydenty zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów) o dowolnym stopniu nasilenia w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej lub zakażenia wirusem WZW C były: bóle głowy, niedokrwistość, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, kaszel, nudności, biegunka, łysienie, świąd, bóle mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne, osłabienie, dreszcze i obrzęki obwodowe.

#### Zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane, zaobserwowane zarówno w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (N = 446), jak i w badaniach dotyczących zakażenia wirusem WZW C (N = 955), podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według MedDRA oraz z uwzględnieniem częstości ich występowania.

bardzo często ( $\geq 1/10$ )

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ )

rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ )

bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ )

częstość nieznana (nie można ustalić na podstawie dostępnych danych)

#### **Populacja pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej**

##### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

*Niezbyt często* zapalenie gardła, zakażenie dróg moczowych, grypa, opryszczka jamy ustnej, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zakażenie dróg oddechowych

##### Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

*Niezbyt często* rak odbytnicy i esicy

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Niezbyt często* niedokrwistość, anizocytoza, eozynofilia, niedokrwistość hemolityczna, leukocytoza, mielocytoza, małopłytkowość, zwiększenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie liczby pałeczkowatych granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, obecność mielocytów, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów

##### Zaburzenia układu immunologicznego

*Niezbyt często* nadwrażliwość

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Niezbyt często* jadłowstręt, hipokalemia, zmniejszenie apetytu, dna moczanowa, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi

### Zaburzenia psychiczne

*Niezbyt często* zaburzenia snu, depresja, apatia, zaburzenia nastroju, płaczliwość

### Zaburzenia układu nerwowego

*Często* parestezje

*Niezbyt często* niedoczulica, senność, migrena, drżenia, zaburzenia równowagi, dyzestezja, porażenie połowicze, migrena z aurą, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia mowy, toksyczna neuropatia, bóle głowy pochodzenia naczyniowego

### Zaburzenia oka

*Często* zespół suchego oka

*Niezbyt często* niewyraźne widzenie, zmętnienie soczewki, astygmatyzm, zaćma korowa, ból oka, zwiększone łzawienie, krwotok siatkówkowy, epiteliopatia barwnikowa siatkówki, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia wzroku, nieprawidłowe wyniki badania ostrości wzroku, zapalenie powiek oraz suche zapalenie rogówki i spojówki

### Zaburzenia ucha i błędnika

*Niezbyt często* ból ucha, zawroty głowy

### Zaburzenia serca

*Niezbyt często* tachykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia sercowo-naczyniowe, sinica, częstoskurcz zatokowy, wydłużenie odcinka QT w zapisie elektrokardiograficznym

### Zaburzenia naczyniowe

*Niezbyt często* zakrzepica żył głębokich, zator, udarzenia gorąca, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zaczerwienienie, krwaki

### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

*Niezbyt często* zatorowość płucna, zawał płuca, dyskomfort w jamie nosowej, zmiany pęcherzowe w jamie ustnej i gardle, ból jamy ustnej i gardła, zaburzenia zatok, zespół bezdechu sennego

### Zaburzenia żołądka i jelit

*Często* nudności, biegunka

*Niezbyt często* suchość w jamie ustnej, wymioty, ból brzucha, glosodynia, krwawienie z jamy ustnej, bolesność uciskowa w jamie brzusznej, odbarwienie stolca, wiatry, zatrucie pokarmowe, częste oddawanie stolca, wymioty krwawe, dyskomfort w jamie ustnej

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Często* zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej\*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej\*, hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności wątroby

*Niezbyt często* cholestaza, zmiany w wątrobie, zapalenie wątroby

\*Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej może występować jednocześnie, jednak zdarza się to rzadziej.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często wysypka, łysienie

Niezbyt często nadmierna potliwość, uogólniony świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, wybroczyny, zimne poty, rumień, melanoza, zaburzenia pigmentacji, odbarwienie skóry, złuszczenie skóry

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kości, bóle pleców

Niezbyt często osłabienie siły mięśniowej

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często krwotok miesięczkowy

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często niewydolność nerek, leukocyturia, toczniowe zapalenie nerek, nokturia, białkomocz, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie wskaźnika białkowo-kreatyninowego w moczu

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często ból w klatce piersiowej, uczucie gorąca, krwotok w miejscu nakłucia naczyń, osłabienie, podenerwowanie, stan zapalny rany, zmęczenie, gorączka, uczucie obecności ciała obcego

#### Badania diagnostyczne

Niezbyt często zwiększenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie całkowitego stężenia białka, zmniejszenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie pH moczu

#### Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często oparzenie słoneczne

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

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często Zakażenie układu moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie części nosowej gardła, grypa, opryszczka wargowa, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie gardła

#### Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Często Nowotwór złośliwy wątroby



### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

<i>Bardzo często</i>	Niedokrwistość
<i>Często</i>	Limfopenia, niedokrwistość hemolityczna

### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

<i>Bardzo często</i>	Zmniejszenie łaknienia
<i>Często</i>	Hiperglikemia, nietypowa utrata masy ciała

### Zaburzenia psychiczne

<i>Bardzo często</i>	Bezsenna
<i>Często</i>	Depresja, niepokój, zaburzenia snu, stan splątania, pobudzenie

### Zaburzenia układu nerwowego

<i>Bardzo często</i>	Bóle głowy
<i>Często</i>	Zawroty głowy, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, encefalopatia wątrobowo, śpiączka, zaburzenia pamięci, parestezje

### Zaburzenia oka

<i>Często</i> do siatkówki	Zaćma, wysięk w siatkówce, zespół suchego oka, żółtaczka oka, krwawienie
-------------------------------	--

### Zaburzenia ucha i błędnika

<i>Często</i>	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
---------------	--

### Zaburzenia serca

<i>Często</i>	Kołatanie serca
---------------	-----------------

### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

<i>Bardzo często</i>	Kaszel
<i>Często</i>	Duszność, ból jamy ustnej i gardła, duszność wysiłkowa, produktywny kaszel

### Zaburzenia żołądka i jelit

<i>Bardzo często</i>	Nudności, biegunka
<i>Często</i>	Wymioty, wodobrzusze, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, niestrawność, suchość w jamie ustnej, zaparcia, wzdęcia, bóle zębów, zapalenie jamy ustnej, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, żylaki odbytu, dyskomfort w jamie brzusznej, zapalenie błony śluzowej żołądka, żylaki przełyku, aftowe zapalenie jamy ustnej, krwawienie z żylaków przełyku

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

<i>Często</i> wątroby	Hiperbilirubinemia, żółtaczka, zakrzepica żyły wrotnej, niewydolność
--------------------------	--

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Bardzo często* Świąd, łysienie

*Często* Wysypka, suchość skóry, wyprysk, swędząca wysypka, rumień, nadmierna potliwość, uogólniony świąd, poty nocne, zmiany skórne

### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

*Bardzo często* Bóle mięśni

*Często* Bóle stawów, skurcze mięśni, bóle pleców, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kości

### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*Niezbyt często* Bolesne oddawanie moczu

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Bardzo często* Gorączka, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne, osłabienie, dreszcze, obrzęki obwodowe

*Często* Drażliwość, dolegliwości bólowe, złe samopoczucie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, obrzęk, rumień w miejscu wstrzyknięcia, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, świąd w miejscu wstrzyknięcia

### Badania diagnostyczne

*Często* Zmniejszenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby krwinek białych, obniżenie poziomu hemoglobiny, zmniejszenie liczby neutrofilów, podwyższenie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego, wydłużenie czasu częściowej trombotoplastyny po aktywacji, podwyższenie poziomu glukozy we krwi, obniżenie poziomu albumin we krwi, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie

Opis wybranych działań niepożądanych

### Incydenty zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe

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

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

Oprócz liczby płytek  $\geq$  200 000/ $\mu$ l nie zidentyfikowano szczególnych czynników ryzyka u pacjentów, u których stwierdzono incydenty zakrzepowo-zatorowe.

W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C (n = 1439), incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 38 z 955 pacjentów (4%) leczonych eltrombopagiem oraz u 6 z 484 pacjentów (1%) w grupie placebo. Najczęstszym incydem zakrzepowo-zatorowym w obu grupach leczenia była zakrzepica żyły wrotnej (zaburzenie to wystąpiło u 2% pacjentów leczonych eltrombopagiem oraz u <1% pacjentów otrzymujących placebo) (patrz punkt 4.4). U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ( $\leq 35$  g/l) lub z wynikiem  $\geq 10$  w skali MELD ryzyko wystąpienia incydem zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie wyższe niż u pacjentów z większym stężeniem albumin; w grupie pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat ryzyko wystąpienia incydem zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie większe niż u pacjentów młodszych.

#### Dekompensacja czynności wątroby (podczas stosowania równocześnie z interferonem)

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

#### Małopłytkowość po przerwaniu leczenia

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

#### Zwiększenie ilości retykuliny w szpiku kostnym

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

#### Zgłaszanie działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

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

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwkrwotoczne, kod ATC: B02BX 05.

#### Mechanizm działania

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Badania dotyczące przewlekłej małopłytkowości immunologicznej

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność eltrombopagu u dorosłych pacjentów z leczoną wcześniej przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby: RAISE (TRA102537) i TRA100773B oraz w dwóch otwartych badaniach: REPEAT (TRA108057) i EXTEND (TRA105325). W sumie eltrombopag podawano 277 pacjentom z pierwotną małopłytkowością immunologiczną przez co najmniej 6 miesięcy i 202 pacjentom przez co najmniej rok.

##### *Badania kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby*

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

Oprócz tego u pacjentów można było zmniejszać ilość produktów leczniczych stosowanych jednocześnie w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej oraz stosować doraźne leczenie ratunkowe zgodnie z lokalnymi standardami postępowania. Więcej niż połowa pacjentów z

obu grup otrzymało uprzednio  $\geq 3$  kursy terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, a u 36% pacjentów wykonano uprzednio splenektomię.

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

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

Tabela 3: Drugorzędowe wyniki skuteczności z badania RAISE

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

a Model regresji logistycznej skorygowany dla zmiennych stratyfikacji randomizacji

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

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

Badanie TRA100773B: Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których uzyskano odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako zwiększenie liczby płytek krwi od wartości początkowej  $< 30$  000/ $\mu$ l do wartości  $\geq 50$  000/ $\mu$ l w dniu 43.; pacjentów, których wycofano z badania z powodu osiągnięcia liczby płytek krwi  $> 200$  000/ $\mu$ l uznano za odpowiadających na leczenie; pacjentów, których wycofano z badania z jakiegokolwiek

innego powodu uznano za nieodpowiadających na leczenie, niezależnie od liczby płytek krwi. W sumie 114 pacjentów z wcześniej leczoną przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną randomizowano w stosunku 2:1 do grup eltrombopagu (n=76) i placebo (n=38).

Tabela 4: Wyniki skuteczności z badania TRA100773B

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

a Model regresji logistycznej skorygowany dla zmiennych stratyfikacji randomizacji

W badaniach RAISE i TRA100773B odpowiedź na eltrombopag w porównaniu z placebo była podobna, niezależnie od stosowania innego leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, statusu splenektomii i początkowej liczby płytek krwi ( $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ ,  $> 15\ 000/\mu\text{l}$ ) w momencie randomizacji.

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

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

Eltrombopag podawano 299 pacjentom z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w ramach otwartego badania, będącego przedłużeniem poprzednich badań. W badaniu tym 126 pacjentów zakończyło roczne leczenie, 48 pacjentów zakończyło 18-miesięczne leczenie, a 17 pacjentów zakończyło 2-letnie leczenie. Mediana liczby płytek krwi przed podaniem eltrombopagu wynosiła  $19\ 500/\mu\text{l}$ . Mediana liczby płytek krwi po 12, 18 i 24 miesiącach badania wyniosła odpowiednio  $68\ 000/\mu\text{l}$ ,  $75\ 000/\mu\text{l}$  i  $119\ 000/\mu\text{l}$ .

#### Badania małopłytkowości związanej z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Skuteczność i bezpieczeństwo eltrombopagu w leczeniu małopłytkowości u pacjentów zakażonych wirusem WZW C oceniano w dwóch randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach kontrolowanych za pomocą placebo. W badaniu ENABLE 1 w leczeniu przeciwwirusowym stosowano peginterferon alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną, a w badaniu ENABLE 2 stosowano peginterferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci nie otrzymywali leków przeciwwirusowych o działaniu bezpośrednim. Do obu badań kwalifikowano pacjentów z liczbą płytek krwi  $< 75\ 000/\mu\text{l}$ , ze stratyfikacją według liczby płytek krwi ( $< 50\ 000/\mu\text{l}$  albo od  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  do  $< 75\ 000/\mu\text{l}$ ), stężenia RNA wirusa WZW C podczas oceny przesiewowej

(< 800 000 IU/ml albo  $\geq$  800 000 IU/ml) oraz genotypu wirusa WZW C (genotyp 2/3 albo genotyp 1/4/6).

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

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

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

W obu badaniach dotyczących zakażenia wirusem WZW C, SVR osiągnięto u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych eltrombopagiem (n = 201, 21%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (n = 65, 13%) (patrz tabela 5). Poprawa dotycząca odsetka pacjentów, u których osiągnięto SVR, była spójna we wszystkich podgrupach w warstwach randomizacyjnych (wyjściowej liczby płytek krwi (< 50 000 albo  $\geq$  50 000), poziomu wiremii (< 800 000 IU/ml albo  $\geq$  800 000 IU/ml) oraz genotypu (2/3 albo 1/4/6)).

Tabela 5: Odpowiedź wirusologiczna u pacjentów zakażonych wirusem WZW C w badaniach ENABLE 1 i ENABLE 2

	Połączone dane		ENABLE 1 <sup>a</sup>		2 <sup>b</sup>	
Pacjenci osiągający docelową liczbę płytek krwi i rozpoczynający leczenie przeciwwirusowe <sup>c</sup>	1439/1520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
<b>Łączna liczba pacjentów rozpoczynających fazę leczenia przeciwwirusowego</b>	<b>n = 956</b>	<b>n = 485</b>	<b>n = 450</b>	<b>n = 232</b>	<b>n = 506</b>	<b>n = 253</b>
	<b>% pacjentów osiągających odpowiedź wirusologiczną</b>					
<b>SVR ogółem <sup>d</sup></b>	21	13	23	14	19	13
<i>Genotyp WZW C RNA</i>						
Genotyp 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotyp 1/4/6 <sup>e</sup>	15	8	18	10	13	7
<i>Poziom albumin<sup>f</sup></i>						
$\leq$ 35 g/l	11	8				
$>$ 35 g/l	25	16				
<i>Wynik w skali MELD<sup>f</sup></i>						
$\geq$ 10	18	10				
$<$ 10	23	17				

- a Eltrombopag podawany w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a (180 µg raz w tygodniu przez 48 tygodni u pacjentów z genotypem 1/4/6 lub przez 24 tygodnie u pacjentów z genotypem 2/3) i z rybawiryną (800 do 1200 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych, doustnie).
- b Eltrombopag podawany w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg raz w tygodniu przez 48 tygodni u pacjentów z genotypem 1/4/6 lub przez 24 tygodnie u pacjentów z genotypem 2/3) i z rybawiryną (800 do 1400 mg, doustnie, w 2 dawkach podzielonych).
- c Docelowa liczba płytek wynosiła  $\geq 90\,000/\mu\text{l}$  w badaniu ENABLE 1 oraz  $\geq 100\,000/\mu\text{l}$  w badaniu ENABLE 2. W badaniu ENABLE 1 do fazy leczenia przeciwwirusowego zrandomizowano 682 pacjentów, jednak 2 pacjentów wycofało zgodę przed rozpoczęciem leczenia przeciwwirusowego.
- d Wartość  $P < 0,05$  dla eltrombopagu w porównaniu z placebo.
- e Genotyp 1 występował u 64% pacjentów uczestniczących w badaniach ENABLE 1 i ENABLE 2.
- f Analizy post-hoc

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

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła termin obowiązku złożenia wyników badań produktu Revolade w jednej lub kilku grupach wiekowych dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oraz z wtórną małopłytkowością (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży - patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Farmakokinetyka

W populacyjnej analizie farmakokinetyki zebrano dane dotyczące rozkładu stężenia eltrombopagu w osoczu w czasie, uzyskane od 88 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w ramach badań TRA100773A i TRA100773B i uzyskane od 111 zdrowych osób dorosłych. Szacunkowe wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  i  $C_{\max}$  eltrombopagu w osoczu u pacjentów pierwotną małopłytkowością immunologiczną przedstawiono poniżej (Tabela 6).

Tabela 6: Średnia geometryczna (przedział ufności 95%) parametrów farmakokinetycznych eltrombopagu w osoczu w stanie stacjonarnym u dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

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

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

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



zakażonych wirusem WZW C zakwalifikowanych do badań fazy 3 przedstawiono w tabeli 7 dla każdej z ocenianych dawek.

Tabela 7 Średnia geometryczna (95% CI) parametrów farmakokinetycznych eltrombopagu w osoczu w stanie stacjonarnym u pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C

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

Dane są przedstawione jako średnia geometryczna (95 % CI).

Wartości AUC<sub>(0-τ)</sub> i C<sub>max</sub> oparte na oszacowaniach *post-hoc* w populacji PK otrzymującej najwyższą dawkę w danych dotyczących poszczególnych pacjentów.

#### Wchłanianie i dostępność biologiczna

Maksymalne stężenie eltrombopagu wchłanianego po podaniu doustnym występuje po 2–6 godzinach. Podawanie eltrombopagu jednocześnie ze środkami zobojętniającymi kwas żołądkowy i innymi produktami zawierającymi wielowartościowe kationy, takimi jak nabiał i suplementy mineralne, znacznie zmniejsza ekspozycję na eltrombopag (patrz punkt 4.2). Biodostępność bezwzględna eltrombopagu po podaniu doustnym u ludzi nie została ustalona. W oparciu o wydalanie z moczem oraz metabolity eliminowane w kale ustalono, że wchłanianie substancji występującej w leku wynosi, po podaniu doustnym pojedynczej dawki 75 mg eltrombopagu w postaci roztworu, co najmniej 52%.

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

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

#### Wydalanie

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

### Interakcje farmakokinetyczne

Jak wynika z badania radioizotopowego z eltrombopagiem przeprowadzonego u ludzi, glukuronidacja odgrywa niewielką rolę w metabolizmie eltrombopagu. W badaniach ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazano, że enzymami odpowiedzialnymi za glukuronidację eltrombopagu są UGT1A1 i UGT1A3. Eltrombopag był inhibitorem wielu enzymów UGT *in vitro*. Wystąpienie klinicznie znaczących lekowych interakcji z udziałem glukuronidacji jest mało prawdopodobne, ponieważ znaczenie poszczególnych enzymów UGT w glukuronidacji eltrombopagu jest niewielkie.

Około 21% dawki eltrombopagu może ulegać metabolizmowi oksydacyjnemu. W badaniach ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazano, że CYP1A2 i CYP2C8 są enzymami odpowiedzialnymi za utlenianie eltrombopagu. Na podstawie danych uzyskanych *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono indukcji ani hamowania enzymów CYP (patrz punkt 4.5).

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

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

Podanie pojedynczej dawki 50 mg eltrombopagu wraz ze standardowym wysokokalorycznym i bogatym w tłuszcze śniadaniem zawierającym nabiał powodowało zmniejszenie wartości  $AUC_{(0-\infty)}$  i  $C_{max}$  eltrombopagu w osoczu. Jednocześnie żywność uboga w wapń [ $< 50$  mg wapnia] nie miała znaczącego wpływu na osoczną ekspozycję na eltrombopag, niezależnie od ilości kalorii i tłuszczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę eltrombopagu po podaniu wielokrotnym oceniono na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej przeprowadzonej u 28 zdrowych dorosłych i 714 pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (673 pacjentów zakażonych wirusem WZW C i 41 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby o innej etiologii). Wśród 714 pacjentów u 642 występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby, u 67 – umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, a u 2 – ciężkie zaburzenia czynności wątroby. W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  dla eltrombopagu w osoczu były o około 111% większe (95% CI: 45% do 283%), a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  dla eltrombopagu w osoczu były o około 183% większe (95% CI: 90% do 459%).

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

#### *Rasa*

Wpływ pochodzenia wschodnioazjatyckiego na farmakokinetykę eltrombopagu oceniano przy użyciu populacyjnej analizy farmakokinetyki u 111 zdrowych osób dorosłych (31 osób pochodzenia wschodnioazjatyckiego) i 88 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (18 osób pochodzenia wschodnioazjatyckiego). Na podstawie obliczeń z populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że pacjenci o pochodzeniu wschodnioazjatyckim (tzn. Japończycy, Chińczycy, Tajwańczycy i Koreańczycy) z pierwotną małopłytkowością immunologiczną mają o około 87% większe wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  eltrombopagu w osoczu, bez uwzględnienia korekty na różnicę masy ciała, w porównaniu z pacjentami z innych części świata, którzy byli głównie rasy kaukaskiej (patrz punkt 4.2).

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

#### *Płeć*

Wpływ płci na farmakokinetykę eltrombopagu oceniano przy użyciu populacyjnej analizy farmakokinetyki u 111 zdrowych osób dorosłych (14 kobiet) i 88 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (57 kobiet). W oparciu o obliczenia z populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że kobiety z pierwotną małopłytkowością immunologiczną miały o około 50% większe wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  eltrombopagu w osoczu niż mężczyźni, bez uwzględnienia korekty na różnicę masy ciała.

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

#### *Wiek*

Wpływ wieku na farmakokinetykę eltrombopagu oceniano metodą populacyjnej analizy farmakokinetycznej w grupie 28 zdrowych ochotników, 673 pacjentów zakażonych wirusem WZW C oraz 41 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby o innej etiologii, w wieku od 19 do 74 roku życia.

Nie ma dostępnych danych na temat PK eltrombopagu u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Na podstawie oszacowań z tego modelu, wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  dla eltrombopagu w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) były o około 41% większe niż u pacjentów młodszych (patrz punkt 4.2).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Zaćmę związaną z leczeniem wykryto u gryzoni. Jej wystąpienie było zależne od dawki i czasu. W przypadku ekspozycji  $\geq 6$  x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 3 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC) zaćmę obserwowano u myszy po 6 tygodniach, a u szczurów po 28 tygodniach dawkowania. W przypadku ekspozycji  $\geq 4$  x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 2 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC) zaćmę obserwowano u myszy po 13 tygodniach, a u szczurów po 39 tygodniach dawkowania. Zaćmy nie obserwowano u psów po 52 tygodniach dawkowania (2 x większa ekspozycja niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także równoważna ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę, na podstawie AUC).

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

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

W krótkotrwałych badaniach na szczurach i psach podczas stosowania źle tolerowanych dawek ( $> 10$  x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także  $>4$  x ekspozycja u

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

W trwającym 28 tygodni badaniu toksyczności u szczurów, którym podawano nietolerowaną dawkę 60 mg/kg mc./dobę (6 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 3 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC) obserwowano hiperostozę śródkostną. W przypadku ekspozycji 4-krotnie większej od ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 2-krotnie większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC), trwającej przez cały okres życia zwierzęcia (2 lata) u myszy i szczurów nie obserwowano zmian w kościach.

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

Eltrombopag nie wpływał na płodność samic, wczesny rozwój embrionalny ani rozwój embrionalno-płodowy u szczurów w dawkach do 20 mg/kg mc./dobę (2 razy ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także równoważna ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę na podstawie AUC). Nie wykazano również wpływu na rozwój embrionalno-płodowy u królików w dawkach do 150 mg/kg mc./dobę, w największej testowanej dawce (0,5 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę, na podstawie AUC). Jednakże podczas stosowania eltrombopagu u szczurów w dawce toksycznej dla matki 60 mg/kg mc./dobę (6 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 3 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę na podstawie AUC), stwierdzono działanie letalne na embriony (zwiększona liczba poronień przed- i poimplantacyjnych), zmniejszoną masą ciała płodów i zmniejszoną masą macicy w ciąży w badaniu płodności samic oraz niewielką częstość występowania żeber szyjnych i zmniejszoną masą ciała płodu w badaniu rozwoju embrionalno-płodowego. Eltrombopag należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu (patrz punkt 4.6). Eltrombopag nie wpływał na płodność u samców szczura w dawce do 40 mg/kg mc./dobę, która była największą przebadaną dawką

(3 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 2 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę na podstawie AUC). W badaniu dotyczącym przed- i pourodzeniowego rozwoju u szczurów nie wykazano działań niepożądanych na ciążę, poród i laktację u samic szczurów F<sub>0</sub> podczas stosowania dawek nietoksycznych dla matek (10 i 20 mg/kg mc./dobę) oraz nie wykazano wpływu na wzrost, rozwój, funkcję neurobehawioralną i reprodukcyjną potomstwa (F<sub>1</sub>). Eltrombopag wykrywany był w osoczu wszystkich młodych szczurów F<sub>1</sub>, przez cały 22-godzinny okres pobierania próbek po podaniu produktu leczniczego samicom F<sub>0</sub>, co wskazuje, że ekspozycja młodych na eltrombopag nastąpiła za pośrednictwem mleka matki.

Badania *in vitro* dotyczące eltrombopagu wskazują na potencjalne ryzyko fototoksyczności; jednak u szczurów nie stwierdzono fototoksyczności skórnej (10-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 5-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę, na podstawie AUC) ani fototoksyczności ocznej ( $\geq$  5-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 3-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę, na podstawie AUC). Ponadto w klinicznym badaniu farmakologicznym obejmującym 36 osób nie wykazano zwiększonej wrażliwości na światło podczas stosowania eltrombopagu w dawce 75 mg. Oceniano to za pomocą opóźnionego wskaźnika fototoksycznego. Jednakże, ponieważ nie jest możliwe przeprowadzenie specyficznego badania przedklinicznego, nie można wykluczyć ryzyka reakcji fotoalergiczej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Magnezu stearynian

Mannitol (E421)

Celuloza mikrokryształiczna

Powidon (K30)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza

Makrogol 400

Polisorbat 80

Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Currabinny  
Carrigaline  
County Cork  
Irlandia

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/612/001  
EU/1/10/612/002  
EU/1/10/612/003

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 marca 2010.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Revolade 50 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 50 mg eltrombopagu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana.

Okrągłe, obustronnie wypukłe, brązowe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „GS UFU” i „50” po jednej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Revolade wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Produkt Revolade można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana.

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

#### Dawkowanie

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

U większości pacjentów mierzalne zwiększenie liczby płytek krwi uzyskuje się po 1-2 tygodniach leczenia (patrz punkt 5.1).

Przewlekła małopłytkowość immunologiczna

Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ . Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi. Nie należy stosować eltrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek zazwyczaj zwiększała się w ciągu 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem i zmniejszała się w ciągu 1 do 2 tygodni po zakończeniu stosowania leku.



Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

#### Monitorowanie i dostosowanie dawki

Po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem dawkę należy dostosować tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ , konieczną dla zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie wolno przekraczać dawki 75 mg na dobę.

Podczas leczenia eltrombopagiem należy regularnie kontrolować kliniczne parametry hematologiczne i parametry czynności wątroby oraz modyfikować dawkę eltrombopagu w oparciu o liczbę płytek krwi, zgodnie z informacjami zawartymi w Tabeli 1. W czasie leczenia eltrombopagiem należy co tydzień oznaczać pełną morfologię krwi, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej, aż do osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi ( $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  przez co najmniej 4 tygodnie). Od tego momentu pełną morfologię, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej należy wykonywać raz w miesiącu.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę pozwalającą utrzymać odpowiednią liczbę płytek krwi.

Tabela 1 Dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania
$< 50\,000/\mu\text{l}$ po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej lub zmniejszającej krwawienie.
$> 150\,000/\mu\text{l}$ do $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki.
$> 250\,000/\mu\text{l}$	Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu.  Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość $\leq 100\,000/\mu\text{l}$ , ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg.

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

Po dostosowaniu dawki należy przez co najmniej 2 tygodnie obserwować wpływ tej zmiany na liczbę płytek krwi u pacjenta. Po tym czasie można rozważyć konieczność dalszego dostosowania dawki.

Standardowe dostosowanie dawki eltrombopagu, zarówno w przypadku zwiększenia dawki, jak i jej zmniejszenia, wynosi 25 mg raz na dobę. Jednakże u niewielkiej liczby pacjentów może być konieczne stosowanie tabletek powlekanych o różnej zawartości substancji czynnej w różne dni.

### Przerwanie stosowania leku

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

Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości (patrz punkt 4.4).

### Małopłytkowość związana z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C)

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

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

### Wstępny schemat dawkowania

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

### Monitorowanie i dostosowanie dawki

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

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

Nie należy przekraczać dawki 100 mg eltrombopagu raz na dobę.

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

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

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

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

#### *Przerwanie stosowania*

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

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z małopłytkowością zakażonych wirusem WZW C, a także u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik  $\leq 6$  w skali Child-Pugh). Pacjenci z małopłytkowością, z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C, powinni rozpoczynać przyjmowanie eltrombopagu w dawce 25 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2). Po rozpoczęciu podawania eltrombopagu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby należy odczekać 2 tygodnie przed zwiększeniem dawki.

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

Dane na temat stosowania eltrombopagu u pacjentów zakażonych wirusem WZW C w wieku powyżej 75 lat są ograniczone. U pacjentów takich należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci pochodzenia wschodnioazjatyckiego*

U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego (takich jak Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy, Tajowie lub Koreańczycy) z pierwotną małopłytkowością immunologiczną należy rozważyć rozpoczynanie leczenia od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego zakażonych wirusem WZW C leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę.

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

U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego z pierwotną małopłytkowością immunologiczną lub WZW C z zaburzeniami czynności wątroby, leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu u dzieci i młodzieży (< 18 lat). Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Podanie doustne. Eltrombopag należy przyjmować przynajmniej cztery godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas

żółdkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń), suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk) (patrz punkty 4.5 i 5.2).

#### 4.3 Przeciwwskazania

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

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

##### Skojarzenie z lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim

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

##### Ryzyko hepatotoksyczności

Stosowanie eltrombopagu może wywołać zaburzenia czynności wątroby. W kontrolowanych badaniach klinicznych eltrombopagu z udziałem pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i stężenia bilirubiny w surowicy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia te były najczęściej łagodne (stopień 1-2), odwracalne, nie towarzyszyły im znamienne klinicznie objawy, które wskazywałyby na pogorszenie czynności wątroby. W sumie w 3 badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną u 1 pacjenta w grupie placebo oraz u 1 pacjenta w grupie eltrombopagu stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby w stopniu 4.

W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów zakażonych wirusem WZW C, aktywność AlAT lub AspAT  $\geq 3 \times$  GGN stwierdzono u 34% i 38% pacjentów odpowiednio w grupach eltrombopagu oraz placebo. U większości pacjentów otrzymujących eltrombopag w skojarzeniu z peginterferonem / rybawiryną występuje pośrednia hiperbilirubinemia. Ogółem w grupach eltrombopagu i placebo zaobserwowano, że stężenie bilirubiny całkowitej wynosił  $\geq 1,5 \times$  GGN u 76% i 50% odpowiednio w grupach eltrombopagu oraz placebo.

Przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, co 2 tygodnie w czasie okresu dostosowywania dawki oraz co miesiąc po ustaleniu stałej dawki, należy oznaczać aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny w surowicy. Eltrombopag hamuje UGT1A1 i OATP1B1, co może prowadzić do pośredniej hiperbilirubinemii. W przypadku podwyższonego stężenia bilirubiny należy przeprowadzić frakcjonowanie. W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby badania należy powtórzyć po 3 do 5 dniach. Jeśli nieprawidłowe wyniki zostaną potwierdzone, należy monitorować wyniki badań czynności wątroby, do czasu kiedy wyniki ulegną normalizacji, stabilizacji lub powrócą

do wartości sprzed rozpoczęcia terapii. Stosowanie eltrombopagu należy przerwać, jeśli aktywność ALAT zwiększy się ( $\geq 3 \times \text{GGN}$ ) u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby lub z wynikiem  $\geq 3X$  wartość wyjściowa w przypadku pacjentów ze zwiększoną aktywnością transaminaz przed rozpoczęciem leczenia i:

- będzie się nadal zwiększać, lub
- będzie utrzymywać się  $\geq 4$  tygodni, lub
- będzie związana ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, lub
- będzie związana z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby.

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

#### Dekompensacja czynności wątroby (podczas stosowania w skojarzeniu z interferonem)

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C Należy monitorować pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ( $\leq 35 \text{ g/l}$ ) lub z wyjściowym wynikiem  $\geq 10$  w skali MELD (ang. Model for End Stage Liver Disease).

Pacjenci z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C i marskością wątroby mogą być w grupie ryzyka dekompensacji czynności wątroby podczas otrzymywania leczenia interferonem alfa. W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, dekompensację czynności wątroby (wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żyłaków, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej) obserwowano częściej w grupie eltrombopagu (11%) niż w grupie placebo (6%). U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ( $\leq 35 \text{ g/l}$ ) lub wyjściowym wynikiem  $\geq 10$  w skali MELD ryzyko wystąpienia dekompensacji czynności wątroby było trzykrotnie większe, jak też częściej występowały zdarzenia niepożądane zakończone zgonem niż wśród pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą wątroby. Ponadto korzyści z leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (ang. *sustained virologic response*, SVR) w porównaniu z placebo były niewielkie w tej grupie pacjentów (zwłaszcza u osób z wyjściowym stężeniem albumin  $\leq 35 \text{ g/l}$ ) w porównaniu z całą grupą (patrz punkt 5.1). Eltrombopag należy podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjentów z tej grupy należy uważnie monitorować w celu wykrycia występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych dekompensacji czynności wątroby. Kryteria przerwania leczenia przedstawiono w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego zawierającego interferon. Leczenie eltrombopagiem należy zakończyć w chwili przerwania leczenia przeciwwirusowego z powodu dekompensacji czynności wątroby.

#### Powikłania zakrzepowe / zakrzepowo-zatorowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, otrzymujących leczenie oparte na interferonie ( $n = 1439$ ), incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 38 z 955 pacjentów (4%) leczonych eltrombopagiem oraz u 6 z 484 pacjentów (1%) w grupie placebo. Zaobserwowane powikłania zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe obejmowały zarówno zdarzenia żyłne, jak i tętnicze. Większość incydentów zakrzepowo-zatorowych nie miało ciężkiego przebiegu i ustępowała do czasu zakończenia badania. Najczęstszym incydem zakrzepowo-zatorowym w obu grupach leczenia była zakrzepica żyły wrotnej (zaburzenie to wystąpiło u 2% pacjentów leczonych eltrombopagiem oraz u  $<1\%$  pacjentów otrzymujących placebo). Nie zaobserwowano wyraźnego związku czasowego pomiędzy rozpoczęciem leczenia i wystąpieniem incydemu zakrzepowo-zatorowego. U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ( $\leq 35 \text{ g/l}$ ) lub z wynikiem  $\geq 10$  w skali MELD ryzyko incydemu zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie wyższe niż u pacjentów z większym stężeniem albumin; w grupie pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat ryzyko incydemu zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie wyższe niż u pacjentów młodszych. Eltrombopag należy

podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby leczonych eltrombopagiem w dawce 75 mg raz na dobę przez dwa tygodnie w celu przygotowania do przeprowadzenia procedur inwazyjnych stwierdzono zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u sześciu spośród 143 (4%) dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby przyjmujących eltrombopag (wszystkie w obrębie układu żyły wrotnej) oraz u dwóch spośród 145 (1%) pacjentów z grupy placebo (jeden w obrębie układu żyły wrotnej i jeden zawał mięśnia sercowego). U pięciu spośród 6 pacjentów leczonych eltrombopagiem wystąpiły powikłania zakrzepowe przy liczbie płytek  $> 200\ 000/\mu\text{l}$ , w ciągu 30 dni po podaniu ostatniej dawki eltrombopagu. Eltrombopag nie jest wskazany do leczenia małopłytkowości u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby w trakcie oczekiwania na zabiegi inwazyjne.

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

Nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i zaburzeniami czynności wątroby (wynik  $\geq 5$  w skali Child-Pugh), chyba że oczekiwane korzyści przewyższają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej. Jeżeli leczenie zostanie uznane za właściwe, należy zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.8).

#### Krwawienie po przerwaniu stosowania eltrombopagu

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

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

#### Wytwarzanie retykuliny w szpiku kostnym i ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego

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

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

#### Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (ang. Myelodysplastic Syndromes, MDS)

Stymulatory receptora trombopoetyny są czynnikami wzrostu, które prowadzą do rozwoju i różnicowania komórek prekursorowych układu płytkotwórczego oraz do wytwarzania płytek krwi. Receptory trombopoetyny występują głównie na powierzchni komórek linii mieloidalnej. W przypadku agonistów receptora trombopoetyny istnieje obawa, że mogą one pobudzać progresję istniejących nowotworów układu hematopoetycznego takich jak zespół mielodysplastyczny.

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

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

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w przypadku małopłytkowości związanej z innymi stanami, w tym małopłytkowości wywołanej stosowaniem chemioterapii i związanej z MDS.

Poza badaniami klinicznymi eltrombopagu nie należy stosować w leczeniu małopłytkowości związanej z MDS lub występującej z innej przyczyny niż zatwierdzone wskazanie.

#### Zmiany w oku

W badaniach toksykologicznych eltrombopagu na gryzoniach stwierdzono występowanie zaćmy (patrz punkt 5.3). W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, otrzymujących leczenie interferonem (n = 1439), progresję stwierdzonej przed badaniem zaćmy lub nowe przypadki zaćmy zaobserwowano u 8% pacjentów w grupie leczonej eltrombopagiem oraz u 5% pacjentów w grupie placebo. U pacjentów WZW C, którzy otrzymywali interferon, rybawirynę i eltrombopag, obserwowano krwotoki siatkówkowe, głównie w stopniu nasilenia 1 lub 2 (u 2% pacjentów w grupie leczonej eltrombopagiem oraz u 2% pacjentów w grupie placebo). Krwotoki te występowały na powierzchni siatkówki (przedsiatkówkowe), pod siatkówką (podsiatkówkowe) lub w obrębie tkanek siatkówki. Zaleca się rutynowe badania okulistyczne pacjentów.

#### Wydłużenie odstępu QT/QTc

Badanie, w którym oceniano odstęp QTc u zdrowych ochotników otrzymujących eltrombopag w dawce 150 mg na dobę, nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na repolaryzację mięśnia sercowego. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z pierwotną małopłytkowością



immunologiczną oraz u pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C obserwowano wydłużenie odstępu QTc. Znaczenie kliniczne tych przypadków wydłużenia odstępu QTc jest nieznane.

#### Utrata odpowiedzi na eltrombopag

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

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

#### Wpływ eltrombopagu na inne produkty lecznicze

##### *Inhibitory reduktazy HMG CoA*

Badania *in vitro* wykazały, że eltrombopag nie jest substratem dla polipeptydu transportującego aniony organiczne, OATP1B1, ale jest inhibitorem tego transportera. Badania *in vitro* wykazały również, że eltrombopag jest substratem i inhibitorem białka oporności raka piersi (BCRP). Podawanie eltrombopagu w dawce 75 mg raz na dobę przez 5 dni wraz z pojedynczą dawką 10 mg rozuwastatyny, substratu OATP1B1 i BCRP, 39 zdrowym osobom dorosłym prowadziło do zwiększenia  $C_{max}$  i  $AUC_{0-\infty}$  rozuwastatyny w osoczu odpowiednio o 103% (90% przedział ufności [CI]: 82%, 126%) i o 55% (90% CI: 42%, 69%). Spodziewane są również interakcje z innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyną, fluwastatyną, lowastatyną, prawastatyną i symwastatyną. W przypadku jednoczesnego podawania z eltrombopagiem należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn i ściśle monitorować pacjenta w celu wykrycia działań niepożądanych statyn (patrz punkt 5.2).

##### *Substraty OATP1B1 i BCRP*

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

##### *Substraty cytochromu P450*

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

##### *Inhibitory proteazy WZW C*

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania podczas skojarzonego zastosowania eltrombopagu z telaprewirem lub boceprewirem. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 200 mg eltrombopagu z 750 mg telaprewiru co 8 godzin nie powodowało zmiany ekspozycji osoczowej na telaprewir.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 200 mg eltrombopagu z 800 mg boceprewiru co 8 godzin nie zmieniło osoczowego  $AUC_{(0-\tau)}$  boceprewiru, ale spowodowało zwiększenie  $C_{max}$  o 20% i zmniejszenie  $C_{min}$  o 32%. Nie ustalono klinicznego znaczenia zmniejszenia wartości  $C_{min}$ , zaleca się ściślejsze monitorowanie wskaźników klinicznych i laboratoryjnych supresji WZW C.

## Wpływ innych produktów leczniczych na eltrombopag

### *Kationy wielowartościowe (chelatowanie)*

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

### *Interakcje z pokarmem*

Podanie pojedynczej dawki 50 mg eltrombopagu ze standardowym, wysokokalorycznym, bogatym w tłuszcze śniadaniem zawierającym nabiał zmniejszyło  $AUC_{0-\infty}$  eltrombopagu w osoczu o 59% (90% CI: 54%, 64%) i  $C_{max}$  o 65% (90% CI: 59%, 70%). Żywność uboga w wapń [ $< 50$  mg wapnia], np. owoce, chuda szynka, wołowina i niewzbogacany (bez dodatku wapnia, magnezu, żelaza) sok owocowy, niewzbogacane mleko sojowe i niewzbogacane produkty zbożowe nie miały istotnego wpływu na zawartość eltrombopagu w osoczu, niezależnie od kaloryczności i zawartości tłuszczu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### *Lopinawir / rytonawir*

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

### *Inhibitory i induktory CYP1A2 i CYP2C8*

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

### *Inhibitory proteazy WZW C*

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

### Produkty lecznicze stosowane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Do produktów leczniczych stosowanych w badaniach klinicznych w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w skojarzeniu z eltrombopagiem należały kortykosteroidy, danazol i (lub) azatiopryna, dożylnie preparaty immunoglobulin (IVIG) i immunoglobulina anty-D. W przypadku skojarzenia eltrombopagu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu pierwotnej

małopłytkowości immunologicznej należy monitorować liczbę płytek krwi, aby nie dopuścić do przekroczenia zalecanego zakresu liczby płytek krwi (patrz punkt 4.2).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

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

Produkt Revolade nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

##### Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W oparciu o analizę danych dotyczących wszystkich pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną przyjmujących eltrombopag w 3 kontrolowanych i 2 niekontrolowanych badaniach klinicznych można stwierdzić, że ogólna częstość działań niepożądanych u pacjentów leczonych eltrombopagiem wyniosła 82% (367/446). W badanej populacji pacjentów mediana okresu ekspozycji na eltrombopag wyniosła 304 dni, a liczba pacjento-lat ekspozycji w populacji badanych pacjentów wyniosła 377.

Badania ENABLE 1 (TPL103922, N = 716) i ENABLE 2 (TPL108390, N = 805) były randomizowanymi, prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanymi za pomocą placebo, wielośrodkowymi badaniami mającymi na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu u pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, którzy kwalifikowali się do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego interferonem i rybawiryną (patrz punkt 5.1).

W badaniach dotyczących zakażenia wirusem WZW C grupa oceny bezpieczeństwa obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali lek w ramach leczenia podwójnie

zaślepiętego w części 2 badania ENABLE 1 (leczenie eltrombopagiem: N = 449, placebo: N = 232) i w badaniu ENABLE 2 (leczenie eltrombopagiem: N = 506, placebo: N = 252). Pacjentów analizuje się według otrzymywanego leczenia (cała populacja leczenia podwójnie zaślepiętego, eltrombopag: N = 955 i placebo: N = 484).

Najważniejszymi cięższymi działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej lub zakażenia wirusem WZW C były: hepatotoksyczność oraz incydenty zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów) o dowolnym stopniu nasilenia w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej lub zakażenia wirusem WZW C były: bóle głowy, niedokrwistość, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, kaszel, nudności, biegunka, łysienie, świąd, bóle mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne, osłabienie, dreszcze i obrzęki obwodowe.

#### Zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane, zaobserwowane zarówno w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (N = 446), jak i w badaniach dotyczących zakażenia wirusem WZW C (N = 955), podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według MedDRA oraz z uwzględnieniem częstości ich występowania.

bardzo często ( $\geq 1/10$ )

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ )

rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ )

bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ )

częstość nieznana (nie można ustalić na podstawie dostępnych danych)

#### **Populacja pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej**

##### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

*Niezbyt często* zapalenie gardła, zakażenie dróg moczowych, grypa, opryszczka jamy ustnej, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zakażenie dróg oddechowych

##### Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

*Niezbyt często* rak odbytnicy i esicy

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Niezbyt często* niedokrwistość, anizocytoza, eozynofilia, niedokrwistość hemolityczna, leukocytoza, mielocytoza, małopłytkowość, zwiększenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie liczby pałeczkowatych granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, obecność mielocytów, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów

##### Zaburzenia układu immunologicznego

*Niezbyt często* nadwrażliwość

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Niezbyt często* jadłowstręt, hipokalemia, zmniejszenie apetytu, dna moczanowa, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi

### Zaburzenia psychiczne

*Niezbyt często* zaburzenia snu, depresja, apatia, zaburzenia nastroju, płaczliwość

### Zaburzenia układu nerwowego

*Często* parestezje

*Niezbyt często* niedoczulica, senność, migrena, drżenia, zaburzenia równowagi, dyzestezja, porażenie połowicze, migrena z aurą, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia mowy, toksyczna neuropatia, bóle głowy pochodzenia naczyniowego

### Zaburzenia oka

*Często* zespół suchego oka

*Niezbyt często* niewyraźne widzenie, zmętnienie soczewki, astygmatyzm, zaćma korowa, ból oka, zwiększone łzawienie, krwotok siatkówkowy, epiteliopatia barwnikowa siatkówki, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia wzroku, nieprawidłowe wyniki badania ostrości wzroku, zapalenie powiek oraz suche zapalenie rogówki i spojówki

### Zaburzenia ucha i błędnika

*Niezbyt często* ból ucha, zawroty głowy

### Zaburzenia serca

*Niezbyt często* tachykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia sercowo-naczyniowe, sinica, częstoskurcz zatokowy, wydłużenie odcinka QT w zapisie elektrokardiograficznym

### Zaburzenia naczyniowe

*Niezbyt często* zakrzepica żył głębokich, zator, udarzenia gorąca, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zaczerwienienie, krwiak

### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

*Niezbyt często* zatorowość płucna, zawał płuca, dyskomfort w jamie nosowej, zmiany pęcherzowe w jamie ustnej i gardle, ból jamy ustnej i gardła, zaburzenia zatok, zespół bezdechu sennego

### Zaburzenia żołądka i jelit

*Często* nudności, biegunka

*Niezbyt często* suchość w jamie ustnej, wymioty, ból brzucha, glosodynia, krwawienie z jamy ustnej, bolesność uciskowa w jamie brzusznej, odbarwienie stolca, wiatry, zatrucie pokarmowe, częste oddawanie stolca, wymioty krwawe, dyskomfort w jamie ustnej

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Często* zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej\*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej\*, hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności wątroby

*Niezbyt często* cholestaza, zmiany w wątrobie, zapalenie wątroby

\*Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej może występować jednocześnie, jednak zdarza się to rzadziej.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często wysypka, łysienie

Niezbyt często nadmierna potliwość, uogólniony świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, wybroczyny, zimne poty, rumień, melanoza, zaburzenia pigmentacji, odbarwienie skóry, złuszczenie skóry

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kości, bóle pleców

Niezbyt często osłabienie siły mięśniowej

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często niewydolność nerek, leukocyturia, toczniowe zapalenie nerek, nokturia, białkomocz, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie wskaźnika białkowo-kreatyninowego w moczu

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często krwotok miesięczkowy

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często ból w klatce piersiowej, uczucie gorąca, krwotok w miejscu nakłucia naczynia, osłabienie, podenerwowanie, stan zapalny rany, zmęczenie, gorączka, uczucie obecności ciała obcego

#### Badania diagnostyczne

Niezbyt często zwiększenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie całkowitego stężenia białka, zmniejszenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie pH moczu

#### Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często oparzenie słoneczne

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

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często Zakażenie układu moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie części nosowej gardła, grypa, opryszczka wargowa, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie gardła

#### Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Często Nowotwór złośliwy wątroby

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

<i>Bardzo często</i>	Niedokrwistość
<i>Często</i>	Limfopenia, niedokrwistość hemolityczna

### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

<i>Bardzo często</i>	Zmniejszenie łaknienia
<i>Często</i>	Hiperglikemia, nietypowa utrata masy ciała

### Zaburzenia psychiczne

<i>Bardzo często</i>	Bezsenna
<i>Często</i>	Depresja, niepokój, zaburzenia snu, stan splątania, pobudzenie

### Zaburzenia układu nerwowego

<i>Bardzo często</i>	Bóle głowy
<i>Często</i>	Zawroty głowy, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, encefalopatia wątrobowo-śpiączka, zaburzenia pamięci, parestezje

### Zaburzenia oka

<i>Często</i> do siatkówki	Zaćma, wysięk w siatkówce, zespół suchego oka, żółtaczka oka, krwawienie
-------------------------------	--

### Zaburzenia ucha i błędnika

<i>Często</i>	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
---------------	--

### Zaburzenia serca

<i>Często</i>	Kołatanie serca
---------------	-----------------

### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

<i>Bardzo często</i>	Kaszel
<i>Często</i>	Duszność, ból jamy ustnej i gardła, duszność wysiłkowa, produktywny kaszel

### Zaburzenia żołądka i jelit

<i>Bardzo często</i>	Nudności, biegunka
<i>Często</i>	Wymioty, wodobrzusze, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, niestrawność, suchość w jamie ustnej, zaparcia, wzdęcia, bóle zębów, zapalenie jamy ustnej, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, żylaki odbytu, dyskomfort w jamie brzusznej, zapalenie błony śluzowej żołądka, żylaki przełyku, aftowe zapalenie jamy ustnej, krwawienie z żylaków przełyku

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

<i>Często</i> wątroby	Hiperbilirubinemia, żółtaczka, zakrzepica żyły wrotnej, niewydolność
--------------------------	--

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Bardzo często* Świąd, łysienie

*Często* Wysypka, suchość skóry, wyprysk, swędząca wysypka, rumień, nadmierna potliwość, uogólniony świąd, poty nocne, zmiany skórne

### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

*Bardzo często* Bóle mięśni

*Często* Bóle stawów, skurcze mięśni, bóle pleców, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kości

### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*Niezbyt często* Bolesne oddawanie moczu

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Bardzo często* Gorączka, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne, osłabienie, dreszcze, obrzęki obwodowe

*Często* Drażliwość, dolegliwości bólowe, złe samopoczucie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, obrzęk, rumień w miejscu wstrzyknięcia, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, świąd w miejscu wstrzyknięcia

### Badania diagnostyczne

*Często* Zmniejszenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby krwinek białych, obniżenie poziomu hemoglobiny, zmniejszenie liczby neutrofilów, podwyższenie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego, wydłużenie czasu częściowej trombotoplastyny po aktywacji, podwyższenie poziomu glukozy we krwi, obniżenie poziomu albumin we krwi, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie

Opis wybranych działań niepożądanych

### Incydenty zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe

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

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

Oprócz liczby płytek  $\geq$  200 000/ $\mu$ l nie zidentyfikowano szczególnych czynników ryzyka u pacjentów, u których stwierdzono incydenty zakrzepowo-zatorowe.



W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C (n = 1439), incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 38 z 955 pacjentów (4%) leczonych eltrombopagiem oraz u 6 z 484 pacjentów (1%) w grupie placebo. Najczęstszym incydem zakrzepowo-zatorowym w obu grupach leczenia była zakrzepica żyły wrotnej (zaburzenie to wystąpiło u 2% pacjentów leczonych eltrombopagiem oraz u <1% pacjentów otrzymujących placebo) (patrz punkt 4.4). U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ( $\leq 35$  g/l) lub z wynikiem  $\geq 10$  w skali MELD ryzyko wystąpienia incydem zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie wyższe niż u pacjentów z większym stężeniem albumin; w grupie pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat ryzyko wystąpienia incydem zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie większe niż u pacjentów młodszych.

#### Dekompensacja czynności wątroby (podczas stosowania równocześnie z interferonem)

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

#### Małopłytkowość po przerwaniu leczenia

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

#### Zwiększenie ilości retykuliny w szpiku kostnym

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

#### Zgłaszanie działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

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

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwkrwotoczne, kod ATC: B02BX 05.

#### Mechanizm działania

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Badania dotyczące przewlekłej małopłytkowości immunologicznej

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność eltrombopagu u dorosłych pacjentów z leczoną wcześniej przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby: RAISE (TRA102537) i TRA100773B oraz w dwóch otwartych badaniach: REPEAT (TRA108057) i EXTEND (TRA105325). W sumie eltrombopag podawano 277 pacjentom z pierwotną małopłytkowością immunologiczną przez co najmniej 6 miesięcy i 202 pacjentom przez co najmniej rok.

##### *Badania kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby*

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

Oprócz tego u pacjentów można było zmniejszać ilość produktów leczniczych stosowanych jednocześnie w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej oraz stosować doraźne leczenie ratunkowe zgodnie z lokalnymi standardami postępowania. Więcej niż połowa pacjentów z

obu grup otrzymało uprzednio  $\geq 3$  kursy terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, a u 36% pacjentów wykonano uprzednio splenektomię.

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

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

Tabela 3: Drugorzędowe wyniki skuteczności z badania RAISE

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

a Model regresji logistycznej skorygowany dla zmiennych stratyfikacji randomizacji

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

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

Badanie TRA100773B: Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których uzyskano odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako zwiększenie liczby płytek krwi od wartości początkowej  $< 30$  000/ $\mu$ l do wartości  $\geq 50$  000/ $\mu$ l w dniu 43.; pacjentów, których wycofano z badania z powodu osiągnięcia liczby płytek krwi  $> 200$  000/ $\mu$ l uznano za odpowiadających na leczenie; pacjentów, których wycofano z badania z jakiegokolwiek

innego powodu uznano za nieodpowiadających na leczenie, niezależnie od liczby płytek krwi. W sumie 114 pacjentów z wcześniej leczoną przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną randomizowano w stosunku 2:1 do grup eltrombopagu (n=76) i placebo (n=38).

Tabela 4: Wyniki skuteczności z badania TRA100773B

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

a Model regresji logistycznej skorygowany dla zmiennych stratyfikacji randomizacji

W badaniach RAISE i TRA100773B odpowiedź na eltrombopag w porównaniu z placebo była podobna, niezależnie od stosowania innego leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, statusu splenektomii i początkowej liczby płytek krwi ( $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ ,  $> 15\ 000/\mu\text{l}$ ) w momencie randomizacji.

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

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

Eltrombopag podawano 299 pacjentom z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w ramach otwartego badania, będącego przedłużeniem poprzednich badań. W badaniu tym 126 pacjentów zakończyło roczne leczenie, 48 pacjentów zakończyło 18-miesięczne leczenie, a 17 pacjentów zakończyło 2-letnie leczenie. Mediana liczby płytek krwi przed podaniem eltrombopagu wynosiła  $19\ 500/\mu\text{l}$ . Mediana liczby płytek krwi po 12, 18 i 24 miesiącach badania wyniosła odpowiednio  $68\ 000/\mu\text{l}$ ,  $75\ 000/\mu\text{l}$  i  $119\ 000/\mu\text{l}$ .

#### Badania małopłytkowości związanej z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Skuteczność i bezpieczeństwo eltrombopagu w leczeniu małopłytkowości u pacjentów zakażonych wirusem WZW C oceniano w dwóch randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach kontrolowanych za pomocą placebo. W badaniu ENABLE 1 w leczeniu przeciwwirusowym stosowano peginterferon alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną, a w badaniu ENABLE 2 stosowano peginterferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci nie otrzymywali leków przeciwwirusowych o działaniu bezpośrednim. Do obu badań kwalifikowano pacjentów z liczbą płytek krwi  $< 75\ 000/\mu\text{l}$ , ze stratyfikacją według liczby płytek krwi ( $< 50\ 000/\mu\text{l}$  albo od  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  do  $< 75\ 000/\mu\text{l}$ ), stężenia RNA wirusa WZW C podczas oceny przesiewowej

(< 800 000 IU/ml albo  $\geq$  800 000 IU/ml) oraz genotypu wirusa WZW C (genotyp 2/3 albo genotyp 1/4/6).

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

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

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

W obu badaniach dotyczących zakażenia wirusem WZW C, SVR osiągnięto u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych eltrombopagiem (n = 201, 21%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (n = 65, 13%) (patrz tabela 5). Poprawa dotycząca odsetka pacjentów, u których osiągnięto SVR, była spójna we wszystkich podgrupach w warstwach randomizacyjnych (wyjściowej liczby płytek krwi (< 50 000 albo > 50 000), poziomu wiremii (< 800 000 IU/ml albo  $\geq$  800 000 IU/ml) oraz genotypu (2/3 albo 1/4/6)).

Tabela 5: Odpowiedź wirusologiczna u pacjentów zakażonych wirusem WZW C w badaniach ENABLE 1 i ENABLE 2

	Połączone dane		ENABLE 1 <sup>a</sup>		2 <sup>b</sup>	
Pacjenci osiągający docelową liczbę płytek krwi i rozpoczynający leczenie przeciwwirusowe <sup>c</sup>	1439/1520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
<b>Łączna liczba pacjentów rozpoczynających fazę leczenia przeciwwirusowego</b>	<b>n = 956</b>	<b>n = 485</b>	<b>n = 450</b>	<b>n = 232</b>	<b>n = 506</b>	<b>n = 253</b>
	<b>% pacjentów osiągających odpowiedź wirusologiczną</b>					
<b>SVR ogółem <sup>d</sup></b>	21	13	23	14	19	13
<i>Genotyp WZW C RNA</i>						
Genotyp 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotyp 1/4/6 <sup>e</sup>	15	8	18	10	13	7
<i>Poziom albumin<sup>f</sup></i>						
$\leq$ 35 g/l	11	8				
> 35 g/l	25	16				
<i>Wynik w skali MELD<sup>g</sup></i>						
$\geq$ 10	18	10				
< 10	23	17				

- a Eltrombopag podawany w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a (180 µg raz w tygodniu przez 48 tygodni u pacjentów z genotypem 1/4/6 lub przez 24 tygodnie u pacjentów z genotypem 2/3) i z rybawiryną (800 do 1200 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych, doustnie).
- b Eltrombopag podawany w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg raz w tygodniu przez 48 tygodni u pacjentów z genotypem 1/4/6 lub przez 24 tygodnie u pacjentów z genotypem 2/3) i z rybawiryną (800 do 1400 mg, doustnie, w 2 dawkach podzielonych).
- c Docelowa liczba płytek wynosiła  $\geq 90\,000/\mu\text{l}$  w badaniu ENABLE 1 oraz  $\geq 100\,000/\mu\text{l}$  w badaniu ENABLE 2. W badaniu ENABLE 1 do fazy leczenia przeciwwirusowego zrandomizowano 682 pacjentów, jednak 2 pacjentów wycofało zgodę przed rozpoczęciem leczenia przeciwwirusowego.
- d Wartość  $P < 0,05$  dla eltrombopagu w porównaniu z placebo.
- e Genotyp 1 występował u 64% pacjentów uczestniczących w badaniach ENABLE 1 i ENABLE 2.
- f Analizy post-hoc

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

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła termin obowiązku złożenia wyników badań produktu Revolade w jednej lub kilku grupach wiekowych dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oraz z wtórną małopłytkowością (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży - patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Farmakokinetyka

W populacyjnej analizie farmakokinetyki zebrano dane dotyczące rozkładu stężenia eltrombopagu w osoczu w czasie, uzyskane od 88 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w ramach badań TRA100773A i TRA100773B i uzyskane od 111 zdrowych osób dorosłych. Szacunkowe wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  i  $C_{\max}$  eltrombopagu w osoczu u pacjentów pierwotną małopłytkowością immunologiczną przedstawiono poniżej (Tabela 6).

Tabela 6: Średnia geometryczna (przedział ufności 95%) parametrów farmakokinetycznych eltrombopagu w osoczu w stanie stacjonarnym u dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

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

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

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

zakażonych wirusem WZW C zakwalifikowanych do badań fazy 3 przedstawiono w tabeli 7 dla każdej z ocenianych dawek.

Tabela 7 Średnia geometryczna (95% CI) parametrów farmakokinetycznych eltrombopagu w osoczu w stanie stacjonarnym u pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C

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

Dane są przedstawione jako średnia geometryczna (95 % CI).

Wartości AUC<sub>(0-τ)</sub> i C<sub>max</sub> oparte na oszacowaniach *post-hoc* w populacji PK otrzymującej najwyższą dawkę w danych dotyczących poszczególnych pacjentów.

#### Wchłanianie i dostępność biologiczna

Maksymalne stężenie eltrombopagu wchłanianego po podaniu doustnym występuje po 2–6 godzinach. Podawanie eltrombopagu jednocześnie ze środkami zobojętniającymi kwas żołądkowy i innymi produktami zawierającymi wielowartościowe kationy, takimi jak nabiał i suplementy mineralne, znacznie zmniejsza ekspozycję na eltrombopag (patrz punkt 4.2). Biodostępność bezwzględna eltrombopagu po podaniu doustnym u ludzi nie została ustalona. W oparciu o wydalanie z moczem oraz metabolity eliminowane w kale ustalono, że wchłanianie substancji występującej w leku wynosi, po podaniu doustnym pojedynczej dawki 75 mg eltrombopagu w postaci roztworu, co najmniej 52%.

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

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

#### Wydalanie

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

### Interakcje farmakokinetyczne

Jak wynika z badania radioizotopowego z eltrombopagiem przeprowadzonego u ludzi, glukuronidacja odgrywa niewielką rolę w metabolizmie eltrombopagu. W badaniach ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazano, że enzymami odpowiedzialnymi za glukuronidację eltrombopagu są UGT1A1 i UGT1A3. Eltrombopag był inhibitorem wielu enzymów UGT *in vitro*. Wystąpienie klinicznie znaczących lekowych interakcji z udziałem glukuronidacji jest mało prawdopodobne, ponieważ znaczenie poszczególnych enzymów UGT w glukuronidacji eltrombopagu jest niewielkie.

Około 21% dawki eltrombopagu może ulegać metabolizmowi oksydacyjnemu. W badaniach ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazano, że CYP1A2 i CYP2C8 są enzymami odpowiedzialnymi za utlenianie eltrombopagu. Na podstawie danych uzyskanych *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono indukcji ani hamowania enzymów CYP (patrz punkt 4.5).

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

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

Podanie pojedynczej dawki 50 mg eltrombopagu wraz ze standardowym wysokokalorycznym i bogatym w tłuszcze śniadaniem zawierającym nabiał powodowało zmniejszenie wartości  $AUC_{(0-\infty)}$  i  $C_{max}$  eltrombopagu w osoczu. Jednocześnie żywność uboga w wapń [ $< 50$  mg wapnia] nie miała znaczącego wpływu na osoczną ekspozycję na eltrombopag, niezależnie od ilości kalorii i tłuszczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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



Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę eltrombopagu po podaniu wielokrotnym oceniono na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej przeprowadzonej u 28 zdrowych dorosłych i 714 pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (673 pacjentów zakażonych wirusem WZW C i 41 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby o innej etiologii). Wśród 714 pacjentów u 642 występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby, u 67 – umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, a u 2 – ciężkie zaburzenia czynności wątroby. W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  dla eltrombopagu w osoczu były o około 111% większe (95% CI: 45% do 283%), a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  dla eltrombopagu w osoczu były o około 183% większe (95% CI: 90% do 459%).

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

#### *Rasa*

Wpływ pochodzenia wschodnioazjatyckiego na farmakokinetykę eltrombopagu oceniano przy użyciu populacyjnej analizy farmakokinetyki u 111 zdrowych osób dorosłych (31 osób pochodzenia wschodnioazjatyckiego) i 88 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (18 osób pochodzenia wschodnioazjatyckiego). Na podstawie obliczeń z populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że pacjenci o pochodzeniu wschodnioazjatyckim (tzn. Japończycy, Chińczycy, Tajwańczycy i Koreańczycy) z pierwotną małopłytkowością immunologiczną mają o około 87% większe wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  eltrombopagu w osoczu, bez uwzględnienia korekty na różnicę masy ciała, w porównaniu z pacjentami z innych części świata, którzy byli głównie rasy kaukaskiej (patrz punkt 4.2).

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

#### *Płeć*

Wpływ płci na farmakokinetykę eltrombopagu oceniano przy użyciu populacyjnej analizy farmakokinetyki u 111 zdrowych osób dorosłych (14 kobiet) i 88 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (57 kobiet). W oparciu o obliczenia z populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że kobiety z pierwotną małopłytkowością immunologiczną miały o około 50% większe wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  eltrombopagu w osoczu niż mężczyźni, bez uwzględnienia korekty na różnicę masy ciała.

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

#### *Wiek*

Wpływ wieku na farmakokinetykę eltrombopagu oceniano metodą populacyjnej analizy farmakokinetycznej w grupie 28 zdrowych ochotników, 673 pacjentów zakażonych wirusem WZW C oraz 41 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby o innej etiologii, w wieku od 19 do 74 roku życia.

Nie ma dostępnych danych na temat PK eltrombopagu u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Na podstawie oszacowań z tego modelu, wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  dla eltrombopagu w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) były o około 41% większe niż u pacjentów młodszych (patrz punkt 4.2).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Zaćmę związaną z leczeniem wykryto u gryzoni. Jej wystąpienie było zależne od dawki i czasu. W przypadku ekspozycji  $\geq 6$  x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 3 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC) zaćmę obserwowano u myszy po 6 tygodniach, a u szczurów po 28 tygodniach dawkowania. W przypadku ekspozycji  $\geq 4$  x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 2 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC) zaćmę obserwowano u myszy po 13 tygodniach, a u szczurów po 39 tygodniach dawkowania. Zaćmy nie obserwowano u psów po 52 tygodniach dawkowania (2 x większa ekspozycja niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także równoważna ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę, na podstawie AUC).

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

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

W krótkotrwałych badaniach na szczurach i psach podczas stosowania źle tolerowanych dawek ( $> 10$  x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także  $>4$  x ekspozycja u

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

W trwającym 28 tygodni badaniu toksyczności u szczurów, którym podawano nietolerowaną dawkę 60 mg/kg mc./dobę (6 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 3 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC) obserwowano hiperostozę śródkostną. W przypadku ekspozycji 4-krotnie większej od ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 2-krotnie większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC), trwającej przez cały okres życia zwierzęcia (2 lata) u myszy i szczurów nie obserwowano zmian w kościach.

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

Eltrombopag nie wpływał na płodność samic, wczesny rozwój embrionalny ani rozwój embrionalno-płodowy u szczurów w dawkach do 20 mg/kg mc./dobę (2 razy ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także równoważna ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę na podstawie AUC). Nie wykazano również wpływu na rozwój embrionalno-płodowy u królików w dawkach do 150 mg/kg mc./dobę, w największej testowanej dawce (0,5 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę, na podstawie AUC). Jednakże podczas stosowania eltrombopagu u szczurów w dawce toksycznej dla matki 60 mg/kg mc./dobę (6 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 3 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę na podstawie AUC), stwierdzono działanie letalne na embriony (zwiększona liczba poronień przed- i poimplantacyjnych), zmniejszoną masą ciała płodów i zmniejszoną masą macicy w ciąży w badaniu płodności samic oraz niewielką częstość występowania żeber szyjnych i zmniejszoną masą ciała płodu w badaniu rozwoju embrionalno-płodowego. Eltrombopag należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu (patrz punkt 4.6). Eltrombopag nie wpływał na płodność u samców szczura w dawce do 40 mg/kg mc./dobę, która była największą przebadaną dawką

(3 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 2 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę na podstawie AUC). W badaniu dotyczącym przed- i pourodzeniowego rozwoju u szczurów nie wykazano działań niepożądanych na ciążę, poród i laktację u samic szczurów F<sub>0</sub> podczas stosowania dawek nietoksycznych dla matek (10 i 20 mg/kg mc./dobę) oraz nie wykazano wpływu na wzrost, rozwój, funkcję neurobehawioralną i reprodukcyjną potomstwa (F<sub>1</sub>). Eltrombopag wykrywany był w osoczu wszystkich młodych szczurów F<sub>1</sub>, przez cały 22-godzinny okres pobierania próbek po podaniu produktu leczniczego samicom F<sub>0</sub>, co wskazuje, że ekspozycja młodych na eltrombopag nastąpiła za pośrednictwem mleka matki.

Badania *in vitro* dotyczące eltrombopagu wskazują na potencjalne ryzyko fototoksyczności; jednak u szczurów nie stwierdzono fototoksyczności skórnej (10-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 5-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę, na podstawie AUC) ani fototoksyczności ocznej ( $\geq$  5-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 3-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę, na podstawie AUC). Ponadto w klinicznym badaniu farmakologicznym obejmującym 36 osób nie wykazano zwiększonej wrażliwości na światło podczas stosowania eltrombopagu w dawce 75 mg. Oceniano to za pomocą opóźnionego wskaźnika fototoksycznego. Jednakże, ponieważ nie jest możliwe przeprowadzenie specyficznego badania przedklinicznego, nie można wykluczyć ryzyka reakcji fotoalergiczej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Magnezu stearynian

Mannitol (E421)

Celuloza mikrokryształiczna

Powidon (K30)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza

Tlenek żelaza czerwony (E172)

Tlenek żelaza żółty (E172)

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Currabinny  
Carrigaline  
County Cork  
Irlandia

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/612/004  
EU/1/10/612/005  
EU/1/10/612/006

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 marca 2010.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Revolade 75 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 75 mg eltrombopagu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana.

Okrągłe, obustronnie wypukłe, różowe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „GS FSS” i „75” po jednej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Revolade wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Produkt Revolade można zastosować jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii i u których operacja ta jest przeciwwskazana.

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

#### Dawkowanie

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

U większości pacjentów mierzalne zwiększenie liczby płytek krwi uzyskuje się po 1-2 tygodniach leczenia (patrz punkt 5.1).

Przewlekła małopłytkowość immunologiczna

Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ . Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi. Nie należy stosować eltrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek zazwyczaj zwiększała się w ciągu 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem i zmniejszała się w ciągu 1 do 2 tygodni po zakończeniu stosowania leku.

Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

#### Monitorowanie i dostosowanie dawki

Po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem dawkę należy dostosować tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ , konieczną dla zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie wolno przekraczać dawki 75 mg na dobę.

Podczas leczenia eltrombopagiem należy regularnie kontrolować kliniczne parametry hematologiczne i parametry czynności wątroby oraz modyfikować dawkę eltrombopagu w oparciu o liczbę płytek krwi, zgodnie z informacjami zawartymi w Tabeli 1. W czasie leczenia eltrombopagiem należy co tydzień oznaczać pełną morfologię krwi, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej, aż do osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi ( $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  przez co najmniej 4 tygodnie). Od tego momentu pełną morfologię, włącznie z liczbą płytek krwi oraz rozmazem krwi obwodowej należy wykonywać raz w miesiącu.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę pozwalającą utrzymać odpowiednią liczbę płytek krwi.

Tabela 1 Dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania
$< 50\ 000/\mu\text{l}$ po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/dobę.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze używane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej lub zmniejszającej krwawienie.
$> 150\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki.
$> 250\ 000/\mu\text{l}$	Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu.  Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$ , ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg.

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

Po dostosowaniu dawki należy przez co najmniej 2 tygodnie obserwować wpływ tej zmiany na liczbę płytek krwi u pacjenta. Po tym czasie można rozważyć konieczność dalszego dostosowania dawki.

Standardowe dostosowanie dawki eltrombopagu, zarówno w przypadku zwiększenia dawki, jak i jej zmniejszenia, wynosi 25 mg raz na dobę. Jednakże u niewielkiej liczby pacjentów może być konieczne stosowanie tabletek powlekanych o różnej zawartości substancji czynnej w różne dni.

### Przerwanie stosowania leku

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

Okresowo należy wykonywać ocenę stanu klinicznego pacjentów, a o kontynuacji leczenia powinien decydować indywidualnie w każdym przypadku lekarz prowadzący. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości (patrz punkt 4.4).

### Małopłytkowość związana z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C)

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

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

### Wstępny schemat dawkowania

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

### Monitorowanie i dostosowanie dawki

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

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

Nie należy przekraczać dawki 100 mg eltrombopagu raz na dobę.



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

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

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

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

#### *Przerwanie stosowania*

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

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z małopłytkowością zakażonych wirusem WZW C, a także u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik  $\leq 6$  w skali Child-Pugh). Pacjenci z małopłytkowością, z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C, powinni rozpoczynać przyjmowanie eltrombopagu w dawce 25 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2). Po rozpoczęciu podawania eltrombopagu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby należy odczekać 2 tygodnie przed zwiększeniem dawki.

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

Dane na temat stosowania eltrombopagu u pacjentów zakażonych wirusem WZW C w wieku powyżej 75 lat są ograniczone. U pacjentów takich należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci pochodzenia wschodnioazjatyckiego*

U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego (takich jak Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy, Tajowie lub Koreańczycy) z pierwotną małopłytkowością immunologiczną należy rozważyć rozpoczynanie leczenia od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego zakażonych wirusem WZW C leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę.

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

U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego z pierwotną małopłytkowością immunologiczną lub WZW C z zaburzeniami czynności wątroby, leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania eltrombopagu u dzieci i młodzieży (< 18 lat). Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Podanie doustne. Eltrombopag należy przyjmować przynajmniej cztery godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas

żółdkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń), suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk) (patrz punkty 4.5 i 5.2).

#### 4.3 Przeciwwskazania

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

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

##### Skojarzenie z lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim

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

##### Ryzyko hepatotoksyczności

Stosowanie eltrombopagu może wywołać zaburzenia czynności wątroby. W kontrolowanych badaniach klinicznych eltrombopagu z udziałem pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i stężenia bilirubiny w surowicy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia te były najczęściej łagodne (stopień 1-2), odwracalne, nie towarzyszyły im znamienne klinicznie objawy, które wskazywałyby na pogorszenie czynności wątroby. W sumie w 3 badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną u 1 pacjenta w grupie placebo oraz u 1 pacjenta w grupie eltrombopagu stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby w stopniu 4.

W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów zakażonych wirusem WZW C, aktywność AlAT lub AspAT  $\geq 3 \times$  GGN stwierdzono u 34% i 38% pacjentów odpowiednio w grupach eltrombopagu oraz placebo. U większości pacjentów otrzymujących eltrombopag w skojarzeniu z peginterferonem / rybawiryną występuje pośrednia hiperbilirubinemia. Ogółem w grupach eltrombopagu i placebo zaobserwowano, że stężenie bilirubiny całkowitej wynosił  $\geq 1,5 \times$  GGN u 76% i 50% odpowiednio w grupach eltrombopagu oraz placebo.

Przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, co 2 tygodnie w czasie okresu dostosowywania dawki oraz co miesiąc po ustaleniu stałej dawki, należy oznaczać aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny w surowicy. Eltrombopag hamuje UGT1A1 i OATP1B1, co może prowadzić do pośredniej hiperbilirubinemii. W przypadku podwyższonego stężenia bilirubiny należy przeprowadzić frakcjonowanie. W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby badania należy powtórzyć po 3 do 5 dniach. Jeśli nieprawidłowe wyniki zostaną potwierdzone, należy monitorować wyniki badań czynności wątroby, do czasu kiedy wyniki ulegną normalizacji, stabilizacji lub powrócą

do wartości sprzed rozpoczęcia terapii. Stosowanie eltrombopagu należy przerwać, jeśli aktywność ALAT zwiększy się ( $\geq 3 \times \text{GGN}$ ) u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby lub z wynikiem  $\geq 3X$  wartość wyjściowa w przypadku pacjentów ze zwiększoną aktywnością transaminaz przed rozpoczęciem leczenia i:

- będzie się nadal zwiększać, lub
- będzie utrzymywać się  $\geq 4$  tygodni, lub
- będzie związana ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, lub
- będzie związana z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby.

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

#### Dekompensacja czynności wątroby (podczas stosowania w skojarzeniu z interferonem)

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C Należy monitorować pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ( $\leq 35 \text{ g/l}$ ) lub z wyjściowym wynikiem  $\geq 10$  w skali MELD (ang. Model for End Stage Liver Disease).

Pacjenci z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C i marskością wątroby mogą być w grupie ryzyka dekompensacji czynności wątroby podczas otrzymywania leczenia interferonem alfa. W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, dekompensację czynności wątroby (wodobrzusze, encefalopatia wątrobową, krwawienie z żyłaków, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej) obserwowano częściej w grupie eltrombopagu (11%) niż w grupie placebo (6%). U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ( $\leq 35 \text{ g/l}$ ) lub wyjściowym wynikiem  $\geq 10$  w skali MELD ryzyko wystąpienia dekompensacji czynności wątroby było trzykrotnie większe, jak też częściej występowały zdarzenia niepożądane zakończone zgonem niż wśród pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą wątroby. Ponadto korzyści z leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (ang. *sustained virologic response*, SVR) w porównaniu z placebo były niewielkie w tej grupie pacjentów (zwłaszcza u osób z wyjściowym stężeniem albumin  $\leq 35 \text{ g/l}$ ) w porównaniu z całą grupą (patrz punkt 5.1). Eltrombopag należy podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjentów z tej grupy należy uważnie monitorować w celu wykrycia wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych dekompensacji czynności wątroby. Kryteria przerwania leczenia przedstawiono w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego zawierającego interferon. Leczenie eltrombopagiem należy zakończyć w chwili przerwania leczenia przeciwwirusowego z powodu dekompensacji czynności wątroby.

#### Powikłania zakrzepowe / zakrzepowo-zatorowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, otrzymujących leczenie oparte na interferonie ( $n = 1439$ ), incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 38 z 955 pacjentów (4%) leczonych eltrombopagiem oraz u 6 z 484 pacjentów (1%) w grupie placebo. Zaobserwowane powikłania zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe obejmowały zarówno zdarzenia żyłne, jak i tętnicze. Większość incydentów zakrzepowo-zatorowych nie miało ciężkiego przebiegu i ustępowała do czasu zakończenia badania. Najczęstszym incydem zakrzepowo-zatorowym w obu grupach leczenia była zakrzepica żyły wrotnej (zaburzenie to wystąpiło u 2% pacjentów leczonych eltrombopagiem oraz u  $<1\%$  pacjentów otrzymujących placebo). Nie zaobserwowano wyraźnego związku czasowego pomiędzy rozpoczęciem leczenia i wystąpieniem incydemu zakrzepowo-zatorowego. U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ( $\leq 35 \text{ g/l}$ ) lub z wynikiem  $\geq 10$  w skali MELD ryzyko incydemu zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie wyższe niż u pacjentów z większym stężeniem albumin; w grupie pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat ryzyko incydemu zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie wyższe niż u pacjentów młodszych. Eltrombopag należy

podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby leczonych eltrombopagiem w dawce 75 mg raz na dobę przez dwa tygodnie w celu przygotowania do przeprowadzenia procedur inwazyjnych stwierdzono zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u sześciu spośród 143 (4%) dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby przyjmujących eltrombopag (wszystkie w obrębie układu żyły wrotnej) oraz u dwóch spośród 145 (1%) pacjentów z grupy placebo (jeden w obrębie układu żyły wrotnej i jeden zawał mięśnia sercowego). U pięciu spośród 6 pacjentów leczonych eltrombopagiem wystąpiły powikłania zakrzepowe przy liczbie płytek  $> 200\ 000/\mu\text{l}$ , w ciągu 30 dni po podaniu ostatniej dawki eltrombopagu. Eltrombopag nie jest wskazany do leczenia małopłytkowości u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby w trakcie oczekiwania na zabiegi inwazyjne.

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

Nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i zaburzeniami czynności wątroby (wynik  $\geq 5$  w skali Child-Pugh), chyba że oczekiwane korzyści przewyższają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej. Jeżeli leczenie zostanie uznane za właściwe, należy zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.8).

#### Krwawienie po przerwaniu stosowania eltrombopagu

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

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

#### Wytwarzanie retykuliny w szpiku kostnym i ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego

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

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

#### Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (ang. Myelodysplastic Syndromes, MDS)

Stymulatory receptora trombopoetyny są czynnikami wzrostu, które prowadzą do rozwoju i różnicowania komórek prekursorowych układu płytkotwórczego oraz do wytwarzania płytek krwi. Receptory trombopoetyny występują głównie na powierzchni komórek linii mieloidalnej. W przypadku agonistów receptora trombopoetyny istnieje obawa, że mogą one pobudzać progresję istniejących nowotworów układu hematopoetycznego takich jak zespół mielodysplastyczny.

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

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

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w przypadku małopłytkowości związanej z innymi stanami, w tym małopłytkowości wywołanej stosowaniem chemioterapii i związanej z MDS.

Poza badaniami klinicznymi eltrombopagu nie należy stosować w leczeniu małopłytkowości związanej z MDS lub występującej z innej przyczyny niż zatwierdzone wskazanie.

#### Zmiany w oku

W badaniach toksykologicznych eltrombopagu na gryzoniach stwierdzono występowanie zaćmy (patrz punkt 5.3). W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, otrzymujących leczenie interferonem (n = 1439), progresję stwierdzonej przed badaniem zaćmy lub nowe przypadki zaćmy zaobserwowano u 8% pacjentów w grupie leczonej eltrombopagiem oraz u 5% pacjentów w grupie placebo. U pacjentów WZW C, którzy otrzymywali interferon, rybawirynę i eltrombopag, obserwowano krwotoki siatkówkowe, głównie w stopniu nasilenia 1 lub 2 (u 2% pacjentów w grupie leczonej eltrombopagiem oraz u 2% pacjentów w grupie placebo). Krwotoki te występowały na powierzchni siatkówki (przedsiatkówkowe), pod siatkówką (podsiatkówkowe) lub w obrębie tkanek siatkówki. Zaleca się rutynowe badania okulistyczne pacjentów.

#### Wydłużenie odstępu QT/QTc

Badanie, w którym oceniano odstęp QTc u zdrowych ochotników otrzymujących eltrombopag w dawce 150 mg na dobę, nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na repolaryzację mięśnia sercowego. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z pierwotną małopłytkowością

immunologiczną oraz u pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C obserwowano wydłużenie odstępu QTc. Znaczenie kliniczne tych przypadków wydłużenia odstępu QTc jest nieznane.

#### Utrata odpowiedzi na eltrombopag

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

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

#### Wpływ eltrombopagu na inne produkty lecznicze

##### *Inhibitory reduktazy HMG CoA*

Badania *in vitro* wykazały, że eltrombopag nie jest substratem dla polipeptydu transportującego aniony organiczne, OATP1B1, ale jest inhibitorem tego transportera. Badania *in vitro* wykazały również, że eltrombopag jest substratem i inhibitorem białka oporności raka piersi (BCRP). Podawanie eltrombopagu w dawce 75 mg raz na dobę przez 5 dni wraz z pojedynczą dawką 10 mg rozuwastatyny, substratu OATP1B1 i BCRP, 39 zdrowym osobom dorosłym prowadziło do zwiększenia  $C_{max}$  i  $AUC_{0-\infty}$  rozuwastatyny w osoczu odpowiednio o 103% (90% przedział ufności [CI]: 82%, 126%) i o 55% (90% CI: 42%, 69%). Spodziewane są również interakcje z innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyną, fluwastatyną, lowastatyną, prawastatyną i symwastatyną. W przypadku jednoczesnego podawania z eltrombopagiem należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn i ściśle monitorować pacjenta w celu wykrycia działań niepożądanych statyn (patrz punkt 5.2).

##### *Substraty OATP1B1 i BCRP*

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

##### *Substraty cytochromu P450*

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

##### *Inhibitory proteazy WZW C*

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania podczas skojarzonego zastosowania eltrombopagu z telaprewirem lub boceprewirem. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 200 mg eltrombopagu z 750 mg telaprewiru co 8 godzin nie powodowało zmiany ekspozycji osoczowej na telaprewir.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 200 mg eltrombopagu z 800 mg boceprewiru co 8 godzin nie zmieniło osoczowego  $AUC_{(0-\tau)}$  boceprewiru, ale spowodowało zwiększenie  $C_{max}$  o 20% i zmniejszenie  $C_{min}$  o 32%. Nie ustalono klinicznego znaczenia zmniejszenia wartości  $C_{min}$ , zaleca się ściślejsze monitorowanie wskaźników klinicznych i laboratoryjnych supresji WZW C.

## Wpływ innych produktów leczniczych na eltrombopag

### *Kationy wielowartościowe (chelatowanie)*

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

### *Interakcje z pokarmem*

Podanie pojedynczej dawki 50 mg eltrombopagu ze standardowym, wysokokalorycznym, bogatym w tłuszcze śniadaniem zawierającym nabiał zmniejszyło  $AUC_{0-\infty}$  eltrombopagu w osoczu o 59% (90% CI: 54%, 64%) i  $C_{max}$  o 65% (90% CI: 59%, 70%). Żywność uboga w wapń [ $< 50$  mg wapnia], np. owoce, chuda szynka, wołowina i niewzbogacany (bez dodatku wapnia, magnezu, żelaza) sok owocowy, niewzbogacane mleko sojowe i niewzbogacane produkty zbożowe nie miały istotnego wpływu na zawartość eltrombopagu w osoczu, niezależnie od kaloryczności i zawartości tłuszczu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### *Lopinawir / rytonawir*

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

### *Inhibitory i induktory CYP1A2 i CYP2C8*

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

### *Inhibitory proteazy WZW C*

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

### Produkty lecznicze stosowane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Do produktów leczniczych stosowanych w badaniach klinicznych w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w skojarzeniu z eltrombopagiem należały kortykosteroidy, danazol i (lub) azatiopryna, dożylne preparaty immunoglobulin (IVIG) i immunoglobulina anty-D. W przypadku skojarzenia eltrombopagu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu pierwotnej



małopłytkowości immunologicznej należy monitorować liczbę płytek krwi, aby nie dopuścić do przekroczenia zalecanego zakresu liczby płytek krwi (patrz punkt 4.2).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

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

Produkt Revolade nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

##### Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W oparciu o analizę danych dotyczących wszystkich pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną przyjmujących eltrombopag w 3 kontrolowanych i 2 niekontrolowanych badaniach klinicznych można stwierdzić, że ogólna częstość działań niepożądanych u pacjentów leczonych eltrombopagiem wyniosła 82% (367/446). W badanej populacji pacjentów mediana okresu ekspozycji na eltrombopag wyniosła 304 dni, a liczba pacjento-lat ekspozycji w populacji badanych pacjentów wyniosła 377.

Badania ENABLE 1 (TPL103922, N = 716) i ENABLE 2 (TPL108390, N = 805) były randomizowanymi, prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanymi za pomocą placebo, wielośrodkowymi badaniami mającymi na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa eltrombopagu u pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, którzy kwalifikowali się do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego interferonem i rybawiryną (patrz punkt 5.1).

W badaniach dotyczących zakażenia wirusem WZW C grupa oceny bezpieczeństwa obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali lek w ramach leczenia podwójnie

zaślepiętego w części 2 badania ENABLE 1 (leczenie eltrombopagiem: N = 449, placebo: N = 232) i w badaniu ENABLE 2 (leczenie eltrombopagiem: N = 506, placebo: N = 252). Pacjentów analizuje się według otrzymywanego leczenia (cała populacja leczenia podwójnie zaślepiętego, eltrombopag: N = 955 i placebo: N = 484).

Najważniejszymi cięższymi działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej lub zakażenia wirusem WZW C były: hepatotoksyczność oraz incydenty zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów) o dowolnym stopniu nasilenia w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej lub zakażenia wirusem WZW C były: bóle głowy, niedokrwistość, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, kaszel, nudności, biegunka, łysienie, świąd, bóle mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne, osłabienie, dreszcze i obrzęki obwodowe.

#### Zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane, zaobserwowane zarówno w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (N = 446), jak i w badaniach dotyczących zakażenia wirusem WZW C (N = 955), podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według MedDRA oraz z uwzględnieniem częstości ich występowania.

bardzo często ( $\geq 1/10$ )

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ )

rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ )

bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ )

częstość nieznana (nie można ustalić na podstawie dostępnych danych)

#### **Populacja pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej**

##### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

*Niezbyt często* zapalenie gardła, zakażenie dróg moczowych, grypa, opryszczka jamy ustnej, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zakażenie dróg oddechowych

##### Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

*Niezbyt często* rak odbytnicy i esicy

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Niezbyt często* niedokrwistość, anizocytoza, eozynofilia, niedokrwistość hemolityczna, leukocytoza, mielocytoza, małopłytkowość, zwiększenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie liczby pałeczkowatych granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, obecność mielocytów, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów

##### Zaburzenia układu immunologicznego

*Niezbyt często* nadwrażliwość

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Niezbyt często* jadłowstręt, hipokalemia, zmniejszenie apetytu, dna moczanowa, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi

### Zaburzenia psychiczne

*Niezbyt często* zaburzenia snu, depresja, apatia, zaburzenia nastroju, płaczliwość

### Zaburzenia układu nerwowego

*Często* parestezje

*Niezbyt często* niedoczulica, senność, migrena, drżenia, zaburzenia równowagi, dyzestezja, porażenie połowicze, migrena z aurą, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia mowy, toksyczna neuropatia, bóle głowy pochodzenia naczyniowego

### Zaburzenia oka

*Często* zespół suchego oka

*Niezbyt często* niewyraźne widzenie, zmętnienie soczewki, astygmatyzm, zaćma korowa, ból oka, zwiększone łzawienie, krwotok siatkówkowy, epiteliopatia barwnikowa siatkówki, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia wzroku, nieprawidłowe wyniki badania ostrości wzroku, zapalenie powiek oraz suche zapalenie rogówki i spojówki

### Zaburzenia ucha i błędnika

*Niezbyt często* ból ucha, zawroty głowy

### Zaburzenia serca

*Niezbyt często* tachykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia sercowo-naczyniowe, sinica, częstoskurcz zatokowy, wydłużenie odcinka QT w zapisie elektrokardiograficznym

### Zaburzenia naczyniowe

*Niezbyt często* zakrzepica żył głębokich, zator, udarzenia gorąca, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zaczerwienienie, krwiak

### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

*Niezbyt często* zatorowość płucna, zawał płuca, dyskomfort w jamie nosowej, zmiany pęcherzowe w jamie ustnej i gardle, ból jamy ustnej i gardła, zaburzenia zatok, zespół bezdechu sennego

### Zaburzenia żołądka i jelit

*Często* nudności, biegunka

*Niezbyt często* suchość w jamie ustnej, wymioty, ból brzucha, glosodynia, krwawienie z jamy ustnej, bolesność uciskowa w jamie brzusznej, odbarwienie stolca, wiatry, zatrucie pokarmowe, częste oddawanie stolca, wymioty krwawe, dyskomfort w jamie ustnej

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Często* zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej\*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej\*, hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności wątroby

*Niezbyt często* cholestaza, zmiany w wątrobie, zapalenie wątroby

\*Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej może występować jednocześnie, jednak zdarza się to rzadziej.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często wysypka, łysienie

Niezbyt często nadmierna potliwość, uogólniony świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, wybroczyny, zimne poty, rumień, melanoza, zaburzenia pigmentacji, odbarwienie skóry, złuszczenie skóry

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kości, bóle pleców

Niezbyt często osłabienie siły mięśniowej

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często niewydolność nerek, leukocyturia, toczniowe zapalenie nerek, nokturia, białkomocz, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie wskaźnika białkowo-kreatyninowego w moczu

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często krwotok miesięczkowy

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często ból w klatce piersiowej, uczucie gorąca, krwotok w miejscu nakłucia naczynia, osłabienie, podenerwowanie, stan zapalny rany, zmęczenie, gorączka, uczucie obecności ciała obcego

#### Badania diagnostyczne

Niezbyt często zwiększenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie całkowitego stężenia białka, zmniejszenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie pH moczu

#### Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często oparzenie słoneczne

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

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często Zakażenie układu moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie części nosowej gardła, grypa, opryszczka wargowa, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie gardła

#### Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Często Nowotwór złośliwy wątroby

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

<i>Bardzo często</i>	Niedokrwistość
<i>Często</i>	Limfopenia, niedokrwistość hemolityczna

### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

<i>Bardzo często</i>	Zmniejszenie łaknienia
<i>Często</i>	Hiperglikemia, nietypowa utrata masy ciała

### Zaburzenia psychiczne

<i>Bardzo często</i>	Bezsenna
<i>Często</i>	Depresja, niepokój, zaburzenia snu, stan splątania, pobudzenie

### Zaburzenia układu nerwowego

<i>Bardzo często</i>	Bóle głowy
<i>Często</i>	Zawroty głowy, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, encefalopatia wątrobowo-śpiączka, zaburzenia pamięci, parestezje

### Zaburzenia oka

<i>Często</i> do siatkówki	Zaćma, wysięk w siatkówce, zespół suchego oka, żółtaczka oka, krwawienie
-------------------------------	--

### Zaburzenia ucha i błędnika

<i>Często</i>	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
---------------	--

### Zaburzenia serca

<i>Często</i>	Kołatanie serca
---------------	-----------------

### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

<i>Bardzo często</i>	Kaszel
<i>Często</i>	Duszność, ból jamy ustnej i gardła, duszność wysiłkowa, produktywny kaszel

### Zaburzenia żołądka i jelit

<i>Bardzo często</i>	Nudności, biegunka
<i>Często</i>	Wymioty, wodobrzusze, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, niestrawność, suchość w jamie ustnej, zaparcia, wzdęcia, bóle zębów, zapalenie jamy ustnej, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, żylaki odbytu, dyskomfort w jamie brzusznej, zapalenie błony śluzowej żołądka, żylaki przełyku, aftowe zapalenie jamy ustnej, krwawienie z żyłaków przełyku

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

<i>Często</i> wątroby	Hiperbilirubinemia, żółtaczka, zakrzepica żyły wrotnej, niewydolność
--------------------------	--

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Bardzo często* Świąd, łysienie

*Często* Wysypka, suchość skóry, wyprysk, swędząca wysypka, rumień, nadmierna potliwość, uogólniony świąd, poty nocne, zmiany skórne

### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

*Bardzo często* Bóle mięśni

*Często* Bóle stawów, skurcze mięśni, bóle pleców, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kości

### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*Niezbyt często* Bolesne oddawanie moczu

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Bardzo często* Gorączka, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne, osłabienie, dreszcze, obrzęki obwodowe

*Często* Drażliwość, dolegliwości bólowe, złe samopoczucie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, obrzęk, rumień w miejscu wstrzyknięcia, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, świąd w miejscu wstrzyknięcia

### Badania diagnostyczne

*Często* Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby krwinek białych, obniżenie poziomu hemoglobiny, zmniejszenie liczby neutrofilów, podwyższenie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego, wydłużenie czasu częściowej trombotoplastyny po aktywacji, podwyższenie poziomu glukozy we krwi, obniżenie poziomu albumin we krwi, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie

Opis wybranych działań niepożądanych

### Incydenty zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe

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

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

Oprócz liczby płytek  $\geq 200\ 000/\mu$ l nie zidentyfikowano szczególnych czynników ryzyka u pacjentów, u których stwierdzono incydenty zakrzepowo-zatorowe.

W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C (n = 1439), incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 38 z 955 pacjentów (4%) leczonych eltrombopagiem oraz u 6 z 484 pacjentów (1%) w grupie placebo. Najczęstszym incydem zakrzepowo-zatorowym w obu grupach leczenia była zakrzepica żyły wrotnej (zaburzenie to wystąpiło u 2% pacjentów leczonych eltrombopagiem oraz u <1% pacjentów otrzymujących placebo) (patrz punkt 4.4). U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ( $\leq 35$  g/l) lub z wynikiem  $\geq 10$  w skali MELD ryzyko wystąpienia incydem zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie wyższe niż u pacjentów z większym stężeniem albumin; w grupie pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat ryzyko wystąpienia incydem zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie większe niż u pacjentów młodszych.

#### Dekompensacja czynności wątroby (podczas stosowania równocześnie z interferonem)

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

#### Małopłytkowość po przerwaniu leczenia

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

#### Zwiększenie ilości retykuliny w szpiku kostnym

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

#### Zgłaszanie działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

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

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwkrwotoczne, kod ATC: B02BX 05.

#### Mechanizm działania

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Badania dotyczące przewlekłej małopłytkowości immunologicznej

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność eltrombopagu u dorosłych pacjentów z leczoną wcześniej przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby: RAISE (TRA102537) i TRA100773B oraz w dwóch otwartych badaniach: REPEAT (TRA108057) i EXTEND (TRA105325). W sumie eltrombopag podawano 277 pacjentom z pierwotną małopłytkowością immunologiczną przez co najmniej 6 miesięcy i 202 pacjentom przez co najmniej rok.

##### *Badania kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby*

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

Oprócz tego u pacjentów można było zmniejszać ilość produktów leczniczych stosowanych jednocześnie w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej oraz stosować doraźne leczenie ratunkowe zgodnie z lokalnymi standardami postępowania. Więcej niż połowa pacjentów z



obu grup otrzymało uprzednio  $\geq 3$  kursy terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, a u 36% pacjentów wykonano uprzednio splenektomię.

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

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

Tabela 3: Drugorzędowe wyniki skuteczności z badania RAISE

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

a Model regresji logistycznej skorygowany dla zmiennych stratyfikacji randomizacji

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

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

Badanie TRA100773B: Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których uzyskano odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako zwiększenie liczby płytek krwi od wartości początkowej  $< 30$  000/ $\mu$ l do wartości  $\geq 50$  000/ $\mu$ l w dniu 43.; pacjentów, których wycofano z badania z powodu osiągnięcia liczby płytek krwi  $> 200$  000/ $\mu$ l uznano za odpowiadających na leczenie; pacjentów, których wycofano z badania z jakiegokolwiek

innego powodu uznano za nieodpowiadających na leczenie, niezależnie od liczby płytek krwi. W sumie 114 pacjentów z wcześniej leczoną przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną randomizowano w stosunku 2:1 do grup eltrombopagu (n=76) i placebo (n=38).

Tabela 4: Wyniki skuteczności z badania TRA100773B

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

a Model regresji logistycznej skorygowany dla zmiennych stratyfikacji randomizacji

W badaniach RAISE i TRA100773B odpowiedź na eltrombopag w porównaniu z placebo była podobna, niezależnie od stosowania innego leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, statusu splenektomii i początkowej liczby płytek krwi ( $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ ,  $> 15\ 000/\mu\text{l}$ ) w momencie randomizacji.

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

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

Eltrombopag podawano 299 pacjentom z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w ramach otwartego badania, będącego przedłużeniem poprzednich badań. W badaniu tym 126 pacjentów zakończyło roczne leczenie, 48 pacjentów zakończyło 18-miesięczne leczenie, a 17 pacjentów zakończyło 2-letnie leczenie. Mediana liczby płytek krwi przed podaniem eltrombopagu wynosiła  $19\ 500/\mu\text{l}$ . Mediana liczby płytek krwi po 12, 18 i 24 miesiącach badania wyniosła odpowiednio  $68\ 000/\mu\text{l}$ ,  $75\ 000/\mu\text{l}$  i  $119\ 000/\mu\text{l}$ .

#### Badania małopłytkowości związanej z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Skuteczność i bezpieczeństwo eltrombopagu w leczeniu małopłytkowości u pacjentów zakażonych wirusem WZW C oceniano w dwóch randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach kontrolowanych za pomocą placebo. W badaniu ENABLE 1 w leczeniu przeciwwirusowym stosowano peginterferon alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną, a w badaniu ENABLE 2 stosowano peginterferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci nie otrzymywali leków przeciwwirusowych o działaniu bezpośrednim. Do obu badań kwalifikowano pacjentów z liczbą płytek krwi  $< 75\ 000/\mu\text{l}$ , ze stratyfikacją według liczby płytek krwi ( $< 50\ 000/\mu\text{l}$  albo od  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  do  $< 75\ 000/\mu\text{l}$ ), stężenia RNA wirusa WZW C podczas oceny przesiewowej

(< 800 000 IU/ml albo  $\geq$  800 000 IU/ml) oraz genotypu wirusa WZW C (genotyp 2/3 albo genotyp 1/4/6).

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

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

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

W obu badaniach dotyczących zakażenia wirusem WZW C, SVR osiągnięto u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych eltrombopagiem (n = 201, 21%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (n = 65, 13%) (patrz tabela 5). Poprawa dotycząca odsetka pacjentów, u których osiągnięto SVR, była spójna we wszystkich podgrupach w warstwach randomizacyjnych (wyjściowej liczby płytek krwi (< 50 000 albo > 50 000), poziomu wiremii (< 800 000 IU/ml albo  $\geq$  800 000 IU/ml) oraz genotypu (2/3 albo 1/4/6)).

Tabela 5: Odpowiedź wirusologiczna u pacjentów zakażonych wirusem WZW C w badaniach ENABLE 1 i ENABLE 2

	Połączone dane		ENABLE 1 <sup>a</sup>		2 <sup>b</sup>	
Pacjenci osiągający docelową liczbę płytek krwi i rozpoczynający leczenie przeciwwirusowe <sup>c</sup>	1439/1520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
<b>Łączna liczba pacjentów rozpoczynających fazę leczenia przeciwwirusowego</b>	<b>n = 956</b>	<b>n = 485</b>	<b>n = 450</b>	<b>n = 232</b>	<b>n = 506</b>	<b>n = 253</b>
	<b>% pacjentów osiągających odpowiedź wirusologiczną</b>					
<b>SVR ogółem <sup>d</sup></b>	21	13	23	14	19	13
<i>Genotyp WZW C RNA</i>						
Genotyp 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotyp 1/4/6 <sup>e</sup>	15	8	18	10	13	7
<i>Poziom albumin<sup>f</sup></i>						
$\leq$ 35 g/l	11	8				
> 35 g/l	25	16				
<i>Wynik w skali MELD<sup>f</sup></i>						
$\geq$ 10	18	10				
< 10	23	17				

- a Eltrombopag podawany w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a (180 µg raz w tygodniu przez 48 tygodni u pacjentów z genotypem 1/4/6 lub przez 24 tygodnie u pacjentów z genotypem 2/3) i z rybawiryną (800 do 1200 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych, doustnie).
- b Eltrombopag podawany w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg raz w tygodniu przez 48 tygodni u pacjentów z genotypem 1/4/6 lub przez 24 tygodnie u pacjentów z genotypem 2/3) i z rybawiryną (800 do 1400 mg, doustnie, w 2 dawkach podzielonych).
- c Docelowa liczba płytek wynosiła  $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$  w badaniu ENABLE 1 oraz  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$  w badaniu ENABLE 2. W badaniu ENABLE 1 do fazy leczenia przeciwwirusowego zrandomizowano 682 pacjentów, jednak 2 pacjentów wycofało zgodę przed rozpoczęciem leczenia przeciwwirusowego.
- d Wartość  $P < 0,05$  dla eltrombopagu w porównaniu z placebo.
- e Genotyp 1 występował u 64% pacjentów uczestniczących w badaniach ENABLE 1 i ENABLE 2.
- f Analizy post-hoc

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

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła termin obowiązku złożenia wyników badań produktu Revolade w jednej lub kilku grupach wiekowych dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oraz z wtórną małopłytkowością (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży - patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Farmakokinetyka

W populacyjnej analizie farmakokinetyki zebrano dane dotyczące rozkładu stężenia eltrombopagu w osoczu w czasie, uzyskane od 88 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w ramach badań TRA100773A i TRA100773B i uzyskane od 111 zdrowych osób dorosłych. Szacunkowe wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  i  $C_{\max}$  eltrombopagu w osoczu u pacjentów pierwotną małopłytkowością immunologiczną przedstawiono poniżej (Tabela 6).

Tabela 6: Średnia geometryczna (przedział ufności 95%) parametrów farmakokinetycznych eltrombopagu w osoczu w stanie stacjonarnym u dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

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

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

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

zakażonych wirusem WZW C zakwalifikowanych do badań fazy 3 przedstawiono w tabeli 7 dla każdej z ocenianych dawek.

Tabela 7 Średnia geometryczna (95% CI) parametrów farmakokinetycznych eltrombopagu w osoczu w stanie stacjonarnym u pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C

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

Dane są przedstawione jako średnia geometryczna (95 % CI).

Wartości AUC<sub>(0-τ)</sub> i C<sub>max</sub> oparte na oszacowaniach *post-hoc* w populacji PK otrzymującej najwyższą dawkę w danych dotyczących poszczególnych pacjentów.

#### Wchłanianie i dostępność biologiczna

Maksymalne stężenie eltrombopagu wchłanianego po podaniu doustnym występuje po 2–6 godzinach. Podawanie eltrombopagu jednocześnie ze środkami zobojętniającymi kwas żołądkowy i innymi produktami zawierającymi wielowartościowe kationy, takimi jak nabiał i suplementy mineralne, znacznie zmniejsza ekspozycję na eltrombopag (patrz punkt 4.2). Biodostępność bezwzględna eltrombopagu po podaniu doustnym u ludzi nie została ustalona. W oparciu o wydalanie z moczem oraz metabolity eliminowane w kale ustalono, że wchłanianie substancji występującej w leku wynosi, po podaniu doustnym pojedynczej dawki 75 mg eltrombopagu w postaci roztworu, co najmniej 52%.

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

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

#### Wydalanie

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

### Interakcje farmakokinetyczne

Jak wynika z badania radioizotopowego z eltrombopagiem przeprowadzonego u ludzi, glukuronidacja odgrywa niewielką rolę w metabolizmie eltrombopagu. W badaniach ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazano, że enzymami odpowiedzialnymi za glukuronidację eltrombopagu są UGT1A1 i UGT1A3. Eltrombopag był inhibitorem wielu enzymów UGT *in vitro*. Wystąpienie klinicznie znaczących lekowych interakcji z udziałem glukuronidacji jest mało prawdopodobne, ponieważ znaczenie poszczególnych enzymów UGT w glukuronidacji eltrombopagu jest niewielkie.

Około 21% dawki eltrombopagu może ulegać metabolizmowi oksydacyjnemu. W badaniach ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazano, że CYP1A2 i CYP2C8 są enzymami odpowiedzialnymi za utlenianie eltrombopagu. Na podstawie danych uzyskanych *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono indukcji ani hamowania enzymów CYP (patrz punkt 4.5).

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

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

Podanie pojedynczej dawki 50 mg eltrombopagu wraz ze standardowym wysokokalorycznym i bogatym w tłuszcze śniadaniem zawierającym nabiał powodowało zmniejszenie wartości  $AUC_{(0-\infty)}$  i  $C_{max}$  eltrombopagu w osoczu. Jednocześnie żywność uboga w wapń [ $< 50$  mg wapnia] nie miała znaczącego wpływu na osoczną ekspozycję na eltrombopag, niezależnie od ilości kalorii i tłuszczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę eltrombopagu po podaniu wielokrotnym oceniono na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej przeprowadzonej u 28 zdrowych dorosłych i 714 pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (673 pacjentów zakażonych wirusem WZW C i 41 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby o innej etiologii). Wśród 714 pacjentów u 642 występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby, u 67 – umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, a u 2 – ciężkie zaburzenia czynności wątroby. W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  dla eltrombopagu w osoczu były o około 111% większe (95% CI: 45% do 283%), a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  dla eltrombopagu w osoczu były o około 183% większe (95% CI: 90% do 459%).

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

#### *Rasa*

Wpływ pochodzenia wschodnioazjatyckiego na farmakokinetykę eltrombopagu oceniano przy użyciu populacyjnej analizy farmakokinetyki u 111 zdrowych osób dorosłych (31 osób pochodzenia wschodnioazjatyckiego) i 88 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (18 osób pochodzenia wschodnioazjatyckiego). Na podstawie obliczeń z populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że pacjenci o pochodzeniu wschodnioazjatyckim (tzn. Japończycy, Chińczycy, Tajwańczycy i Koreańczycy) z pierwotną małopłytkowością immunologiczną mają o około 87% większe wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  eltrombopagu w osoczu, bez uwzględnienia korekty na różnicę masy ciała, w porównaniu z pacjentami z innych części świata, którzy byli głównie rasy kaukaskiej (patrz punkt 4.2).

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

#### *Płeć*

Wpływ płci na farmakokinetykę eltrombopagu oceniano przy użyciu populacyjnej analizy farmakokinetyki u 111 zdrowych osób dorosłych (14 kobiet) i 88 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (57 kobiet). W oparciu o obliczenia z populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że kobiety z pierwotną małopłytkowością immunologiczną miały o około 50% większe wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  eltrombopagu w osoczu niż mężczyźni, bez uwzględnienia korekty na różnicę masy ciała.

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

#### *Wiek*

Wpływ wieku na farmakokinetykę eltrombopagu oceniano metodą populacyjnej analizy farmakokinetycznej w grupie 28 zdrowych ochotników, 673 pacjentów zakażonych wirusem WZW C oraz 41 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby o innej etiologii, w wieku od 19 do 74 roku życia.

Nie ma dostępnych danych na temat PK eltrombopagu u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Na podstawie oszacowań z tego modelu, wartości  $AUC_{(0-\tau)}$  dla eltrombopagu w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) były o około 41% większe niż u pacjentów młodszych (patrz punkt 4.2).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Zaćmę związaną z leczeniem wykryto u gryzoni. Jej wystąpienie było zależne od dawki i czasu. W przypadku ekspozycji  $\geq 6$  x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 3 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC) zaćmę obserwowano u myszy po 6 tygodniach, a u szczurów po 28 tygodniach dawkowania. W przypadku ekspozycji  $\geq 4$  x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 2 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC) zaćmę obserwowano u myszy po 13 tygodniach, a u szczurów po 39 tygodniach dawkowania. Zaćmy nie obserwowano u psów po 52 tygodniach dawkowania (2 x większa ekspozycja niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także równoważna ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę, na podstawie AUC).

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

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

W krótkotrwałych badaniach na szczurach i psach podczas stosowania źle tolerowanych dawek ( $> 10$  x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także  $>4$  x ekspozycja u



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

W trwającym 28 tygodni badaniu toksyczności u szczurów, którym podawano nietolerowaną dawkę 60 mg/kg mc./dobę (6 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 3 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC) obserwowano hiperostozę śródkostną. W przypadku ekspozycji 4-krotnie większej od ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 2-krotnie większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę (na podstawie AUC), trwającej przez cały okres życia zwierzęcia (2 lata) u myszy i szczurów nie obserwowano zmian w kościach.

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

Eltrombopag nie wpływał na płodność samic, wczesny rozwój embrionalny ani rozwój embrionalno-płodowy u szczurów w dawkach do 20 mg/kg mc./dobę (2 razy ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także równoważna ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę na podstawie AUC). Nie wykazano również wpływu na rozwój embrionalno-płodowy u królików w dawkach do 150 mg/kg mc./dobę, w największej testowanej dawce (0,5 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę, na podstawie AUC). Jednakże podczas stosowania eltrombopagu u szczurów w dawce toksycznej dla matki 60 mg/kg mc./dobę (6 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 3 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę na podstawie AUC), stwierdzono działanie letalne na embriony (zwiększona liczba poronień przed- i poimplantacyjnych), zmniejszoną masą ciała płodów i zmniejszoną masą macicy w ciąży w badaniu płodności samic oraz niewielką częstość występowania żeber szyjnych i zmniejszoną masą ciała płodu w badaniu rozwoju embrionalno-płodowego. Eltrombopag należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu (patrz punkt 4.6). Eltrombopag nie wpływał na płodność u samców szczura w dawce do 40 mg/kg mc./dobę, która była największą przebadaną dawką

(3 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 2 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę na podstawie AUC). W badaniu dotyczącym przed- i pourodzeniowego rozwoju u szczurów nie wykazano działań niepożądanych na ciążę, poród i laktację u samic szczurów F<sub>0</sub> podczas stosowania dawek nietoksycznych dla matek (10 i 20 mg/kg mc./dobę) oraz nie wykazano wpływu na wzrost, rozwój, funkcję neurobehawioralną i reprodukcyjną potomstwa (F<sub>1</sub>). Eltrombopag wykrywany był w osoczu wszystkich młodych szczurów F<sub>1</sub>, przez cały 22-godzinny okres pobierania próbek po podaniu produktu leczniczego samicom F<sub>0</sub>, co wskazuje, że ekspozycja młodych na eltrombopag nastąpiła za pośrednictwem mleka matki.

Badania *in vitro* dotyczące eltrombopagu wskazują na potencjalne ryzyko fototoksyczności; jednak u szczurów nie stwierdzono fototoksyczności skórnej (10-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 5-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę, na podstawie AUC) ani fototoksyczności ocznej (≥ 5-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną otrzymujących dawkę 75 mg/dobę, a także 3-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych w przypadku pacjentów zakażonych wirusem WZW C otrzymujących dawkę 100 mg/dobę, na podstawie AUC). Ponadto w klinicznym badaniu farmakologicznym obejmującym 36 osób nie wykazano zwiększonej wrażliwości na światło podczas stosowania eltrombopagu w dawce 75 mg. Oceniano to za pomocą opóźnionego wskaźnika fototoksycznego. Jednakże, ponieważ nie jest możliwe przeprowadzenie specyficznego badania przedklinicznego, nie można wykluczyć ryzyka reakcji fotoalergiczej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Magnezu stearynian

Mannitol (E421)

Celuloza mikrokryształiczna

Powidon (K30)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza

Tlenek żelaza czerwony (E172)

Tlenek żelaza czarny (E172)

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Currabinny  
Carrigaline  
County Cork  
Irlandia

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/612/007  
EU/1/10/612/008  
EU/1/10/612/009

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 marca 2010.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA(I) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)  
Priory Street  
Ware, Herts SG12 0DJ  
Wielka Brytania

lub

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

### **• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, przed wprowadzeniem produktu do sprzedaży powinien uzgodnić szczegóły programu edukacyjnego z lokalnymi władzami rejestracyjnymi i musi wdrożyć ten program lokalnie, aby zapewnić wszystkim lekarzom, przed przepisaniem pacjentowi produktu leczniczego, dostęp do zestawu informacyjnego dla pracowników personelu medycznego zawierającego:

- materiały edukacyjne
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), Ulotkę dla pacjenta i tekst na opakowaniu

### **Główne informacje, które powinny być zawarte w materiałach edukacyjnych**

#### **Hepatotoksyczność**

- Należy poinformować pacjentów o możliwości zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych oraz konieczności comiesięcznego oznaczania aktywności AlAT i AspAT, a także o objawach związanych z uszkodzeniem wątroby (takich jak żółtaczka).
- Należy oznaczyć aktywność AlAT i AspAT oraz stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem stosowania produktu Revolade, co 2 tygodnie w okresie dostosowywania dawki i co miesiąc po ustaleniu stałej dawki.
- Stosowanie eltrombopagu należy przerwać, jeśli aktywność AlAT zwiększy się ( $\geq 3 \times$  górna granica normy [ULN]) i:
  - będzie się nadal zwiększać, lub
  - będzie utrzymywać się  $\geq 4$  tygodni, lub
  - będzie związana ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, lub
  - będzie związana z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby.
- Należy zachować ostrożność podczas stosowania eltrombopagu u pacjentów z chorobami wątroby. Należy zastosować mniejszą dawkę początkową eltrombopagu i ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas stosowania eltrombopagu.

#### **Incydenty zakrzepowo-zatorowe**

##### **Pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną**

- Nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (w skali Child-Pugh  $\geq 5$ ), chyba że oczekiwane korzyści przeważają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej. Jeśli lekarz uzna, że stosowanie eltrombopagu jest konieczne, to leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę.
- Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych (t.j. czynnik V Leiden, niedobór ATIII, zespół antyfosfolipidowy).
- Należy poinformować pacjentów o ryzyku incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby.
- U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby leczonych eltrombopagiem stwierdzono związek pomiędzy występowaniem incydentów zakrzepowo-zatorowych i liczbą płytek  $\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ .
- U pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których liczba płytek krwi wynosi 150 000 do 250 000/ $\mu\text{l}$  zaleca się zmniejszenie dawki.
- W przypadku zwiększenia liczby płytek krwi  $> 250\ 000/\mu\text{l}$  należy przerwać stosowanie produktu Revolade. Jeśli liczba płytek zmniejszy się  $< 100\ 000/\mu\text{l}$  należy ponownie rozpocząć leczenie, stosując zmniejszoną dawkę dobową.

##### **Pacjenci z WZW C**

- Pacjenci z małopłytkowością w przebiegu WZW C powinni rozpocząć leczenie eltrombopagiem w dawce 25 mg raz na dobę.

- Należy poinformować pacjentów z małopłytkowością w przebiegu przewlekłego WZW C o ryzyku incydentów zakrzepowo-zatorowych, w szczególności o zwiększonej częstości występowania zakrzepicy żyły wrotnej oraz o znanych czynnikach ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych (np. czynnik V Leiden, niedobór AT III, zespół antyfosfolipidowy)
- U pacjentów z małopłytkowością w przebiegu przewlekłego WZW C nie było określonego związku czasowego między rozpoczęciem leczenia i wystąpieniem incydu zakrzepowo-zatorowego. Incydenty zakrzepowo zatorowe występowały częściej u pacjentów > 60 roku życia i u pacjentów ze stężeniem albumin mniejszym niż 35g/l.
- Zmniejszenie dawki jest zalecane u pacjentów z małopłytkowością w przebiegu przewlekłego WZW C z liczbą płytek pomiędzy 100 000-150 000/ $\mu$ l.
- Leczenie produktem Revolade należy przerwać, jeśli liczba płytek zwiększy się do > 150 000/ $\mu$ l. Kiedy liczba płytek wyniesie < 100 000/ $\mu$ l, leczenie należy wznowić z zastosowaniem zmniejszonej dawki.

## **Dawkowanie**

- Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie stosowania produktu Revolade (tj. indywidualnym dostosowaniu dawki, interakcjach produktu leczniczego z pożywieniem, zaleceniach dotyczących dawkowania w szczególnych populacjach pacjentów [tj. u pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego]).

## **Interakcje z pożywieniem**

- Należy poinformować pacjentów o możliwości interakcji produktu leczniczego z pożywieniem (chelatowanie wielowartościowych kationów, takich jak żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk). Środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał i inne produkty zawierające wielowartościowe kationy, takie jak suplementy mineralne, należy podawać przynajmniej cztery godziny przed podaniem produktu Revolade lub cztery godziny po nim, by uniknąć znacznego zmniejszenia wchłaniania produktu Revolade wywołanego chelatowaniem.
- Należy pomóc pacjentowi opracować plan podawania produktu Revolade codziennie o takiej porze, aby było to zgodne z układem posiłków pacjenta.

## **Nawrót małopłytkowości**

- Należy poinformować pacjentów możliwym ryzyku krwawienia po przerwaniu leczenia (uwzględnić częstość w badaniach klinicznych i prawdopodobieństwo nawrotu małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia).
- U większości pacjentów po przerwaniu leczenia eltrombopagiem liczba płytek krwi powraca do wartości sprzed leczenia w ciągu 2 tygodni, co powoduje zwiększenie ryzyka krwawienia i w niektórych przypadkach może prowadzić do krwawienia.
- Przez 4 tygodnie po przerwaniu stosowania produktu Revolade należy co tydzień oznaczać liczbę płytek krwi.

## **Zwiększenie ilości włókien retykuliny w szpiku kostnym**

- Należy poinformować pacjentów o możliwości tworzenia się włókien retykuliny w szpiku kostnym.
- Materiały muszą zawierać podstawowe informacje dotyczące retykuliny w szpiku kostnym (tj. obecność retykuliny w szpiku kostnym u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oraz obserwowana częstość występowania i prawdopodobny mechanizm odpowiadający za odkładanie retykuliny w odpowiedzi na stosowanie produktu Revolade).
- Przed rozpoczęciem podawania eltrombopagu należy dokładnie zbadać rozmaz krwi obwodowej w celu ustalenia pierwotnego stopnia nieprawidłowości morfologicznych komórek krwi.
- Po ustaleniu stałej dawki eltrombopagu należy co miesiąc wykonywać pełną morfologię krwi z oznaczaniem wszystkich typów białych krwinek.
- W przypadku stwierdzenia obecności komórek niedojrzałych lub dysplastycznych, należy zbadać rozmaz krwi obwodowej w poszukiwaniu nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych (np. łezkowate lub jądrzaste eryocyty, niedojrzałe leukocyty) lub cytopenii.

- Jeśli u pacjenta wystąpią nowe lub postępujące nieprawidłowości morfologiczne lub cytopenia, należy przerwać leczenie eltrombopagiem i rozważyć wykonanie biopsji szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie.

### **Nowotwory układu hematopoetycznego**

- U osób dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej należy potwierdzić przez wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością. Należy rozważyć wykonanie biopsji aspiracyjnej szpiku i trepanobiopsji w czasie choroby i leczenia, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami.
- Należy poinformować pacjentów o teoretycznie możliwym ryzyku nowotworów układu hematopoetycznego związanym ze stosowaniem agonistów receptora trombopoetyny.
- Istotne jest niestosowanie produktu Revolade w sposób inny niż zatwierdzony pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, za wyjątkiem badań klinicznych.

### **Możliwe zastosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami**

- Nie określono stosunku korzyści do ryzyka odnośnie stosowania produktu Revolade u pacjentów z małopłytkowością występującą we wskazaniach innych niż zarejestrowane.
- Nie określono stosunku korzyści do ryzyka odnośnie stosowania produktu Revolade u dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i z małopłytkowością związaną z WZW C. populacje dzieci i młodzieży określa się jako pacjentów w wieku od 0 do 18 lat.
- Lekarze przepisujący produkt leczniczy muszą mieć świadomość zatwierdzonego wskazania oraz zagrożeń występujących w przypadku stosowania produktu w grupach pacjentów, które nie są objęte zatwierdzonym wskazaniem (tj. stosowanie produktu nie jest zalecane u dzieci, u kobiet w ciąży i karmiących piersią oraz w innych stanach nie ujętych we wskazaniach).

### **Dekompensacja czynności wątroby (zastosowanie w skojarzeniu z interferonem)**

- U pacjentów z marskością wątroby w przebiegu przewlekłego WZW C są w grupie ryzyka dekompensacji czynności wątroby podczas leczenia interferonem alfa.
- Należy poinformować pacjentów z małopłytkowością w przebiegu przewlekłego WZW C o zgromadzonych danych dotyczących bezpieczeństwa wskazujących na częstsze występowanie dekompensacji czynności wątroby podczas skojarzonego stosowania eltrombopagu, interferonu i rybawiryny.
- Pacjenci z małopłytkowością w przebiegu przewlekłego WZW C z małym stężeniem albumin ( $\leq 35$  g/l) lub wyjściową punktacją  $\geq 10$  w skali MELD (ang. *Model of End-Stage Liver Disease*) byli w grupie zwiększonego ryzyka dekompensacji czynności wątroby podczas skojarzonego stosowania eltrombopagu, interferonu i rybawiryny. Pacjenci z tymi objawami powinni być uważnie obserwowani w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych dekompensacji czynności wątroby.

### **Działania niepożądane zakończone zgonem u pacjentów z małopłytkowością w przebiegu WZW C.**

- U pacjentów z małopłytkowością w przebiegu przewlekłego WZW C, pacjenci otrzymujący leczenie przeciwwirusowe w skojarzeniu z eltrombopagiem mogą być w grupie zwiększonego ryzyka działań niepożądanych zakończonych zgonem, w szczególności ci z najgorszym rokowaniem, tj.:
  - Punktacja w skali MELD  $\geq 10$ ,
  - Stężenie albumin  $\leq 35$  g/l
- Należy poinformować pacjentów z najgorszym rokowaniem o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych zakończonych zgonem, w szczególności dekompensacji czynności wątroby (niewydolność wątroby, encefalopatia, krwawienie z żyłaków), powikłań o podłożu zakaźnym i niedokrwinnym.



- Należy zaprzestać leczenia eltrombopagiem w razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych incydentów zakrzepowo-zatorowych i dekompensacji czynności wątroby (patrz wyżej „Incydenty zakrzepowo zatorowe” i „Dekompensacja czynności wątroby”).

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO tabletki 25 mg, 50, 75 mg – 14, 28, 84 (3 OPAKOWANIA po 28) sztuk**

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revolade 25 mg tabletki powlekane  
Revolade 50 mg tabletki powlekane  
Revolade 75 mg tabletki powlekane  
eltrombopag

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 25 mg eltrombopagu.

Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 50 mg eltrombopagu.

Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 75 mg eltrombopagu.

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
Opakowanie zbiorcze zawierające 84 tabletki powlekane (3 opakowania po 28)

### 5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Currabinny  
Carrigaline  
County Cork  
Irlandia

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/612/001 (14 tabletek powlekanych)  
EU/1/10/612/002 (28 tabletek powlekanych)  
EU/1/10/612/003 84 tabletki powlekane (3 opakowania po 28)  
EU/1/10/612/004 (14 tabletek powlekanych)  
EU/1/10/612/005 (28 tabletek powlekanych)  
EU/1/10/612/006 84 tabletki powlekane (3 opakowania po 28)  
EU/1/10/612/007 (14 tabletek powlekanych)  
EU/1/10/612/008 (28 tabletek powlekanych)  
EU/1/10/612/009 84 tabletki powlekane (3 opakowania po 28)

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

revolade 25 mg  
revolade 50 mg  
revolade 75 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA PUDEŁKU WCHODZĄCYM W SKŁAD  
OPAKOWANIA ZBIORCZEGO**

**Opakowanie zbiorcze zawierające 84 tabletki powlekane (3 opakowania po 28) – bez blue box –  
25 mg, 50 mg, 75 mg tabletki powlekane**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Revolade 25 mg tabletki powlekane  
Revolade 50 mg tabletki powlekane  
Revolade 75 mg tabletki powlekane  
eltrombopag

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 25 mg eltrombopagu.  
Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 50 mg eltrombopagu.  
Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 75 mg eltrombopagu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Currabinny  
Carrigaline  
County Cork  
Irlandia

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/612/003  
EU/1/10/612/006  
EU/1/10/612/009

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

revolade 25 mg  
revolade 50 mg  
revolade 75 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**Blister**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Revolade 25 mg tabletki powlekane  
Revolade 50 mg tabletki powlekane  
Revolade 75 mg tabletki powlekane  
eltrombopag

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**Revolade 25 mg tabletki powlekane**

**Revolade 50 mg tabletki powlekane**

**Revolade 75 mg tabletki powlekane**

Eltrombopag

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszystkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Revolade i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Revolade
3. Jak stosować lek Revolade
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Revolade
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### **1. Co to jest lek Revolade i w jakim celu się go stosuje**

Eltrombopag, substancja czynna leku Revolade, należy do grupy leków zwanych *agonistami receptora trombopoetyny*. Lek stosowany jest w celu zwiększenia liczby płytek we krwi pacjenta. Płytki krwi są to składniki krwi, które pozwalają zmniejszyć ryzyko krwawienia lub jemu zapobiec.

Lek Revolade może być stosowany w leczeniu zaburzenia krzepliwości krwi zwanego *pierwotną małopłytkowością immunologiczną* u dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i starszych), którym usunięto śledzionę i którzy byli uprzednio leczeni kortkosteroidami lub immunoglobulinami, i u których te leki nie zadziałały. *Pierwotna małopłytkowość immunologiczna* jest spowodowana małą liczbą płytek krwi (*małopłytkowość*). U pacjentów chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną istnieje zwiększone ryzyko krwawienia, a także mogą występować takie objawy jak *wybroczyny* (płaskie, okrągłe, czerwone plamki wielkości łebka od szpilki pod skórą), siniaki, krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł oraz trudności z zahamowaniem krwawienia w przypadku skaleczenia lub zranienia.

Lek Revolade może być również stosowany u uprzednio leczonych dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i starszych) z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których nie jest możliwe usunięcie śledziony.

Lek Revolade można również stosować w leczeniu małej liczby płytek krwi (*małopłytkowości*) u dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (WZW C), u których nasilenie małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub kontynuowanie leczenia odpowiednimi dawkami interferonu. Pacjenci zakażeni WZW C mogą mieć małą liczbę płytek krwi nie tylko z powodu choroby, ale również w wyniku działania niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu.

### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Revolade**

### Kiedy nie stosować leku Revolade

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na eltrombopag lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 pod „Co zawiera lek Revolade”).
- ➔ **Należy skonsultować się z lekarzem**, jeśli pacjent uważa, że występuje u niego opisany powyżej stan.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Revolade należy poinformować lekarza:

- jeśli pacjent ma **chorą wątrobę**.
    - U pacjentów z małą liczbą płytek krwi (małopłytkowość) i zaawansowaną, przewlekłą chorobą wątroby, utrzymującym się przez wiele lat lub nawracającym schorzeniem prowadzącym do uszkodzenia wątroby lub wystąpienia zaburzeń jej czynności, istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych, w tym zaburzeń wątroby, które mogą zakończyć się zgonem, oraz zakrzepów. Jeśli lekarz stwierdzi, iż spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem, pacjent pozostanie pod ścisłą obserwacją w trakcie leczenia.
  - jeśli u pacjenta istnieje **ryzyko zakrzepów w żyłach lub tętnicach**, lub jeśli w rodzinie występowały przypadki zakrzepów.
    - **Ryzyko zakrzepów może być zwiększone:**
      - jeśli pacjent jest w podeszłym wieku
      - jeśli pacjent był unieruchomiony przez dłuższy czas
      - jeśli pacjent ma nowotwór złośliwy
      - jeśli pacjentka stosuje tabletki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą
      - jeśli pacjent w ostatnim czasie był poddany zabiegowi chirurgicznemu lub przeszedł uraz
      - jeśli pacjent ma nadwagę
      - jeśli pacjent pali tytoń
      - jeśli pacjent ma zaawansowaną przewlekłą chorobę wątroby
- ➔ **Należy poinformować lekarza** przed rozpoczęciem leczenia, jeśli którykolwiek z powyższych stanów występuje u pacjenta. Nie należy przyjmować leku Revolade, chyba że lekarz uzna, że spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem zakrzepów.
- jeśli pacjent ma **zaćmę** (zmętnienie soczewki oka)
  - jeśli pacjent ma inne **choroby krwi**, takie jak *zespół mielodysplastyczny* (ang. *Myelodysplastic Syndrome, MDS*). Przed rozpoczęciem stosowania leku Revolade, lekarz przeprowadzi badania w celu wykluczenia tej choroby. Jeśli pacjent ma MDS i przyjmuje Revolade, MDS może się nasilić.
- ➔ Należy poinformować lekarza, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji odnosi się do pacjenta.

### Badanie okulistyczne

Lekarz prowadzący zaleci kontrolę w celu wykrycia zaćmy podczas rutynowego badania okulistycznego. Jeśli pacjent nie przechodzi rutynowych badań okulistycznych, lekarz powinien zlecić regularne badania w celu wykrycia zaćmy. Badane może być także wystąpienie jakichkolwiek krwawień z naczyń krwionośnych siatkówki (warstwa komórek światłoczułych umiejscowiona z tyłu oka) lub w jej pobliżu.

### Konieczne będzie wykonywanie regularnych badań krwi.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Revolade lekarz przeprowadzi badania krwi w celu oceny komórek krwi, w tym płytek krwi. Podczas stosowania leku, badania te będą powtarzane co pewien czas.

### Badania czynności wątroby

Lek Revolade może spowodować zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, w szczególności bilirubiny oraz transaminazy alaninowej i asparaginianowej. Może to wskazywać na uszkodzenie wątroby. Jeśli pacjent stosuje leczenie przeciwwirusowe zawierające interferon jednocześnie z lekiem Revolade w leczeniu małej ilości płytek krwi związanej z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (WZW C), niektóre choroby wątroby mogą ulec nasileniu.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Revolade i co pewien czas w trakcie leczenia będą przeprowadzane u pacjenta badania krwi oceniające czynność wątroby. Może być konieczne przerwanie stosowania leku Revolade, jeśli ilość tych substancji zwiększy się do zbyt dużych wartości lub jeśli wystąpią objawy uszkodzenia wątroby stwierdzone w badaniu lekarskim.

➔ **Należy zapoznać się z informacjami w punkcie 4 „Zaburzenia wątroby”**

#### **Badanie liczby płytek krwi**

Jeśli pacjent przerwie stosowanie leku Revolade, istnieje prawdopodobieństwo nawrotu małej liczby płytek krwi w ciągu kilku dni. Liczba płytek krwi będzie kontrolowana, a lekarz prowadzący omówi z pacjentem odpowiednie środki ostrożności.

Jeśli liczba płytek krwi jest bardzo duża, to może zwiększyć się ryzyko zakrzepów. Jednakże, zakrzepy mogą wystąpić również wtedy, gdy liczba płytek krwi jest prawidłowa lub zbyt mała. Lekarz prowadzący dostosuje dawkę leku Revolade dla pacjenta, aby nie dopuścić do zbyt dużego zwiększenia liczby płytek krwi.

**Należy uzyskać natychmiastową pomoc lekarską**, jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z wymienionych objawów zakrzepu :

- **obrzęk, ból** lub bolesność uciskowa **jednej nogi**
- **nagle skrócenie oddechu**, szczególnie z ostrym bólem w klatce piersiowej lub przyspieszeniem oddechu
- ból brzucha (żołądka), powiększenie brzucha, krew w stolcu

#### **Badania szpiku kostnego**

Niektórzy pacjenci mogą mieć zaburzenia dotyczące szpiku kostnego. Leki takie jak Revolade mogą to nasilić. Zmiany w szpiku kostnym mogą objawiać się nieprawidłowymi wynikami badań krwi. Lekarz prowadzący może zlecić bezpośrednie badania szpiku kostnego w trakcie stosowania leku Revolade.

#### **Badania wykrywające krwawienia z przewodu pokarmowego**

Jeśli pacjent stosuje leczenie przeciwwirusowe zawierające interferon jednocześnie z lekiem Revolade, będzie obserwowany w celu wykrycia objawów krwawienia z przewodu pokarmowego po zakończeniu leczenia lekiem Revolade.

#### **Badania serca**

Lekarz prowadzący może stwierdzić potrzebę badania serca pacjenta w trakcie leczenia lekiem Revolade i rozważyć badanie elektrokardiograficzne.

#### **Dzieci i młodzież**

Lek Revolade nie jest zalecany u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

#### **Lek Revolade a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

**Niektóre powszechnie stosowane leki oddziałują z lekiem Revolade** – w tym zarówno leki wydawane na receptę, jak i bez recepty oraz preparaty mineralne. Należą do nich:

- leki zobojętniające kwas żołądkowy stosowane w leczeniu **niestrawności, zgagi, wrzodów żołądka** (*patrz punkt 3*)
- leki zwane statynami, **zmniejszające stężenie cholesterolu** we krwi
- niektóre leki stosowane w leczeniu **zakażenia HIV** takie jak lopinawir lub rytonawir
- produkty mineralne, takie jak żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk, które mogą być składnikami **suplementów witaminowo-mineralnych** (*patrz punkt 3*)

- leki takie jak metotreksat i topotekan, stosowane w leczeniu **nowotworów**.

➔ **Należy zasięgnąć porady lekarza**, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z wymienionych powyżej leków. Niektórych z nich nie wolno stosować podczas przyjmowania leku Revolade, w przypadku innych wymagane jest dostosowanie dawki albo odpowiednie dostosowanie czasu przyjmowania poszczególnych leków. Lekarz prowadzący dokona przeglądu przyjmowanych przez pacjenta leków i zaleci zmianę leczenia, jeśli będzie to konieczne.

Jeśli pacjent stosuje jednocześnie leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów (leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne), istnieje zwiększone ryzyko krwawienia. Lekarz prowadzący omówi tę sprawę z pacjentem.

**Jeśli pacjent przyjmuje kortykosteroidy, danazol i (lub) azatioprynę, dawki tych leków mogą zostać zmniejszone albo ich stosowanie może być przerwane podczas jednoczesnego stosowania leku Revolade.**

### **Przyjmowanie leku Revolade z jedzeniem i piciem**

Leku Revolade nie wolno przyjmować z produktami i napojami mlecznymi, ponieważ wapń obecny w produktach mlecznych wpływa na wchłanianie leku. Dalsze informacje, patrz punkt 3 *”Jak stosować lek Revolade”*.

### **Ciąża i karmienie piersią**

**Nie stosować leku Revolade podczas ciąży**, chyba że lekarz zaleci takie stosowanie. Wpływ leku Revolade stosowanego podczas ciąży jest nieznan.

- **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży**, przypuszcza, że jest w ciąży lub planuje mieć dziecko.
- **Podczas przyjmowania leku Revolade należy stosować odpowiednią metodę antykoncepcji** w celu zapobiegania ciąży.
- **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Revolade.**

**Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Revolade.** Nie wiadomo, czy lek Revolade przenika do mleka.

- **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią.**

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

**Revolade może powodować zawroty głowy oraz inne działania niepożądane zmniejszające uwagę.**

➔ **Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn**, chyba że pacjent jest pewny, że te objawy u niego nie występują.

### **3. Jak stosować lek Revolade**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza. Nie wolno zmieniać dawki ani schematu dawkowania leku Revolade, chyba że zaleci to lekarz lub farmaceuta. W trakcie stosowania leku Revolade, pacjent pozostanie pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń hematologicznych lub przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

### **Ile tabletek leku należy przyjmować**

**Zazwyczaj stosowana dawka początkowa u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną to jedna tabletka 50 mg leku Revolade raz na dobę.** U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego (Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy, Tajowie czy Koreańczycy) może być wymagane zastosowanie **mniej dawki 25 mg.**

**Zazwyczaj stosowana dawka początkowa u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C to jedna tabletka 25 mg leku Revolade na dobę. U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego (Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy, Tajowie czy Koreańczycy) należy zastosować tę samą dawkę 25 mg.**

Celem stosowania leku Revolade u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C jest osiągnięcie pożądanej ilości płytek krwi umożliwiającej rozpoczęcie i kontynuowanie leczenia przeciwwirusowego.

**Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.**

Działanie leku Revolade może rozpocząć się po 1-2 tygodniach stosowania. Na podstawie reakcji pacjenta na leczenie lekiem Revolade, lekarz może zalecić zmianę codziennej dawki leku.

### **Kiedy przyjmować lek**

**Nie należy zażywać leku w ciągu 4 godzin przed i po:**

- **spożyciu pokarmów mlecznych**, takich jak ser, masło, jogurt, lody
- **spożyciu mleka** lub napojów zawierających mleko, jogurt lub śmietankę
- **zażyciu leków zobojętniających kwas żołądkowy**, stosowanych w leczeniu **niestrawności i zgagi**
- **zażyciu suplementów witaminowo-mineralnych** zawierających żelazo, wapń, magnez, glin, selen, cynk

W razie nieprzestrzegania powyższych zaleceń, lek Revolade nie jest właściwie wchłaniany przez organizm.



**Należy zasięgnąć porady lekarza aby uzyskać więcej informacji odnośnie odpowiednich pokarmów i napojów.**

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Revolade**

**Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.** Jeśli to możliwe, należy pokazać im opakowanie leku lub tę ulotkę.

Stan pacjenta będzie kontrolowany w celu wykrycia ewentualnych działań niepożądanych i niezwłocznego zastosowania odpowiedniego leczenia.

### **Pominięcie zastosowania leku Revolade**

Jeśli pacjent pominie przyjęcie dawki leku Revolade, powinien poczekać i przyjąć kolejną przewidzianą dawkę. Nie wolno przyjmować więcej niż jedna dawkę leku Revolade na dobę.

#### **Przerywanie stosowania leku Revolade**

Nie należy przerywać stosowania leku Revolade bez konsultacji z lekarzem. Jeśli lekarz zaleci przerwanie leczenia, liczba płytek krwi u pacjenta będzie kontrolowana co tydzień przez cztery tygodnie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

##### **Objawy, na które trzeba zwrócić uwagę: należy udać się do lekarza**

U pacjentów przyjmujących lek Revolade w leczeniu *pierwotnej małopłytkowości immunologicznej* lub małej ilości płytek krwi związanej z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C mogą wystąpić objawy ciężkich działań niepożądanych. **Ważne jest, aby poinformować lekarza o wystąpieniu następujących objawów.**

##### **Zwiększone ryzyko zakrzepów**

U niektórych pacjentów może wystąpić zwiększone ryzyko zakrzepów, a leki takie jak Revolade mogą to nasilić. Nagłe zablokowanie naczynia krwionośnego przez zakrzep jest niezbyt częstym działaniem niepożądanym i może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów.

##### **Jeśli u pacjenta wystąpią objawy zakrzepu takie jak:**

- **obrzęk, ból** lub bolesność uciskowa **jednej nogi**
- **nagle skrócenie oddechu**, szczególnie z ostrym bólem w klatce piersiowej lub przyspieszeniem oddechu
- ból brzucha (żołądka), powiększenie brzucha, krew w stolcu

##### **Należy uzyskać natychmiastową pomoc lekarską.**

##### **Zaburzenia wątroby**

Lek Revolade może wywołać zmiany, widoczne w wynikach badań krwi, które mogą być objawami uszkodzenia wątroby. Zaburzenia wątroby występują często i mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów. Problemy z wątrobą obejmujące: zwiększenie aktywności substancji (enzymów) wytwarzanych w wątrobie, utrudnienie odpływu żółci wytwarzanej w wątrobie i biorącej udział w trawieniu pokarmów (cholestaza) występują niezbyt często i mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów.

- ➔ Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy zaburzeń wątroby:
- żółknięcie skóry lub białek oczu (*żółtaczką*)
  - ciemniejsze niż zwykle zabarwienie moczu

##### **Krwawienie lub siniaczenie po przerwaniu leczenia**

Zazwyczaj w ciągu dwóch tygodni od przerywania stosowania leku Revolade liczba płytek krwi u pacjenta zmniejsza się do poziomu sprzed rozpoczęcia stosowania leku Revolade. Mała liczba płytek krwi może zwiększyć ryzyko krwawienia lub siniaczenia. Lekarz będzie kontrolował liczbę płytek krwi u pacjenta przez co najmniej 4 tygodnie po przerwaniu stosowania leku Revolade.

U niektórych pacjentów może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego po zaprzestaniu stosowania peginterferonu, rybawiryny i leku Revolade. Należy zwrócić się do lekarza, jeśli:

- pacjent oddaje czarne, smoliste stolce (może być to objawem krwawienia z przewodu pokarmowego, zmiana zabarwienia stolca jest niezbyt częstym działaniem niepożądanym i może dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)
- pacjent ma krew w stolcu
- pacjent wymiotuje krwią lub treścią przypominającą fusy kawowe

➔ **Należy poinformować lekarza**, jeśli po przerwaniu stosowania leku Revolade wystąpią u pacjenta siniaki lub krwawienie.

### **Inne działania niepożądane mogące wystąpić u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną**

#### **Częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów

- nudności
- biegunka
- zmętnienie soczewki oka (*zaćma*)
- zespół suchego oka
- bardziej nasilone niż zazwyczaj wypadanie lub przerzedzenie włosów
- wysypka
- swędzenie
- bóle mięśni, kurcze mięśni
- ból kości
- mrowienie lub drętwienie rąk i stóp
- obfite krwawienia miesięczne

#### **Częste działania niepożądane, które mogą ujawnić się w badaniach krwi:**

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (*transaminazy asparaginianowej i alaninowej*)
- zwiększenie stężenia *bilirubiny* (substancji wytwarzanej w wątrobie)
- zwiększenie ilości niektórych białek

#### **Niezbyt częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100** pacjentów

- przerwanie dopływu krwi do fragmentu serca, zawał serca
- nagłe skrócenie oddechu, szczególnie w połączeniu z ostrym bólem w klatce piersiowej i (lub) przyspieszeniem oddechu, które mogą być objawem zakrzepu w płucach
- utrata czynności fragmentu płuca spowodowana zablokowaniem tętnicy płucnej
- przyspieszone bicie serca, nieregularne bicie serca, sine zabarwienie skóry
- zaburzenia rytmu serca (*wydłużenie odstępu QT*)
- zapalenie żyły
- miejscowe obrzmienie wypełnione krwią z uszkodzonego naczynia krwionośnego (*krwiak*)
- ból gardła i dyskomfort w trakcie połykania, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie nosa i gardła
- grypa
- zapalenie płuc
- utrata apetytu
- bolesne obrzęki stawów spowodowane przez kwas moczowy (*dna moczanowa*)
- zaburzenia snu, depresja, brak zainteresowania, zmiany nastroju
- senność, zaburzenia równowagi, mowy i czynności nerwów, migrena, drżenia
- zaburzenia wzroku, w tym niewyraźne widzenie i nieostre widzenie
- ból ucha, zawroty głowy
- choroby nosa, gardła i zatok, zaburzenia oddychania w czasie snu



- zaburzenia układu trawiennego obejmujące: wymioty, wiatry, częste oddawanie stolca, bóle i tkliwość brzucha
- zatrucia pokarmowe
- rak odbytnicy
- zaburzenia w obrębie jamy ustnej, w tym suchość i ból ust, nadwrażliwość języka, krwawienie z dziąseł
- zmiany skórne obejmujące: nadmierne pocenie się, wypukłą swędzącą wysypkę, czerwone plamki, zmiany wyglądu skóry
- oparzenia słoneczne
- zaczerwienienie lub obrzęk w okolicach ran
- krwiaki wokół cewnika
- wrażenie ciała obcego
- słabość mięśni
- choroby nerek obejmujące: zapalenie nerek, nadmierne wydalenie moczu w nocy, niewydolność nerek, zakażenia układu moczowego
- obecność białych krwinek w moczu
- ogólne złe samopoczucie, wysoka temperatura ciała, uczucie gorąca, ból w klatce piersiowej
- zimne poty

**Niezbyt częste działania niepożądane, które mogą ujawnić się w badaniach krwi:**

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (*niedokrwistość*), białych krwinek i płytek krwi
- zwiększenie liczby krwinek czerwonych
- zmiany w rozmazie krwi
- zmiany stężenia kwasu moczowego, wapnia i potasu

**Inne działania niepożądane mogące wystąpić u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (przyjmujących lek Revolade z peginterferonem i rybawiryną)**

**Bardzo częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 10** pacjentów

- ból głowy
- utrata apetytu
- trudności z zasypianiem (*bezsenność*)
- kaszel
- mdłości (*nudności*), biegunka
- ból mięśni, swędzenie, utrata energii, wysoka temperatura ciała, nadmierna utrata włosów, uczucie osłabienia, choroba przypominająca grypę, obrzęk rąk lub stóp, dreszcze

**Bardzo częste działania niepożądane, które mogą ujawnić się w badaniach krwi:**

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (*niedokrwistość*)

**Częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów

- zakażenia układu moczowego
- zapalenie przewodów nosowych, gardła, jamy ustnej, objawy grypopodobne, suchość w jamie ustnej, ból lub zapalenie jamy ustnej, ból zęba
- utrata masy ciała
- zaburzenia snu, nadmierna senność, dezorientacja, depresja, lęk, pobudzenie
- zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i pamięci
- mrowienia lub drętwienia rąk lub stóp
- zapalenie mózgu
- zaburzenia wzroku, w tym: zmętnienie soczewki oka (*zaćma*), zespół suchego oka, niewielkie żółte złogi na siatkówce oka, zażółcenie białek oczu
- krwawienie z naczyń krwionośnych siatkówki (błona umiejscowiona z tyłu oka) lub w jej pobliżu

- uczucie wirowania, przyspieszone lub nieregularne bicie serca (*kolatanie*), skrócenie oddechu
- kaszel z odrzutowaniem
- zaburzenia układu trawiennego obejmujące: wymioty, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, wzdęcie brzucha, zaburzenia smaku, zapalenie żołądka, hemoroidy, obrzęk naczyń krwionośnych i krwawienie z przełyku, podrażnienie jelit
- zaburzenia czynności wątroby, w tym zakrzep, zażółcenie białek oczu lub skóry (*żółtaczka*), guz wątroby (*patrz wyżej, „Zaburzenia wątroby”*)
- zmiany skórne, w tym: wysypka, suchość skóry, wyprysk, zaczerwienienie skóry, swędzenie, nadmierna potliwość, narośle na skórze
- ból stawów, ból pleców, ból kości, ból rąk lub stóp, kurcze mięśni
- drażliwość, ogólne złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej i uczucie dyskomfortu
- odczyny w miejscu wstrzyknięcia
- zaburzenia rytmu serca (*wydłużenie odstępu QT*)

#### **Częste działania niepożądane, które mogą ujawnić się w badaniach krwi**

- zwiększenie stężenia cukru (glukozy) we krwi
- zmniejszenie liczby białych krwinek
- zmniejszenie ilości białek we krwi
- rozpad krwinek czerwonych (*niedokrwistość hemolityczna*)
- zwiększenie stężenia bilirubiny (substancji wytwarzanej w wątrobie)
- zmiany enzymów kontrolujących krzepnięcie krwi

#### **Niezbyt częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100** pacjentów

- ból w czasie oddawania moczu

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Revolade**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Revolade po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek Revolade**

#### **25 mg tabletki powlekane**

Substancją czynną leku Revolade jest eltrombopag. Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 25 mg eltrombopagu.

Pozostałe składniki leku to hypromeloza, makrogol 400, magnezu stearynian, mannitol (E421), celuloza mikrokrystaliczna, polisorbat 80, powidon (K30), karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), tytanu dwutlenek (E171).

### **50 mg tabletki powlekane**

Substancją czynną leku Revolade jest eltrombopag. Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 50 mg eltrombopagu.

Pozostałe składniki leku to hypromeloza, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), makrogol 400, magnezu stearynian, mannitol (E421), celuloza mikrokrystaliczna, powidon (K30), karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), tytanu dwutlenek (E171).

### **75 mg tabletki powlekane**

Substancją czynną leku Revolade jest eltrombopag. Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 75 mg eltrombopagu.

Pozostałe składniki leku to hypromeloza, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172), makrogol 400, magnezu stearynian, mannitol (E421), celuloza mikrokrystaliczna, powidon (K30), karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), tytanu dwutlenek (E171).

### **Jak wygląda lek Revolade i co zawiera opakowanie**

Revolade 25 mg tabletki powlekane: okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki z wytłoczonym napisem „GS NX3” i „25” po jednej stronie.

Revolade 50 mg tabletki powlekane: okrągłe, obustronnie wypukłe, brązowe tabletki z wytłoczonym napisem „GS UFU” i „50” po jednej stronie.

Revolade 75 mg tabletki powlekane: okrągłe, obustronnie wypukłe, różowe tabletki z wytłoczonym napisem „GS FFS” i „75” po jednej stronie.

Tabletki dostarczane są w aluminiowych blistrach zapakowanych w tekturowe pudełko zawierające 14 lub 28 tabletek powlekanych, albo w opakowania zbiorcze zawierające 84 tabletki powlekane (3 opakowania po 28).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Currabinny  
Carrigaline  
County Cork  
Irlandia

#### **Wytwórca**

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)  
Priory Street, Ware  
Hertfordshire, SG12 0DJ  
Wielka Brytania

lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
[info.lt@gsk.com](mailto:info.lt@gsk.com)

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
[cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com)

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
[dk.info@gsk.com](mailto:dk.info@gsk.com)

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
[produkt.info@gsk.com](mailto:produkt.info@gsk.com)

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100  
[nlinfo@gsk.com](mailto:nlinfo@gsk.com)

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OU  
Tel: + 372 6676 900  
[estonia@gsk.com](mailto:estonia@gsk.com)

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
[firmapost@gsk.no](mailto:firmapost@gsk.no)

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
[at.info@gsk.com](mailto:at.info@gsk.com)

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
[es-ci@gsk.com](mailto:es-ci@gsk.com)

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44  
[diam@gsk.com](mailto:diam@gsk.com)

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos  
Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
[FI.PT@gsk.com](mailto:FI.PT@gsk.com)

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051999

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
[medical.x.si@gsk.com](mailto:medical.x.si@gsk.com)

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Tel: + 354 530 3700

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 397000

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
[recepacia.sk@gsk.com](mailto:recepacia.sk@gsk.com)

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
[Finland.tuoteinfo@gsk.com](mailto:Finland.tuoteinfo@gsk.com)

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
[info.produkt@gsk.com](mailto:info.produkt@gsk.com)

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)800 221441  
[customercontactuk@gsk.com](mailto:customercontactuk@gsk.com)

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu/>.