

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eltrombopag Krka 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Eltrombopag Krka 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Eltrombopag Krka 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Eltrombopag Krka 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

Eltrombopag Krka 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

Eltrombopag Krka 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Eltrombopag Krka 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti (läpimitta noin 7 mm), jossa toisella puolella merkintä ”25”.

Eltrombopag Krka 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ruskea, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti (läpimitta noin 10 mm), jossa toisella puolella merkintä ”50”.

Eltrombopag Krka 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti (läpimitta noin 11 mm), jossa toisella puolella merkintä ”75”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eltrombopag Krka on tarkoitettu primaarisen immunologisen trombosytopenian (ITP) hoitoon aikuispotilaille, kun diagnoosista on kulunut vähintään 6 kuukautta ja muut hoidot (esim. kortikosteroidit, immunoglobuliinit) eivät tehoa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Eltrombopag Krka on tarkoitettu primaarisen immunologisen trombosytopenian (ITP) hoitoon vähintään 1-vuotiaille pediatriisille potilaille, kun diagnoosista on kulunut vähintään 6 kuukautta ja muut hoidot (esim. kortikosteroidit, immunoglobuliinit) eivät tehoa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Eltrombopag Krka on tarkoitettu trombosytopenian hoitoon aikuispotilaille, joilla on krooninen hepatiitti C -virusinfektio (HCV-infektio), kun trombosytopenian aste on pääasiainen tekijä, joka estää optimaalisen interferonipohjaisen hoidon aloittamisen tai rajoittaa hoidon ylläpitoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Eltrombopagihoidon aloittaminen on aloitettava ja toteutettava verisairauksien tai kroonisen C-hepatiitin ja sen komplikaatioiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Tarvittava eltrombopagiannostus on määritettävä yksilöllisesti potilaan trombosyyttiarvojen perusteella. Eltrombopagihoidon tavoitteena ei tule olla trombosyyttiarvon normalisoiminen.

Eltrombopagia on saatavana jauheena oraalisuspensiota varten muilla tuotenimillä. Jauhe oraalisuspensiota varten voi tuottaa suuremman eltrombopagialtistuksen kuin tablettimuotoinen valmiste (ks. kohta 5.2). Kun tablettimuotoisesta valmisteesta siirrytään jauheeseen oraalisuspensiota varten tai päinvastoin, trombosyyttiarvoja on seurattava viikoittain 2 viikon ajan.

Immunologinen (primaarinen) trombosytopenia

On käytettävä pienintä eltrombopagiannosta, jolla trombosyyttiarvo $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ voidaan saavuttaa ja pitää se tällä tasolla. Annosta säädetään trombosyyttivasteen perusteella. Eltrombopagia ei saa käyttää trombosyyttiarvojen normalisoimiseen. Kliinisissä tutkimuksissa trombosyyttiarvot nousivat yleensä 1–2 viikossa eltrombopagihoidon aloittamisen jälkeen ja laskivat 1–2 viikossa hoidon lopettamisen jälkeen.

Aikuiset ja 6–17-vuotiaat pediatriiset potilaat

Eltrombopagin suositeltu aloitusannos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Syntyperältään itä- tai kaakkoisaasialaisia potilaita hoidettaessa eltrombopagihoidon tulisi aloittaa pienemmällä 25 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

1–5-vuotiaat pediatriiset potilaat

Eltrombopagin suositeltu aloitusannos on 25 mg kerran vuorokaudessa.

Hoidon seuranta ja annoksen muuttaminen

Hoidon aloittamisen jälkeen eltrombopagiannosta on tarvittaessa säädettävä, jotta trombosyyttiarvo pysyy tasolla $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ verenvuotoriskin pienentämiseksi. Annostusta 75 mg/vrk ei saa ylittää.

Kliinisiä hematologisia parametreja ja maksa-arvoja on seurattava säännöllisesti koko eltrombopagihoidon ajan, ja eltrombopagin annosta on muutettava trombosyyttiarvojen perusteella taulukon 1 mukaisesti. Täydellinen verenkuvasta, johon kuuluvat myös trombosyyttiarvo ja perifeerisen veren sivelyvalmiste, määritetään eltrombopagihoidon aikana viikoittain, kunnes trombosyyttiarvo pysyy vakaana ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vähintään 4 viikon ajan). Tämän jälkeen täydellinen verenkuvasta, trombosyyttiarvo ja perifeerisen veren sivelyvalmiste tutkitaan kuukauden välein.

Taulukko 1 ITP-potilaiden eltrombopagiannoksen säätäminen

Trombosyytti-arvo	Annoksen säätäminen tai muu toimenpide
< 50 000/μl, kun hoito on kestänyt vähintään 2 viikkoa	Vuorokausiannosta suurennetaan 25 mg, enintään annokseen 75 mg/vrk*.
≥ 50 000/μl – ≤ 150 000/μl	Käytetään eltrombopagin ja/tai muun samanaikaisen ITP-lääkkeen pienintä annosta, joka pitää trombosyytti-arvon verenvuotoja estävällä tai vähentävällä tasolla.
> 150 000/μl – ≤ 250 000/μl	Vuorokausiannosta pienennetään 25 mg. Odotetaan 2 viikkoa, jotta tämän ja mahdollisten myöhempien annosmuutosten vaikutuksia voidaan arvioida*.
> 250 000/μl	Eltrombopagihoido lopetetaan. Tihennetään trombosyytti-arvojen seuranta kahteen kertaan viikossa. Kun trombosyytti-arvo on laskenut tasolle ≤ 100 000/μl, hoito aloitetaan uudelleen 25 mg pienemmällä vuorokausiannoksella.

* Jos potilas ottaa 25 mg eltrombopagia joka toinen päivä, annosta suurennetaan 25 mg:aan kerran vuorokaudessa.

♦ Jos potilas ottaa 25 mg eltrombopagia kerran vuorokaudessa, on harkittava 12,5 mg annosta kerran vuorokaudessa tai vaihtoehtoisesti 25 mg annosta joka toinen päivä.

Eltrombopagia voidaan käyttää muiden ITP-lääkkeiden rinnalla. Muiden samanaikaisesti käytettävien ITP-lääkkeiden annostusta on muutettava, jos se on lääketieteellisesti perusteltua, jotta trombosyytti-arvot eivät nousisi liikaa eltrombopagihoidon aikana.

Kaikkien annosmuutosten jälkeen on odotettava vähintään 2 viikkoa, jotta vaikutus potilaan trombosyyttivasteeseen tulee esiin, ennen kuin uutta annosmuutosta harkitaan.

Yleensä eltrombopagiannosta muutetaan, joko suurennetaan tai pienennetään, 25 mg kerran vuorokaudessa.

Hoidon lopettaminen

Kun eltrombopagihoido on jatkettu 4 viikkoa annostuksella 75 mg kerran vuorokaudessa, hoito lopetetaan, ellei trombosyyttimäärä nouse tasolle, joka riittää estämään kliinisesti merkittävät verenvuodot.

Potilaiden tila arvioidaan kliinisesti säännöllisin välein, ja hoitava lääkäri päättää kunkin potilaan hoidon jatkamisesta yksilöllisesti. Potilailla, joiden pernaa ei ole poistettu, arviointi tulee tehdä suhteessa pernan poistoleikkaukseen. Trombosytopenia saattaa uusiutua hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Krooniseen C-hepatiittiin liittyvä trombosytopenia

Kun eltrombopagia annetaan yhdessä antiviraalisten lääkevalmisteiden kanssa, on perehdyttävä kyseisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden täydellisiin valmisteyhteenvetoihin, jotka pitävät sisällään relevantin ja kattavan turvallisuustiedon tai vasta-aiheet.

Kliinisissä tutkimuksissa trombosyytti-arvot alkoivat yleensä nousta viikon kuluessa eltrombopagihoidon aloittamisesta. Eltrombopagihoidolla on pyrittävä saavuttamaan pienin trombosyyttitaso, joka mahdollistaa antiviraalisen lääkityksen aloittamisen, hoitosuosituksia noudattaen. Antiviraalisen hoidon aikana tavoitteena tulee olla trombosyytti-arvon pitäminen tasolla, jolla vältetään verenvuotokomplikaatiot, yleensä noin 50 000–75 000/μl. Trombosyyttitason nousu > 75 000/μl on vältettävä. On käytettävä pienintä eltrombopagiannosta, jolla nämä tavoitteet saavutetaan. Annosta säädetään trombosyyttivasteen perusteella.

Aloituserannos

Eltrombopagihoito tulee aloittaa annoksella 25 mg kerran vuorokaudessa. Annostusta ei tarvitse muuttaa syntyperältään itä-/kaakkoisaasialaisille C-hepatiittipotilaille eikä potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Hoidon seuranta ja annoksen muuttaminen

Eltrombopagiannosta muutetaan tarvittaessa 25 mg kerrallaan joka toinen viikko, kunnes trombosyyttiarvo saavuttaa tavoitetason, joka mahdollistaa antiviraalisen hoidon aloittamisen. Trombosyyttiarvoja seurataan viikoittain ennen antiviraalisen hoidon aloittamista. Antiviraalista lääkitystä aloitettaessa trombosyyttiarvo saattaa laskea, joten eltrombopagiannosta ei kannata heti muuttaa (ks. taulukko 2).

Antiviraalisen lääkityksen aikana eltrombopagiannosta tulee säätää tarpeen mukaan, jotta vältetään peginterferoniannoksen pienentäminen mahdollisen verenvuotovaaraa lisäävän trombosyyttiarvon laskun vuoksi (ks. taulukko 2). Trombosyyttiarvoja tulee seurata viikoittain viruslääkityksen aikana, kunnes vakaa trombosyyttitaso, yleensä noin 50 000–75 000/μl, on saavutettu. Tämän jälkeen täydellinen verenkuva, trombosyyttiarvo ja perifeerisen veren sivelyvalmiste tutkitaan kuukauden välein. Vuorokausiannoksen pienentämistä 25 mg:lla on harkittava, jos trombosyyttiarvot ylittävät vaadittavan tavoitetason. Tämän jälkeen suositellaan odottamaan 2 viikkoa, jotta tämän ja mahdollisten myöhempien annosmuutosten vaikutuksia voidaan arvioida.

Eltrombopagiannosta 100 mg/vrk ei saa ylittää.

Taulukko 2 C-hepatiittipotilaiden eltrombopagiannoksen säätäminen viruslääkityksen aikana

Trombosyyttiarvo	Annoksen säätäminen tai muu toimenpide
< 50 000/μl, kun hoito on kestänyt vähintään 2 viikkoa	Vuorokausiannosta suurennetaan 25 mg kerrallaan, enintään annokseen 100 mg/vrk.
≥ 50 000/μl – ≤ 100 000/μl	Tarvittaessa käytetään pienintä eltrombopagiannosta, jolla voidaan välttää peginterferoniannoksen pienentäminen.
> 100 000/μl – ≤ 150 000/μl	Vuorokausiannosta pienennetään 25 mg. Odotetaan 2 viikkoa, jotta tämän ja mahdollisten myöhempien annosmuutosten vaikutuksia voidaan arvioida*.
> 150 000/μl	Eltrombopagihoito lopetetaan. Tihennetään trombosyyttiarvojen seurantaa kahteen kertaan viikossa. Kun trombosyyttiarvo on laskenut tasolle ≤ 100 000/μl, hoito aloitetaan uudelleen 25 mg pienemmällä vuorokausiannoksella*.

* Jos potilaan eltrombopagiannostus on ollut 25 mg/vrk, on harkittava hoidon uudelleen aloittamista annostuksella 25 mg joka toinen päivä.

♦ Antiviraalista lääkitystä aloitettaessa trombosyyttiarvo saattaa laskea, joten eltrombopagiannosta ei kannata heti pienentää.

Hoidon lopettaminen

Ellei 2 viikon hoito 100 mg:n eltrombopagiannoksilla ole nostanut trombosyyttiarvoa tasolle, joka mahdollistaa antiviraalisen lääkityksen aloittamisen, eltrombopagihoito on lopetettava.

Eltrombopagihoito on lopetettava, kun antiviraalinen lääkitys lopetetaan, paitsi jos hoidon jatkaminen on muusta syystä perusteltua. Myös liian voimakas trombosyyttivaste tai merkittävät poikkeavuudet maksan toimintakokeissa vaativat eltrombopagihoidon lopettamista.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annostuksen muuttamista. Eltrombopagin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ja potilaiden tilaa on

seurattava tarkoin, esimerkiksi seerumin kreatiniinimääritysten ja/tai virtsa-analyysien avulla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Eltrombopagihoidoa ei pidä antaa ITP-potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistearvo ≥ 5), paitsi jos hoidon odotettu hyöty on suurempi kuin todettu porttilaskimotromboosin riski (ks. kohta 4.4).

Jos eltrombopagihoido katsotaan välttämättömäksi maksan vajaatoimintaa sairastaville ITP-potilaille, aloitusannoksen on oltava 25 mg kerran vuorokaudessa. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on pidettävä kolmen viikon väli ennen kuin annosta nostetaan eltrombopagiannoksen aloittamisen jälkeen.

Annosta ei tarvitse säätää trombosytopeniapotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistearvo ≤ 6). Jos potilaalla on krooninen C-hepatiitti ja maksan vajaatoiminta, eltrombopagihoido aloitetaan annostuksella 25 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa on pidettävä kahden viikon väli hoidon aloittamisen jälkeen ennen kuin eltrombopagiannosta nostetaan.

Haittatapahtumien, myös maksan dekompensoitumien ja tromboembolisten tapahtumien, riski on suurentunut trombosytopenisilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt krooninen maksasairaus, ja jotka saavat eltrombopagihoidoa ennen invasiivisia toimenpiteitä tai hepatiitti C-potilailla, jotka saavat antiviraalista hoitoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Iäkkäät potilaat

Eltrombopagin käytöstä yli 65-vuotiaiden ITP-potilaiden hoidossa on rajallisesti tutkimustietoa, ja yli 85-vuotiaiden ITP-potilaiden hoidosta ei ole kliinisiä kokemuksia. Kliinisissä tutkimuksissa eltrombopagin turvallisuudessa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja 65 vuotta täyttäneiden potilaiden ja nuorempien potilaiden välillä. Muiden raportoitujen kliinisten kokemusten perusteella iäkkäiden ja nuorempien potilaiden hoitovasteessa ei ole huomattu eroa, mutta joidenkin iäkkäiden potilaiden suurempaa herkkyyttä ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.2).

Eltrombopagin käytöstä yli 75-vuotiaiden C-hepatiittia sairastavien potilaiden hoidossa on rajallisesti tutkimustietoa. Näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Itä-/kaakkoisaasialaiset potilaat

Syntyperältään itä-/kaakkoisaasialaisilla aikuisilla ja pediatriisilla potilailla, mukaan lukien potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, eltrombopagihoidon aloitusannos on 25 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Potilaiden trombosyyttiarvoa on seurattava jatkuvasti, ja tavanomaisia annoksen muuttamista koskevia ohjeita on noudatettava.

Pediatriiset potilaat

Eltrombopag Krka -valmistetta ei suositella alle 1-vuotiaille lapsille, joilla on ITP, sillä turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi tietoa. Eltrombopagin turvallisuutta ja tehoa krooniseen HCV-infektioon liittyvää trombosytopeniaa sairastavien lasten ja nuorten (< 18 vuotta) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on otettava vähintään kaksi tuntia ennen antasideja, maitotuotteita (tai muita kalsiumia sisältäviä ruoka-aineita) tai kivennäisainevalmisteita, jotka sisältävät moniarvoisia kationeja (esim. rautaa, kalsiumia, magnesiumia, alumiinia, seleeniä ja sinkkiä), tai vähintään neljä tuntia näiden jälkeen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys eltrombopagille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutusten, myös mahdollisesti kuolemaan johtavien maksan dekompensoitumisen ja tromboembolisten tapahtumien, riski on suurentunut trombosytopeenillä C-hepatiittipotilailla, joilla on pitkälle edennyt krooninen maksasairaus (matala albumiiniarvo ($\leq 3,5$ g/dl) tai *Model for End Stage Liver Disease* -pistearvo (MELD) ≥ 10), kun he saavat eltrombopagia yhdessä interferonipohjaisen hoidon kanssa. Lisäksi hoidon hyödyt, joiden mittarina oli pitkäkestoisen virologisen vasteen (*sustained virological response*, SVR) saavuttaneiden potilaiden osuus lumeryhmään verrattuna, olivat vaatimattomat näillä potilailla (varsinkin niillä, joiden albumiiniarvo oli lähtötilanteessa $\leq 3,5$ g/dl) koko ryhmään verrattuna. Vain pitkälle edenneen C-hepatiitin hoitoon perehtyneet lääkärit voivat aloittaa eltrombopagihoidon näille potilaille ja vain, jos trombosytopeniaan tai antiviraalisesta hoidosta luopumiseen liittyvät riskit vaativat toimenpiteitä. Jos hoito katsotaan kliinisesti aiheelliseksi, näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkoin.

Yhteiskäyttö suoraan virukseen vaikuttavien antiviraalisten lääkkeiden kanssa

Turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu yhteiskäytössä kroonisen C-hepatiitti-infektion hoitoon hyväksytyjen suoraan virukseen vaikuttavien antiviraalisten lääkkeiden kanssa.

Maksatoksisuusriski

Eltrombopagi voi aiheuttaa maksan toimintahäiriötä sekä vakavaa maksatoksisuutta, joka saattaa olla henkeä uhkaavaa (ks. kohta 4.8).

Seerumin alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT), aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) ja bilirubiiniarvo määritetään ennen eltrombopagihoidon aloittamista ja sen jälkeen 2 viikon välein annoksenmääritysvaiheen aikana ja kuukauden välein, kun vakaa annos on saavutettu. Eltrombopagi estää UGT1A1:n ja OATP1B1:n toimintaa, mikä voi johtaa epäsuoraan hyperbilirubinemiaan. Jos bilirubiiniarvo on koholla, on tehtävä fraktiointi. Poikkeavat seerumin maksa-arvot tarkistetaan vielä 3–5 vuorokauden kuluttua. Jos poikkeavat arvot toistuvat, seerumin maksa-arvoja on seurattava, kunnes ne normalisoituvat, tasaantuvat tai palautuvat lähtötasolle. Eltrombopagihoidon keskeytettävä, jos ALAT-arvot kohoavat (≥ 3 kertaa yli normaalialueen ylärajan [*upper limit of normal*, ULN], jos potilaan maksan toiminta on normaalia, tai ≥ 3 x lähtöarvo tai > 5 x ULN, kumpi tahansa on pienempi, jos potilaan aminotransferaasiarvot olivat koholla ennen hoidon aloittamista) ja:

- muutos on etenevä, tai
- arvot pysyvät koholla ≥ 4 viikkoa, tai
- muutokseen liittyy kohonnut konjugoituneen bilirubiinin arvo, tai
- muutokseen liittyy kliinisiä maksavaurion oireita tai viitteitä maksan vajaatoiminnasta.

Eltrombopagin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksasairaus. ITP-potilaita ja vaikeaa aplastista anemiaa sairastavia potilaita hoidettaessa on käytettävä eltrombopagin pienempää aloitusannosta. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, jos maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

Maksan dekompensoituminen (yhteiskäyttö interferonin kanssa)

Maksan dekompensoituminen kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla: Potilaita on tarkkailtava, jos lähtötilanteen albumiiniarvo on matala ($\leq 3,5$ g/dl) tai MELD-pistearvo on ≥ 10 .

Kroonista C-hepatiittia sairastaville maksakirroosipotilaille saattaa kehittyä maksan dekompensoituminen alfainterferonihoidon aikana. C-hepatiittia sairastavien trombosytopeniapotilaiden kahdessa

kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa maksan dekompensoitua (askites, maksaenkefalopatia, laskimolaajentumien verenvuoto, spontaani bakteeriperitoniitti) esiintyi useammin eltrombopagia saaneissa hoitohaarassa (11 %) kuin lumevalmistetta saaneissa haarassa (6 %). Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa matala albumiiniarvo ($\leq 3,5$ g/dl) tai MELD-pistearvo ≥ 10 , oli 3 kertaa suurempi maksan dekompensoinnin riski ja suurentunut kuolemaan johtavan haittatapahtuman riski kuin potilailla, joilla oli lievempi maksasairaus. Lisäksi hoidon hyödyt, joiden mittarina oli pitkäkestoisen virologisen vasteen (sustained virological response, SVR) saavuttaneiden potilaiden osuus lumeryhmään verrattuna, olivat vaatimattomat näillä potilailla (varsinkin niillä, joiden albumiiniarvo oli lähtötilanteessa $\leq 3,5$ g/dl) koko ryhmään verrattuna. Eltrombopagia pitäisi antaa näille potilaille vasta, kun hoidon odotettavissa olevia hyötyjä on punnittu huolellisesti riskejä vastaan. Tällaisten potilaiden tilaa on seurattava tarkoin maksan dekompensoinnin löydösten ja oireiden havaitsemiseksi. Hoidon lopettamisen kriteerit on tarkistettava käytettävän interferonin valmisteyhteenvedosta. Eltrombopagihoidon lopettaminen, jos antiviraalinen lääkitys lopetetaan maksan dekompensoinnin vuoksi.

Tromboottiset/tromboemboliset komplikaatiot

Kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa oli mukana interferonipohjaista hoitoa saavia C-hepatiittia sairastavia trombosytopeniapotilaita ($n = 1\,439$), tromboembolisia tapahtumia todettiin eltrombopagihoidon saaneista 955 potilaasta 38:lla (4 %) ja lumevalmistetta saaneista 484 potilaasta kuudella (1 %). Raportoituja tromboottisia/tromboembolisia komplikaatioita kuului sekä laskimo- että valtimoperäisiä tapahtumia. Suurin osa tromboembolisista tapahtumista ei ollut vakavia, ja ne olivat korjaantuneet tutkimuksen päättyessä. Porttilaskimotromboosi oli yleisin tromboembolinen tapahtuma molemmissa ryhmissä (eltrombopagiryhmässä 2 %:lla ja lumeryhmässä < 1 %:lla potilaista). Hoidon alkamisen ja tromboembolisen tapahtuman välillä ei havaittu spesifistä ajallista yhteyttä. Potilailla, joilla oli matala albumiiniarvo ($\leq 3,5$ g/dl) tai MELD-pistearvo ≥ 10 , oli 2-kertainen tromboembolisten tapahtumien riski verrattuna potilaisiin, joiden albumiiniarvot olivat korkeammat. 60-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla tromboembolisten tapahtumien riski oli kaksinkertainen nuorempiin potilaisiin verrattuna. Eltrombopagia pitäisi antaa näille potilaille vain, jos hoidon odotettavissa olevia hyötyjä on punnittu huolellisesti riskejä vastaan. Mahdollisia tromboembolisten tapahtumien merkkejä ja oireita on seurattava tarkoin.

Tromboembolisten tapahtumien riskin on todettu lisääntyneen, kun potilaat, joilla on krooninen maksasairaus, ovat saaneet eltrombopagia 75 mg kerran vuorokaudessa 2 viikon ajan ennen invasiivisia toimenpiteitä. Kuudella 143:sta (4 %) eltrombopagia saaneesta aikuispotilaasta, joilla oli krooninen maksan vajaatoiminta, todettiin tromboembolisia tapahtumia (kaikki tapahtumat olivat porttilaskimojärjestelmässä). Kahdella 145:stä (1 %) potilaasta lumeryhmässä todettiin tromboembolisia tapahtumia (yhellä porttilaskimojärjestelmässä ja toisella sydäninfarkti). Viidellä kuudesta eltrombopagilla hoidetusta potilaasta todettiin tromboottisia komplikaatioita trombosyyttiärvon ollessa $> 200\,000/\mu\text{l}$ 30 päivän kuluessa viimeisestä eltrombopagiannoksesta. Kroonista maksasairautta sairastavan potilaan trombosytopenian hoito ennen invasiivisia toimenpiteitä ei kuulu eltrombopagin käyttöaiheisiin.

ITP-potilaiden kliinisissä eltrombopagitutkimuksissa on esiintynyt tromboembolisia tapahtumia myös silloin, kun trombosyyttiärvon on ollut alhainen tai normaali. Eltrombopagihoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on tunnettuja tromboembolismien riskitekijöitä, joita voivat olla muun muassa perinnölliset (esim. tekijä V:n Leiden-mutaatio) tai hankinnaiset riskitekijät (esim. ATIII:n puute, fosfolipidivasta-ainereaktio), korkea ikä, pitkään jatkunut immobilisaatio, pahanlaatuiset sairaudet, ehkäisyvalmisteiden ja hormonikorvaushoidon käyttö, leikkaus/vamma, lihavuus ja tupakointi. Trombosyyttiärhoja on seurattava tarkoin, ja annoksen pienentämistä tai eltrombopagihoidon lopettamista on harkittava, jos trombosyyttiärvon nousee tavoitetason yläpuolelle (ks. kohta 4.2). Riski-hyötysuhdetta on punnittava, jos potilaalla on mikä tahansa tromboembolisten tapahtumien riski.

Hoitoresistentin vaikean aplastisen anemian hoitoa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa ei todettu yhtäkään tromboembolista tapahtumaa. Näiden tapahtumien riskiä ei kuitenkaan voida sulkea pois tässä potilaspopulaatiossa, sillä altistuneiden potilaiden määrä on pieni. Suurin hyväksytyt annos on

tarkoitettu käytettäväksi vaikean aplastisen anemian hoitoon (150 mg/vrk). Tästä syystä ja reaktion luonteen vuoksi tromboembolisia tapahtumia voi olla odotettavissa tässä potilaspopulaatiossa.

Eltrombopagihoidoa ei pidä antaa ITP-potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistearvo ≥ 5) paitsi, jos hoidon odotettu hyöty on suurempi kuin todettu porttilaskimotromboosin riski. Jos hoito katsotaan aiheelliseksi, eltrombopagin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Verenvuoto eltrombopagihoidon lopettamisen jälkeen

ITP-potilaiden trombosytopenia ilmaantuu todennäköisesti uudelleen eltrombopagihoidon lopettamisen jälkeen. Kun eltrombopagihoido on lopetettu, useimpien potilaiden trombosyytti-arvo palautuu lähtötasolle 2 viikon kuluessa, mikä lisää verenvuodon vaaraa ja voi joissakin tapauksissa johtaa verenvuotoihin. Vaara suurenee, jos eltrombopagihoido keskeytetään antikoagulanttihoitoon tai trombosyyttien toimintaa estävän lääkityksen aikana. Jos eltrombopagihoido lopetetaan, ITP:n hoito tulisi aloittaa uudelleen voimassa olevien hoitosuosituksen mukaisesti. Muuhun lääketieteelliseen hoitoon voi kuulua antikoagulanttihoito ja/tai trombosyyttien toimintaa estävän lääkityksen lopettaminen, antikoagulaation kumoaminen tai trombosyyttituki. Trombosyytti-arvoja on seurattava viikoittain 4 viikon ajan eltrombopagihoidon lopettamisen jälkeen.

C-hepatiitin kliinisissä tutkimuksissa ruoansulatuskanavan verenvuotojen, myös vakavien ja kuolemaan johtaneiden tapausten, ilmaantuvuus oli suurempi peginterferoni-, ribaviiriini- ja eltrombopagihoidon lopettamisen jälkeen. Mahdollisia ruoansulatuskanavan verenvuodon löydöksiä ja oireita on seurattava tarkoin hoidon lopettamisen jälkeen.

Lisääntynyt luuytimen retikuliini ja luuytimen fibroosin riski

Eltrombopagi voi lisätä retikuliinisäikeiden kehittymisen tai lisääntymisen riskiä luuytimessä. Tämän löydöksen merkitystä ei ole toistaiseksi vahvistettu eltrombopagin eikä muidenkaan trombopoieettien (TPO-R) agonistien käytön kannalta.

Perifeerisen veren sivelyvalmiste on tutkittava tarkoin ennen eltrombopagihoidon aloittamista solujen morfologisten poikkeavuuksien selvittämiseksi lähtötilanteessa. Kun vakaa eltrombopagiannos on määritetty, täydellinen verenkuvaa ja siihen sisältyvä valkosolujen erittelylaskenta tarkistetaan kuukausittain. Jos epäkypsä tai dysplastisia soluja esiintyy, perifeerisen veren sivelyvalmiste tutkitaan uusien tai vaikeampien morfologisten muutosten (esim. pisanamuotoisten ja tumallisten punasolujen, epäkypsien valkosolujen) tai sytopenioiden havaitsemiseksi. Jos potilaalle kehittyy uusia tai vaikeampia morfologisia muutoksia tai sytopenioita, eltrombopagihoido on lopetettava ja harkittava luuydinbiopsiaa, jonka yhteydessä tehdään myös värjäys fibroosin havaitsemiseksi.

Olemassa olevan myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) eteneminen

On teoriassa mahdollista, että TPO-R-agonistit voivat edistää olemassa olevien hematologisten maligniteettien kuten MDS:n etenemistä. TPO-R-agonistit ovat kasvutekijöitä, jotka aktivoivat trombopoieettisen progenitorisolun kasvua ja erilaistumista ja trombosyyttien muodostumista. TPO-R ilmentyy pääasiassa myelooisen linjan solujen pinnalla.

TPO-R-agonistilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli MDS, havaittiin ohimeneviä blastisolutasen nousuja ja raportoitiin tapauksia MDS:n etenemisestä akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (AML).

ITP:tä tai vaikeaa aplastista anemiaa koskeva diagnoosi on vahvistettava aikuisilla ja iäkkäillä potilailla sulkemalla pois muut trombosytopeniaa aiheuttavat kliiniset tilat, erityisesti MDS-diagnoosi on poissuljettava. Luuydinaspiraatiota ja -biopsiaa on harkittava sairauden ja hoidon aikana erityisesti, jos potilas on yli 60-vuotias tai jos hänellä on systeemisiä oireita tai poikkeavia löydöksiä, kuten perifeeristen blastisolujen lisääntymistä.

Eltrombopagin tehoa ja turvallisuutta ei ole vahvistettu MDS:n aiheuttaman trombosytopenian hoidossa. Eltrombopag Krka -valmistetta ei saa käyttää kliinisten tutkimusten ulkopuolella MDS:n aiheuttaman trombosytopenian hoitoon.

Sytogeneettiset poikkeavuudet ja eteneminen myelodysplastiseksi oireyhtymäksi (MDS)/akuutiksi myeloiseksi leukemiaksi potilailla, joilla on vaikea aplastinen anemia

Sytogeneettisiä poikkeavuuksia tiedetään esiintyvän potilailla, joilla on vaikea aplastinen anemia. Ei tiedetä, lisääkö eltrombopagi sytogeneettisten poikkeavuuksien riskiä vaikean aplastisen anemian yhteydessä. Hoitoresistenttiä, vaikeaa aplastista anemiaa koskevassa kliinisessä vaiheen II eltrombopagitutkimuksessa, jossa aloitusannos oli 50 mg/vrk (annosta suurennettiin 2 viikon välein enintään tasolle 150 mg/vrk) (ELT112523), uusia sytogeneettisiä poikkeavuuksia ilmaantui 17,1 %:lla aikuispotilaista (7/41 [joista 4:llä oli muutoksia kromosomissa 7]). Mediaaniaika sytogeneettisen poikkeavuuden kehittymiseen oli tutkimuksessa 2,9 kuukautta.

Hoitoresistenttiä vaikeaa aplastista anemiaa koskeneessa vaiheen II kliinisessä tutkimuksessa, jossa eltrombopagiannos oli 150 mg/vrk (annosta muutettiin etnisen taustan tai iän perusteella) (ELT116826), uusia sytogeneettisiä poikkeavuuksia todettiin 22,6 %:lla aikuispotilaista (7/31 [joista 3 potilaalla oli muutoksia kromosomissa 7]). Kaikki 7 potilasta olivat lähtötilanteessa sytogeneettisesti normaaleja. Kuudella potilaalla todettiin sytogeneettinen poikkeavuus 3 kuukauden eltrombopagihoidon jälkeen ja yhdellä potilaalla 6 hoitokuukauden jälkeen.

Vaikeaa aplastista anemiaa sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä eltrombopagitutkimuksessa 4 %:lla potilaista (5/133) todettiin myelodysplastinen oireyhtymä. Mediaaniaika toteamiseen oli 3 kuukautta eltrombopagihoidon aloittamisesta.

Jos vaikeaa aplastista anemiaa sairastavan potilaan tauti on hoitoresistentti immunosuppressiiviselle hoidolle tai potilas on saanut runsaasti aiempia immunosuppressiivisiä hoitoja, sytogeneettinen luuydinaspiraatiotutkimus on suositeltavaa ennen eltrombopagihoidon aloittamista, 3 kuukauden hoidon kohdalla ja 6 kuukautta sen jälkeen. Jos uusia sytogeneettisiä poikkeavuuksia havaitaan, on arvioitava, onko eltrombopagihoidon jatkaminen asianmukaista.

Silmämuutokset

Eltrombopagin toksikologisissa tutkimuksissa on havaittu kaihia jyrksijöillä (ks. kohta 5.3). Interferonihoitoa saavien trombosytopeenisten C-hepatiittipotilaiden kontrolloiduissa tutkimuksissa (n = 1 439) eltrombopagiryhmän potilaista 8 %:lla ja lumeryhmän potilaista 5 %:lla raportoitiin aikaisemmin todetun kaihin eteneminen tai kaihin ilmaantuminen. Verkkokalvon verenvuotoja, jotka kuuluivat useimmiten vaikeusasteluokkaan 1 tai 2, on raportoitu interferonia, ribaviriinia ja eltrombopagia saaneilla C-hepatiittipotilailla (2 %:lla potilaista eltrombopagiryhmässä ja 2 %:lla lumeryhmässä). Verenvuotoja esiintyi verkkokalvon pinnalla (preretinaalinen verenvuoto), verkkokalvon alla (subretinaalinen verenvuoto) tai verkkokalvokudoksen sisällä. Rutiiniluonteisia silmätutkimuksia suositellaan.

QT/QTc-ajan piteneminen

QTc-tutkimuksessa, jossa terveille tutkittaville annettiin eltrombopagia 150 mg/vrk, ei havaittu kliinisesti merkittävää vaikutusta sydämen repolarisaatioon. ITP-potilaiden ja C-hepatiittia sairastavien trombosytopeniapotilaiden kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu QTc-ajan pitenemistä. Tällaisen QTc-ajan pitenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Eltrombopagivasteen häviäminen

Jos hoitovaste häviää tai trombosyyttivaste ei säily suositeltua eltrombopagiannosta käytettäessä, tulisi pyrkiä selvittämään taustalla olevat syyt, myös lisääntynyt luuytimen retikuliini.

Pediatriset potilaat

Edellä mainitut ITP:hen liittyvät varoitukset ja varotoimet koskevat myös pediatria potilaita.

Vaikutus laboratoriotesteihin

Eltrombopagi on hyvin värillistä ja näin ollen se voi mahdollisesti vaikuttaa häiritsevästi joihinkin laboratoriotesteihin. Eltrombopagia käyttävillä potilailla on raportoitu seerumin värjäytymistä ja vaikutuksia kokonaisbilirubiinin ja kreatiniinin testeihin. Jos laboratoriotulokset ja kliiniset havainnot ovat epä johdonmukaisia, testin uusiminen eri metodia käyttäen voi auttaa määrittämään tulosten oikeellisuutta.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eltrombopagin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Kun eltrombopagia annettiin 75 mg kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan yhdessä OATP1B1:n ja BCRP:n substraatin rosuvastatiinin 10 mg:n kerta-annoksen kanssa 39 terveelle aikuiselle tutkittavalle, rosuvastatiinin maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) suureni 103 % (90 %:n luottamusväli: 82 %, 126 %) ja plasman $AUC_{0-\infty}$ suureni 55 % (90 %:n luottamusväli: 42 %, 69 %). Yhteisvaikutuksia voidaan odottaa esiintyvän myös muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien, kuten atorvastatiinin, fluvastatiinin, lovastatiinin, pravastatiinin ja simvastatiinin kanssa. Statiinien annostuksen pienentämistä on harkittava, jos niitä annetaan yhdessä eltrombopagin kanssa, ja potilaiden tilaa on seurattava tarkoin statiinien haittavaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta 5.2).

OATP1B1:n ja BCRP:n substraatit

Eltrombopagin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos sitä annetaan yhtäaikaan OATP1B1:n substraattien (esim. metotreksaatin) ja BCRP:n substraattien (esim. topotekaanin ja metotreksaatin) kanssa (ks. kohta 5.2).

Sytokromi P450-entsyymien substraatit

Ihmisen maksan mikrosomeissa tehdyissä tutkimuksissa eltrombopagi (enintään 100 μ M) ei estänyt CYP450-entsyymien 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ja 4A9/11 toimintaa *in vitro*, ja se esti CYP2C8- ja CYP2C9-entsyymien toimintaa, kun koetinsubstraatteina käytettiin paklitakselia ja diklofenaakkia. Tutkimuksissa, joissa eltrombopagia annettiin 24 terveelle miehelle 75 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan, eltrombopagi ei estänyt eikä indusoinut seuraavien entsyymien koetinsubstraattien metaboliaa ihmiselimistössä: 1A2 (kofeiini), 2C19 (omepratsoli), 2C9 (flurbiprofeeni) ja 3A4 (midatsolaami). Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän, kun eltrombopagia annetaan yhdessä CYP450-entsyymien substraattien kanssa (ks. kohta 5.2).

HCV-proteaaasin estäjät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun eltrombopagia annetaan yhdessä telapreviirin tai bosepreviirin kanssa. Telapreviirin pitoisuus plasmassa ei muuttunut, kun eltrombopagia annettiin 200 mg:n kerta-annoksena yhdessä telapreviirin (750 mg 8 tunnin välein) kanssa.

Kun eltrombopagia annettiin 200 mg:n kerta-annoksena yhdessä bosepreviirin (800 mg 8 tunnin välein) kanssa, bosepreviirin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvo plasmassa ei muuttunut, mutta maksimipitoisuus (C_{max})

suureni 20 % ja minimipitoisuus (C_{\min}) laski 32 %. Bosepreviirin minimipitoisuuden laskun kliinistä merkitystä ei ole varmistettu. Kliinisen seurannan ja laboratorioseurannan lisäämistä suositellaan HCV-suppression varmentamiseksi.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset eltrombopagiin

Siklosporiini

Eltrombopagialtistuksen havaittiin pienentyvän annettaessa samanaikaisesti eltrombopagihoidoa sekä 200 mg ja 600 mg siklosporiiniannoksia (BCRP:n estäjä). Kun samanaikaisesti annettiin 200 mg siklosporiinia, eltrombopagin C_{\max} -arvo pieneni 25 % ja $AUC_{0-\infty}$ -arvo pieneni 18 %. Kun samanaikaisesti annettiin 600 mg siklosporiinia, eltrombopagin C_{\max} -arvo pieneni 39 % ja $AUC_{0-\infty}$ -arvo pieneni 24 %. Eltrombopagin annosta voidaan säätää hoidon aikana perustuen potilaan trombosyytti-arvoihin (ks. kohta 4.2). Trombosyytti-arvoa tulee seurata vähintään kerran viikossa 2-3 viikon ajan, jos eltrombopagihoidoa annetaan samanaikaisesti siklosporiinihoidon kanssa. Eltrombopagin annosta joudutaan mahdollisesti suurentamaan trombosyytti-arvoihin perustuen.

Moniarvoiset kationit (kelatoivat aineet)

Eltrombopagi kelatoituu moniarvoisten kationien, kuten raudan, kalsiumin, magnesiumin, alumiinin, seleenin ja sinkin, kanssa. Kun eltrombopagia annettiin 75 mg:n kerta-annoksena moniarvoisia kationeja sisältävän antasidin (1 524 mg alumiinihydroksidia ja 1 425 mg magnesiumkarbonaattia) kanssa, eltrombopagin $AUC_{0-\infty}$ -arvo plasmassa pieneni 70 % (90 %:n luottamusväli: 64 %, 76 %) ja C_{\max} -arvo pieneni 70 % (90 %:n luottamusväli: 62 %, 76 %). Eltrombopagi on otettava vähintään kaksi tuntia ennen antasidien, maitotuotteiden tai moniarvoisia kationeja sisältävien kivennäisainevalmisteiden kaltaisia valmisteita tai vähintään neljä tuntia näiden jälkeen, jotta vältetään kelatoituminen, joka vähentää merkittävästi eltrombopagin imeytymistä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Lopinaviiri/ritonaviiri

Eltrombopagin käyttö yhtäaikaan lopinaviirin/ritonaviirin kanssa voi pienentää eltrombopagipitoisuutta. Tutkimuksessa, jossa 40 terveelle tutkittavalle annettiin eltrombopagia 100 mg:n kerta-annoksena yhdessä toistuvien lopinaviiri/ritonaviiriannosten (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, eltrombopagin $AUC_{0-\infty}$ plasmassa pieneni 17 % (90 %:n luottamusväli: 6,6 %; 26,6 %). Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos eltrombopagia annetaan yhdessä lopinaviiri/ritonaviirihoitoon kanssa. Trombosyytti-arvoja on seurattava tarkoin, jotta mahdolliset eltrombopagiannoksen muutokset tehdään asianmukaisin lääketieteellisin perustein, kun lopinaviiri/ritonaviirihoito aloitetaan tai lopetetaan.

CYP1A2:n ja CYP2C8:n estäjät ja induktorit

Eltrombopagi metaboloituu useita reittejä pitkin, myös CYP1A2-, CYP2C8-, UGT1A1- ja UGT1A3-entsyymien välityksellä (ks. kohta 5.2). Vain yhden entsyymin vaikutusta estävät tai indusoivat lääkevalmisteet eivät todennäköisesti vaikuta merkittävästi eltrombopagin pitoisuuteen plasmassa. Sen sijaan useita entsyymejä estävät tai indusoivat valmisteet saattavat suurentaa (esim. fluvoksamiini) tai pienentää (esim. rifampisiini) eltrombopagipitoisuutta.

HCV-proteasiinin estäjät

Lääkeaineiden farmakokineettisen yhteisvaikutustutkimuksen tulokset osoittavat, ettei eltrombopagin pitoisuus plasmassa muuttunut kliinisesti merkittävästi, kun sitä annettiin 200 mg:n kerta-annoksena yhtäaikaan toistuvien bosepreviiriannosten (800 mg 8 tunnin välein) tai telapreviiriannosten (750 mg 8 tunnin välein) kanssa.

ITP:n hoidossa käytettävät lääkkeet

Kliinisissä tutkimuksissa eltrombopagia on annettu yhdessä seuraavien ITP:n hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa: kortikosteroidit, danatsoli ja/tai atsatiopriini, laskimoon annettava

immunoglobuliinihoito (IVIG) ja anti-D-immunoglobuliini. Trombosyyttiarvoja on seurattava, kun eltrombopagia annetaan yhdessä muiden ITP-lääkkeiden kanssa, jotta vältettäisiin suositellun raja-alueen ulkopuoliset trombosyyttiarvot (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Eltrombopagin anto tablettina tai jauheena oraalisuspensiota varten runsaskalsiumisen aterian (esim. maitotuotteita sisältävän aterian) yhteydessä pienensi merkittävästi eltrombopagin $AUC_{0-\infty}$ - ja C_{max} -arvoja plasmassa. Sen sijaan eltrombopagin anto 2 tuntia ennen runsaskalsiumista aterialta tai 4 tuntia sellaisen jälkeen tai yhdessä vähäkalsiumisen ruoan [< 50 mg kalsiumia] kanssa ei muuttanut plasman eltrombopagialtistusta kliinisesti merkittävässä määrin (ks. kohta 4.2).

Tablettimuotoisen 50 mg:n eltrombopagikerta-annoksen anto runsaskalorisen, runsasrasvaisen, maitotuotteita sisältävän vakioamiaisen yhteydessä pienensi eltrombopagin plasmasta mitatun $AUC_{0-\infty}$ -arvon keskiarvoa 59 % ja plasmasta mitatun C_{max} -arvon keskiarvoa 65 %.

25 mg:n eltrombopagikerta-annoksen anto jauheena oraalisuspensiota varten yhdessä runsaskalsiumisen, kohtalaisesti rasvaa ja kohtalaisesti kaloreita sisältävän aterian yhteydessä pienensi eltrombopagin plasmasta mitatun $AUC_{0-\infty}$ -arvon keskiarvoa 75 % ja plasmasta mitatun C_{max} -arvon keskiarvoa 79 %. Altistuksen pieneneminen oli vähäisempää, kun 25 mg:n eltrombopagikerta-annos jauheena oraalisuspensiota varten annettiin 2 tuntia ennen runsaskalsiumista aterialta ($AUC_{0-\infty}$ -arvon keskiarvo pieneni 20 % ja C_{max} -arvon keskiarvo 14 %).

Vähäkalsiuminen ruoka (< 50 mg kalsiumia) – kuten hedelmät, vähärasvainen kinkku, naudanliha ja kivennäisaineilla rikastamaton (ei lisättyä kalsiumia, magnesiumia eikä rautaa) hedelmämehu, rikastamaton soijamaito ja rikastamattomat viljatuotteet – ei vaikuttanut merkittävästi plasman eltrombopagialtistukseen, olipa ruoan kalori- ja rasvasisältö mikä tahansa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eltrombopagin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Eltrombopag Krka -valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ Ehkäisyohjeet miehille ja naisille

Eltrombopag Krka -valmisteen käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö eltrombopagi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeiden perusteella eltrombopagi erittyy todennäköisesti maitoon (ks. kohta 5.3), joten äidinmaitoa saavaan lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai jatketaanko/pidättäydytäänkö Eltrombopag Krka -hoidosta ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu altistustasoilla, jotka vastasivat ihmisen altistusta. Ihmisiin kohdistuvaa riskiä ei kuitenkaan voida sulkea pois (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Eltrombopagilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaan kliininen tila ja eltrombopagin haittavaikutusprofiili, mukaan lukien huimaus ja alentunut vireystila, on otettava huomioon, kun arvioidaan potilaan kykyä selviytyä harkintakykyä ja motorisia tai kognitiivisia taitoja vaativista tehtävistä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Immunologinen trombosytopenia aikuispotilailla ja pediatriisilla potilailla

Eltrombopagin turvallisuutta arvioitiin aikuispotilailla (N = 763) yhdistämällä tiedot kaksoissokkoutetuista, lumekontrolloiduista tutkimuksista TRA100773A ja B, TRA102537 (RAISE) ja TRA113765, joissa 403 potilasta altistui eltrombopagille ja 179 lumelääkkeelle. Lisäksi arvioinnissa käytettiin tietoja valmistuneista avoimista tutkimuksista (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) ja TRA112940 (ks. kohta 5.1). Potilaat saivat tutkimuslääkettä enintään 8 vuoden ajan (EXTEND-tutkimuksessa). Tärkeimmät vakavat haittavaikutusreaktiot olivat maksatoksisuus ja tromboottiset/tromboemboliset tapahtumat. Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi vähintään 10 %:lla potilaista, olivat pahoinvointi, ripuli, alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen ja selkäkipu.

Eltrombopagin turvallisuus pediatriisilla potilailla (1–17-vuoden ikäisillä), joilla on aiemmin hoidettu ITP, on osoitettu kahdessa tutkimuksessa (N = 171) (ks. kohta 5.1). PETIT2 (TRA115450) oli kaksiosainen, kaksoissokkoutettu ja avoin satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan eltrombopagia (n = 63) tai lumelääkettä (n = 29) enintään 13 viikon ajan tutkimuksen satunnaistetussa vaiheessa. PETIT (TRA108062) oli kolmiosainen, porrastetuin kohortein toteutettu, avoin ja kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan eltrombopagia (n = 44) tai lumelääkettä (n = 21) enintään 7 viikon ajan. Haittavaikutusprofiili oli verrannollinen aikuisilla todettuun profiiliin, mutta lapsipotilailla havaittiin joitakin lisähaittavaikutuksia, jotka on merkitty ♦-koodilla alla olevassa taulukossa. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 1- vuotiailla pediatriisilla ITP-potilailla ($\geq 3\%$:lla ja enemmän kuin lumelääkkeellä) olivat ylähengitystieinfektio, nenä-nielutulehdus, yskä, kuume, vatsakivut, suunielun kipu, hammassärky ja voimakas nuha.

Trombosytopenia ja HCV-infektio aikuispotilailla

ENABLE 1 (TPL103922, n = 716; 715 sai eltrombopagihoidoa) ja ENABLE 2 (TPL108390, n = 805) olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, lumekontrolloituja monikeskustutkimuksia, joissa arvioitiin eltrombopagin tehoa ja turvallisuutta trombosytopeenillä HCV-infektiota sairastavilla potilailla, jotka soveltuivat muutoin aloittamaan viruslääkityksen. HCV-tutkimusten turvallisuuspopulaatioon kuuluivat kaikki satunnaistetut potilaat, jotka saivat kaksoissokkoutettua tutkimusvalmistetta ENABLE 1 -tutkimuksen osassa 2 (eltrombopagihoido n = 450, lumelääkehoito n = 232) tai ENABLE 2 -tutkimuksessa (eltrombopagihoido n = 506, lumelääkehoito n = 252). Potilaat analysoitiin heidän saamansa hoidon mukaan (turvallisuuden koko kaksoissokkoutettu populaatio, eltrombopagi n = 955 ja lumelääke n = 484). Tärkeimmät tutkimuksessa havaitut vakavat haittavaikutukset olivat maksatoksisuus ja tromboottiset/tromboemboliset tapahtumat. Yleisimmät haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 10 %:lla potilaista, olivat päänsärky, anemia, heikentynyt ruokahalu, yskä, pahoinvointi, ripuli, hyperbilirubinemia, hiustenlähtö, kutina, lihaskivut, kuume, väsymys, influenssan kaltainen sairaus, voimattomuus, vilunväreet ja turvotus.

Vaikea aplastinen anemia aikuispotilailla

Eltrombopagin turvallisuutta vaikeassa aplastisessa anemiassa arvioitiin yhden haaran avoimessa tutkimuksessa (N = 43), jossa 11 potilasta (26 %) sai hoitoa > 6 kuukauden ajan ja 7 potilasta (16 %) > 1 vuoden ajan (ks. kohta 5.1). Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi vähintään 10 %:lla

potilaista, olivat päänsärky, huimaus, yskä, suunielun kipu, voimakas nuha, pahoinvointi, ripuli, vatsakivut, kohonneet transaminaasiarvot, nivelkivut, raajakivut, lihasspasmit, väsymys ja kuume.

Luettelo haittavaikutuksista

Alla luetellaan MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan haittavaikutukset, aikuisten ITP-tutkimuksissa (N = 763), lasten ITP-tutkimuksissa (N = 171), C-hepatiittitutkimuksissa (N = 1 520), vaikeaa aplastista anemiaa koskevissa tutkimuksissa (N = 43) ja markkinoilletulon jälkeisissä ilmoituksissa. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on esitetty yleisyysjärjestyksessä yleisimmästä alkaen. Kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainittava yleisyysluokka perustuu seuraavaan käytäntöön (CIOMS III): hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

ITP-tutkimukset

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Nenänielutulehdus*, ylähengitystieinfektio*
	Yleinen	Nielutulehdus, influenssa, suun herpesinfektio, keuhkokuume, nenän sivuontelotulehdus, nielurisatulehdus, hengitysteiden infektio, ientulehdus
	Melko harvinainen	Ihoinfektio
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinainen	Rektosigma-alueen syöpä
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia, eosinofilia, leukosytoosi, trombosytopenia, alentunut hemoglobiiniarvo, alentunut leukosyyttiarvo
	Melko harvinainen	Anisosytoosi, hemolyyttinen anemia, myelosytoosi, sauvatumaisten neutrofiilien lisääntyminen, myelosyyttien esiintyminen, kohonnut trombosyyttiarvo, kohonnut hemoglobiiniarvo
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hypokalemia, heikentynyt ruokahalu, kohonnut veren virtsahappoarvo
	Melko harvinainen	Ruokahaluttomuus, kihti, hypokalsemia
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Unihäiriöt, masennus
	Melko harvinainen	Apatia, muuttunut mieliala, itkuisuus
Hermosto	Yleinen	Parestesiat, heikentynyt tuntoaisti, uneliaisuus, migreeni
	Melko harvinainen	Vapina, tasapainohäiriö, dysestesia, hemipareesi, aurallinen migreeni, perifeerinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, puhehäiriö, toksinen neuropatia, vaskulaarinen päänsärky
Silmät	Yleinen	Silmien kuivuminen, näön hämärtyminen, silmäkipu, heikentynyt näöntarkkuus
	Melko harvinainen	Mykiön samentumat, hajataittoisuus, kuorikaihi, lisääntynyt kyynelvuoto, verkkokalvon verenvuoto, verkkokalvon pigmenttiepителиopatia, heikentynyt näkö, poikkeavat tulokset näöntarkkuuden mittauksissa, luomitulehdus, keratoconjunctivitis sicca
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Korvakipu, huimaus (vertigo)

Sydän	Melko harvinainen	Takykardia, akuutti sydäninfarkti, kardiovaskulaarisairaus, syanoosi, sinustakykardia, QT-ajan pidentyminen sydänsähkökäyrässä
Verisuonisto	Yleinen	Syvä laskimotromboosi, verenpurkaumat, kuumat aallot
	Melko harvinainen	Embolia, pinnallinen tromboflebiitti, kasvojen ja kaulan punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Yskä*
	Yleinen	Suunielun kipu*, voimakas nuha*
	Melko harvinainen	Keuhkoembolia, keuhkoinfarkti, epämiellyttävä tunne nenässä, suunielun rakkulat, nenän sivuonteloiden häiriöt, uniapneaoireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli
	Yleinen	Suun haavauma, hammassärky*, oksentelu, vatsakipu*, suun verenvuoto, ilmavaivat *Hyvin yleinen pediatriisilla ITP-potilailla
	Melko harvinainen	Suun kuivuminen, kielikipu, vatsan aristus, ulosteiden värimuutokset, ruokamyrkytys, tihentynyt ulostaminen, verioksennukset, suun vaivat
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo [†]
	Yleinen	Kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo [†] , hyperbilirubinemia, maksan toimintahäiriö
	Melko harvinainen	Kolestaasi, maksavaurio, maksatulehdus, lääkeaineen aiheuttama maksavaurio
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma, hiustenlähtö, runsas hikoilu, yleistynyt kutina, petekiat
	Melko harvinainen	Nokkosihottuma, dermatoosi, kylmä hiki, punoitus, melanoosi, pigmenttihäiriö, ihon värimuutokset, ihon hilseily
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Selkäkipu
	Yleinen	Lihaskipu, lihaskouristukset, muskuloskeetaalinen kipu, luukipu
	Melko harvinainen	Lihasheikkous
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Proteinuria, kohonnut veren kreatiniiniarvo, tromboottinen mikroangiopatia ja sen yhteydessä munuaisten vajaatoiminta [‡]
	Melko harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta, leukosyturia, lupusnefriitti, tihentynyt virtsaamistarve yöllä, kohonnut veren urea-arvo, suurentunut virtsan proteiini-kreatiniinisuhde
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Runsaat kuukautiset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Kuume*, rintakipu, voimattomuus * Hyvin yleinen pediatriisilla ITP-potilailla
	Melko harvinainen	Kuumuuden tunne, suonipunktiokohdan verenvuoto, hermostuneisuuden tunne, haavatulehdus, yleinen huonovointisuus, vierasesineen tunne
Tutkimukset	Yleinen	Kohonnut veren alkalinen fosfaasiarvo
	Melko harvinainen	Kohonnut veren albumiiniarvo, suurentunut kokonaisproteiinipitoisuus, alentunut veren albumiiniarvo, kohonnut virtsan pH-arvo
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Melko harvinainen	Auringonpolttama

♦ Lapsilla (1–17-vuotiailla) tehdyissä tutkimuksissa havaittuja lisähaittavaikutuksia.

† Kohonneita alaniini- ja aspartaattiaminotransferaasiarvoja voi esiintyä samanaikaisesti, joskin se on harvinaisempaa.

‡ Yhdistelmä haittavaikutuksista ”akuutti munuaisvaurio” ja ”munuaisten vajaatoiminta”.

C-hepatiittitutkimukset (yhdistelmähoito antiviraalisen interferoni- ja ribaviriinihoidon kanssa)

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Virtsatieinfektio, ylähengitystieinfektio, keuhkoputkitulehdus, nasofaryngiitti, influenssa, suun herpesinfektio
	Melko harvinainen	Maha-suolitulehdus, nielutulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen	Pahanlaatuinen maksakasvain
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia
	Yleinen	Veren imusolujen niukkuus (lymfopenia)
	Melko harvinainen	Hemolyyttinen anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
	Yleinen	Hyperglykemia, epätavallinen painon lasku
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Masentuneisuus, ahdistuneisuus, unihäiriöt
	Melko harvinainen	Sekavuustila, kiihtyneisyys
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Heitehuimaus, tarkkaavuushäiriö, makuhäiriö, maksaenkefalopatia, horrostila, muistin heikkeneminen, parestesiat
Silmät	Yleinen	Kaihi, verkkokalvon eksudaatit, kuivasilmäisyys, silmien keltaisuus, verkkokalvon verenvuoto
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Huimaus (vertigo)
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Yskä
	Yleinen	Hengenahdistus, suunielun kipu, rasisuhengenahdistus, limaa irrottava yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli
	Yleinen	Oksentelu, askites, vatsakipu, ylävatsakipu, ruoansulatushäiriöt, kuiva suu, ummetus, vatsan pingotus, hammassärky, suutulehdus, refluksitauti, peräpukamat, vatsavaivat, ruokatorven laskimolaaientumat
	Melko harvinainen	Ruokatorven laskimolaaientumien verenvuoto, mahatulehdus, aftainen suutulehdus
Maksa ja sappi	Yleinen	Hyperbilirubinemia, keltaisuus, lääkeaineen aiheuttama maksavaurio
	Melko harvinainen	Porttilaskimotromboosi, maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Kutina
	Yleinen	Ihottuma, kuiva iho, ekseema, kutiseva ihottuma, punoitus, voimakas hikoilu, yleistynyt kutina, hiustenlähtö

	Melko harvinainen	Ihovaurio, ihon värimuutokset, ihon hyperpigmentaatio, yöhikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihaskipu
	Yleinen	Nivelkipu, lihaskouristukset, selkäkipu, raajakipu, lihas- ja luustokipu, luukipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Tromboottinen mikroangiopatia ja sen yhteydessä akuutti munuaisvaurio [†] , kipu virtsatessa (dysuria)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume, väsymys, influenssan kaltainen sairaus, voimattomuus, vilunväristykset
	Yleinen	Ärtyisyys, kipu, huonovointisuus, pistoskohdan reaktiot, muu kuin sydänperäinen rintakipu, turvotus, perifeerinen edeema
	Melko harvinainen	Pistoskohdan kutina, pistoskohdan ihottuma, epämiellyttävä tunne rintakehässä
Tutkimukset	Yleinen	Kohonnut veren bilirubiiniarvo, painon lasku, pienentynyt veren valkosolunäärä, alentunut hemoglobiiniarvo, pienentynyt neutrofiilimäärä, kohonnut INR-arvo, pidentynyt tromboplastiiniaika (APTT), kohonnut verensokeriarvo, alentunut veren albumiiniarvo
	Melko harvinainen	Pidentynyt QT-aika sydänsähkökäyrässä

[†] Yhdistelmä haittavaikutuksista ”oliguria”, ”munuaisten vajaatoiminta” ja ”munuaistoiminnan heikentyminen”.

Vaikean aplastisen anemian tutkimuspopulaatio

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Neutropenia, pernainfarkti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Raudan liikavarastoituminen, ruokahalun heikentyminen, hypoglykemia, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Ahdistuneisuus, masennus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus
	Yleinen	Pyörtyminen
Silmät	Yleinen	Silmien kuivuus, kaihi, silmien keltaisuus, näön hämärtyminen, näköhäiriöt, lasiaissamentumat
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Yskä, suu-nielukipu, voimakas nuha
	Yleinen	Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, pahoinvointi, ienverenvuoto, vatsakipu
	Yleinen	Suun limakalvon rakkulat, suukipu, oksentelu, epämukava tunne vatsassa, ummetus, vatsan pullotus, dysfagia, ulosteiden värimuutokset, kielen turvotus, ruoansulatuskanavan motiliteettihäiriö, ilmavaivat
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Transaminaasiarvojen kohoaminen
	Yleinen	Hyperbilirubinemia, keltaisuus
	Tuntematon	Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio* * Tapauksia lääkeaineen aiheuttamasta maksavauriosta on ilmoitettu ITP- ja HCV-potilailla
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Petekiat, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, ihomuutos, makulaarinen ihottuma
	Tuntematon	Ihon värimuutokset, ihon hyperpigmentaatio

Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu, raajakipu, lihasspasmit
	Yleinen	Selkäkipu, lihaskipu, luukipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Kromaturia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys, kuume, vilunväristykset
	Yleinen	Astenia, ääreisosien turvotus, huonovointisuus
Tutkimukset	Yleinen	Veren kreatiinikinaasiarvon kohoaminen

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Tromboottiset /tromboemboliset tapahtumat

Kolmessa kliinisessä vertailututkimuksessa ja kahdessa ei-vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa, joissa eltrombopagia annettiin ITP:tä sairastaville aikuispotilaille (n = 446), 17 potilaalla esiintyi yhteensä 19 tromboembolista tapahtumaa, joita olivat (yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä) syvä laskimotromboosi (n = 6), keuhkoembolia (n = 6), akuutti sydäninfarkti (n = 2), aivoinfarkti (n = 2), embolia (n = 1) (ks. kohta 4.4).

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 288, turvallisuuspopulaatio) eltrombopagia annettiin 2 viikon ajan ennen invasiivisia toimenpiteitä. Kuudella (4 %) 143:sta eltrombopagia saaneesta aikuispotilaasta, joilla oli krooninen maksasairaus, todettiin yhteensä seitsemän porttilaskimojärjestelmän tromboembolista tapahtumaa ja kahdella (1 %) 145 potilaasta lumeryhmässä todettiin kolme tromboembolista tapahtumaa. Viidellä kuudesta eltrombopagilla hoidetusta potilaasta todettiin tromboembolisia komplikaatioita trombosyyttiärvon ollessa > 200 000/μl.

Erityistä riskitekijää ei identifioitu niiltä potilailta, jotka saivat tromboembolisia tapahtumia lukuun ottamatta trombosyyttiärvon $\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ (ks. kohta 4.4).

C-hepatiittia sairastavien trombosytopeniapotilaiden kontrolloiduissa tutkimuksissa (n = 1 439) eltrombopagia saaneista 955 potilaasta 38:lla (4 %) oli jokin tromboembolinen tapahtuma ja lumeryhmän 484 potilaasta kuudella (1 %) todettiin tromboembolisia tapahtumia. Porttilaskimotromboosi oli yleisin tromboembolinen tapahtuma molemmissa ryhmissä (2 %:lla eltrombopagiryhmän ja < 1 %:lla lumeryhmän potilaista) (ks. kohta 4.4). Tromboembolisten tapahtumien riski oli kaksinkertainen potilailla, joilla oli matala albumiiniarvo ($\leq 3,5\ \text{g/dl}$) tai MELD-pistearvo ≥ 10 , verrattuna potilaisiin, joiden albumiiniarvot olivat korkeammat. Yli 60-vuotiailla potilailla tromboembolisten tapahtumien riski oli 2-kertainen nuorempiin potilaisiin verrattuna.

Maksan dekompenzaatio (yhteiskäyttö interferonin kanssa)

Kroonista C-hepatiittia sairastaville kirroosipotilaille saattaa kehittyä maksan dekompenzaatio alfainterferonihoidon aikana. C-hepatiittia sairastavien trombosytopeniapotilaiden kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa maksan dekompenzaatiota (askites, maksaenkefalopatia, laskimolaajentumien verenvuoto, spontaani bakteeriperitoniitti) raportoitiin useammin eltrombopagia saaneessa hoitohaarassa (11 %) kuin lumevalmistetta saaneessa haarassa (6 %). Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa matala albumiiniarvo ($\leq 3,5\ \text{g/dl}$) tai MELD-pistearvo ≥ 10 , oli 3 kertaa suurempi maksan dekompenzaation riski ja suurentunut kuolemaan johtavan haittatapahtuman riski kuin potilailla, joilla oli lievempi maksasairaus. Eltrombopagia pitäisi antaa näille potilaille vain, jos hoidon odotettavissa olevia hyötyjä on punnittu huolellisesti riskejä vastaan. Tällaisten potilaiden tilaa on seurattava tarkoin maksan dekompenzaation löydösten ja oireiden havaitsemiseksi (ks. kohta 4.4).

Maksatoksisuus

Kroonisen ITP:n hoitoa koskeneissa kontrolloiduissa kliinisissä eltrombopagitutkimuksissa todettiin seerumin ALAT-arvon, ASAT-arvon ja bilirubiinipitoisuuden nousua (ks. kohta 4.4).

Löydökset olivat lähinnä lieviä (aste 1–2) ja korjautuvia, eikä niihin liittynyt kliinisesti merkittäviä oireita, jotka viittaisivat maksan toiminnan heikentymiseen. Kroonista ITP:tä sairastavilla aikuisilla toteutetuissa 3:ssa lumekontrolloidussa tutkimuksessa 1:llä lumelääkeryhmän potilaalla ja 1:llä eltrombopagiryhmän potilaalla todettiin asteen 4 poikkeavuus maksan toimintakokeessa. Kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa kroonista ITP:tä sairastavilla pediatrisilla potilailla (1–17 vuoden ikäisillä) ALAT-arvon nousua tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ ilmoitettiin 4,7 %:lla eltrombopagiryhmän potilaista ja 0 %:lla lumelääkeryhmän potilaista.

HCV-infektiota sairastaneilla potilailla toteutetuissa 2:ssa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ALAT- tai ASAT-arvon nousua tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ ilmoitettiin 34 %:lla eltrombopagiryhmän potilaista ja 38 %:lla lumelääkeryhmän potilaista. Useimmilla potilailla, jotka saavat eltrombopagia yhdessä peginterferoni- ja ribaviriinihoidon kanssa, esiintyy epäsuoraa hyperbilirubinemiaa. Kokonaisbilirubiinipitoisuuden nousua tasolle $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ ilmoitettiin yhteensä 76 %:lla eltrombopagiryhmän potilaista ja 50 %:lla lumelääkeryhmän potilaista.

Yksiryhmäisessä vaiheen II monoterapiatutkimuksessa hoitoresistenttiä vaikeaa aplastista anemiaa sairastavilla potilailla ilmoitettiin ALAT- tai ASAT-arvon nousua tasolle $> 3 \times \text{ULN}$ ja samanaikaista (epäsuoraa) kokonaisbilirubiinipitoisuuden nousua tasolle $> 1,5 \times \text{ULN}$ ilmoitettiin 5 %:lla potilaista. Kokonaisbilirubiinipitoisuuden nousua tasolle $> 1,5 \times \text{ULN}$ esiintyi 14 %:lla potilaista.

Trombosytopenia hoidon päättymisen jälkeen

Kolmessa kontrolloidussa kliinisessä ITP-tutkimuksessa trombosyyttiarvo laski tilapäisesti lähtötason alapuolelle hoidon lopettamisen jälkeen 8 prosentilla eltrombopagia ja 8 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista (ks. kohta 4.4).

Lisääntynyt luuytimen retikuliini

Koko tutkimusohjelman aikana yhdelläkään potilaalla ei havaittu viitteitä kliinisesti merkittävistä luuytimen poikkeavuuksista eikä luuytimen vajaatoiminnan kliinisiä löydöksiä. Pienellä määrällä ITP-potilaita eltrombopagihoidon keskeytettiin luuytimen retikuliinin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Sytogeneettiset poikkeavuudet

Hoitoresistenttiä vaikeaa aplastista anemiaa koskeneessa kliinisessä vaiheen II eltrombopagitutkimuksessa, jossa aloitusannos oli 50 mg/vrk (annosta suurennettiin 2 viikon välein enintään tasolle 150 mg/vrk) (ELT112523), uusia sytogeneettisiä poikkeavuuksia havaittiin 17,1 %:lla aikuispotilaista (7/41 [joista 4 potilaalla oli muutoksia kromosomissa 7]). Mediaaniaika sytogeneettisen poikkeavuuden kehittymiseen oli tutkimuksessa 2,9 kuukautta.

Hoitoresistenttiä vaikeaa aplastista anemiaa koskeneessa vaiheen II kliinisessä tutkimuksessa, jossa eltrombopagiannos oli 150 mg/vrk (annosta muutettiin etnisen taustan tai iän perusteella) (ELT116826), uusia sytogeneettisiä poikkeavuuksia havaittiin 22,6 %:lla aikuispotilaista (7/31 [joista 3 potilaalla oli muutoksia kromosomissa 7]). Kaikki 7 potilasta olivat lähtötilanteessa sytogeneettisesti normaaleja. Kuudella potilaalla todettiin sytogeneettinen poikkeavuus 3 kuukauden eltrombopagihoidon jälkeen ja yhdellä potilaalla 6 hoitokuukauden jälkeen.

Pahanlaatuiset verisairaudet

Yksiryhmäisessä, avoimessa tutkimuksessa vaikeaa aplastista anemiaa sairastavilla potilailla kolmella (7 %) potilaalla todettiin eltrombopagihoidon jälkeen myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) ja kahdessa meneillään olevassa tutkimuksessa (ELT116826 ja ELT116643) myelodysplastinen oireyhtymä tai akuutti myeloinen leukemia on todettu toisessa tutkimuksessa 1 potilaalla 28:sta (4 %) ja toisessa 1 potilaalla 62:sta (2 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa trombosyyttiarvo saattaa nousta huomattavasti, mikä voi johtaa tromboottisiin/tromboembolisiin komplikaatioihin. Yliannostustapauksissa on harkittava metallikationeja sisältävien valmisteiden (esimerkiksi kalsium-, alumiini- tai magnesiumvalmisteiden) antoa suun kautta, sillä ne kelatoivat eltrombopagia ja vähentävät sen imeytymistä. Trombosyyttiarvoja on seurattava tarkoin. Eltrombopagihoidon aloittaminen uudelleen annostusta ja antotapaa koskevia suosituksia noudattaen (ks. kohta 4.2).

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu yksi yliannostustapaus, jossa potilas otti 5 000 mg eltrombopagia. Raportoituja haittavaikutuksia olivat lievä ihottuma, ohimenevä bradykardia, ALAT- ja ASAT-arvon nousu ja väsymys. Maksaentsyymiarvot mitattiin 2.–18. päivänä yliannoksen jälkeen, ja suurin ASAT-arvo oli 1,6-kertainen, ALAT-arvo 3,9-kertainen ja kokonaisbilirubiiniarvo 2,4-kertainen normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuna. Trombosyyttiarvo oli 672 000/μl 18. päivänä yliannoksen jälkeen, ja trombosyyttien huippuarvo oli 929 000/μl. Kaikki tapahtumat korjautuivat hoidon jälkeen ilman jälkiseurauksia.

Koska eltrombopagi ei erity merkittävässä määrin munuaisten kautta ja se sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, hemodialyysillä ei todennäköisesti voida tehostaa merkittävästi eltrombopagin eliminoitumista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hemostaatit, muut systeemisesti käytettävät hemostaatit, ATC-koodi: B02BX05.

Vaikutusmekanismi

Trombopoietiini (TPO) on tärkein megakaryopoieesiin ja trombosyyttien tuotannon säätelyyn osallistuva sytokiini, ja se on TPO-reseptorin endogeeninen ligandi. Eltrombopagi vaikuttaa ihmisen TPO-reseptorin transmembraaniseen osaan ja käynnistää signaalinvälitysreaktioita, jotka ovat samankaltaisia mutta eivät täysin identtisiä endogeenisen trombopoietiinin käynnistämien reaktioiden kanssa, mikä saa aikaan proliferaation ja erilaistumisen luuytimen progenitorisoluista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Immunologisen (primaarisen) trombosytopenian (ITP) tutkimukset

Eltrombopagin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahdessa vaiheen III satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa, RAISE (TRA102537) ja TRA100773B, ja kahdessa avoimessa tutkimuksessa, REPEAT (TRA108057) ja EXTEND (TRA105325) aikaisemmin hoitoa

saaneiden ITP:tä sairastavien aikuispotilaiden hoidossa. Eltrombopagia annettiin yhteensä 277 ITP-potilaalle vähintään 6 kuukauden ajan ja 202 potilaalle vähintään 1 vuoden ajan.

Kaksoissokko-lumevertailututkimukset

RAISE:

197 ITP-potilasta jaettiin satunnaistetusti suhteessa 2:1 eltrombopagia (n = 135) ja lumevalmistetta (n = 62) saaneisiin ryhmiin, ja satunnaistaminen ositettiin splenektomiastatuksen, lähtötilanteen ITP-lääkkeiden käytön ja lähtötilanteen trombosyyttiarvon mukaan. Eltrombopagiannosta säädettiin 6 kuukauden hoitajakson aikana yksilöllisesti trombosyyttiarvojen perusteella. Kaikki potilaat aloittivat eltrombopagihoidon 50 mg:n annoksella. Päivän 29 jälkeen hoidon loppuun asti 15–28 % eltrombopagihoidon saaneista potilaista sai ≤ 25 mg:n ylläpitoannosta ja 29–53 % sai 75 mg:n annosta.

Lisäksi potilaat pystyivät vähentämään muiden samanaikaisten ITP-lääkkeiden käyttöä, ja he saivat varahoitoja paikallisten hoitosuosituksen mukaisesti. Yli puolet kaikista potilaista kummassakin hoitoryhmässä oli saanut aikaisemmin vähintään kolmea ITP-hoitoa, ja perna oli poistettu 36 prosentilla potilaista.

Trombosyyttiarvojen mediaani oli lähtötilanteessa 16 000/μl molemmissa hoitoryhmissä, ja eltrombopagiryhmässä se pysyi tason 50 000/μl yläpuolella kaikkien hoitokäyntien aikana 15. päivästä alkaen. Sen sijaan lumeryhmässä trombosyyttiarvojen mediaani pysyi tasolla < 30 000/μl koko tutkimuksen ajan.

Merkitsevästi suurempi osa eltrombopagia saaneista potilaista saavutti trombosyyttivasteen 50 000–400 000/μl ilman varahoitoa 6 kuukauden hoitajakson aikana, p < 0,001. Eltrombopagihoidon saaneista potilaista 54 % ja lumevalmistetta saaneista 13 % saavutti tämän vastetason 6 viikon hoidon jälkeen. Samanlainen trombosyyttivaste säilyi koko tutkimuksen ajan, ja 6 kuukauden hoitajakson päättyessä hoitovasteen oli saavuttanut 52 % eltrombopagia ja 16 % lumevalmistetta saaneista potilaista.

Taulukko 3 RAISE-tutkimuksen toissijaiset tehoa mittaavat tulokset

	Eltrombopagi N = 135	Lume N = 62
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat		
Niiden viikkojen kumulatiivinen lukumäärä, jona trombosyyttiarvo oli ≥ 50 000–400 000/μl, keskiarvo (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Potilaat, joilla ≥ 75 % määrittämisistä oli tavoitealueella (50 000–400 000/μl), n (%)	51 (38)	4 (7)
p-arvo ^a	< 0,001	
Potilaita, joilla esiintyi verenvuotoja (WHO:n vaikeusaste luokka 1–4) milloin tahansa 6 kk hoitajakson aikana, n (%)	106 (79)	56 (93)
p-arvo ^a	0,012	
Potilaita, joilla esiintyi verenvuotoja (WHO:n vaikeusaste luokka 2–4) milloin tahansa 6 kk hoitajakson aikana, n (%)	44 (33)	32 (53)
p-arvo ^a	0,002	
Varahoitoa tarvinneita potilaita, n (%)	24 (18)	25 (40)
p-arvo ^a	0,001	
Potilaita, jotka saivat ITP-hoitoa lähtötilanteessa (n)	63	31
Potilaita, jotka yrittivät vähentää lähtötilanteessa käytössä ollutta lääkitystä tai lopettaa sen kokonaan, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
p-arvo ^a	0,016	

a Satunnaistamisen osituksessa käytettyjen muuttujien suhteen korjattu logistinen regressiomalli.

b Niistä 63:sta eltrombopagia saaneesta potilaasta, jotka saivat ITP-lääkettä lähtötilanteessa, 21 (33 %) lopetti pysyvästi kaikki lähtötilanteessa käytössä olleet ITP-lääkkeet.

Lähtötilanteessa yli 70 prosentilla kummankin hoitoryhmän ITP-potilaista oli esiintynyt verenvuotoja (WHO:n vaikeusaste luokka 1–4) ja yli 20 prosentilla oli esiintynyt kliinisesti merkittäviä verenvuotoja

(WHO:n vaikeusasteiluokka 2–4). Eltrombopagihoidon saaneissa ryhmässä niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi mitä tahansa verenvuotoja (vaikeusaste 1–4) ja kliinisesti merkittäviä verenvuotoja (vaikeusaste 2–4), pieneni noin 50 % lähtötasosta ja pysyi tällä tasolla koko 6 kuukauden hoitojakson ajan, 15. hoitopäivästä hoidon loppuun asti.

TRA100773B:

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli hoitovasteen saavuttaneiden ITP-potilaiden osuus, kun hoitovasteen saavuttaneiksi määritettiin potilaat, joiden trombosyytti-arvo nousi 43. päivään mennessä tasolle $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ lähtöarvosta $< 30\,000/\mu\text{l}$. Potilaat, jotka jäivät ennenaikaisesti pois tutkimuksesta, koska trombosyytti-arvo oli $> 200\,000/\mu\text{l}$, katsottiin hoitovasteen saavuttaneiksi. Jos potilas keskeytti hoidon mistä tahansa muusta syystä, hoito luokiteltiin tehottomaksi trombosyytti-arvosta riippumatta. Yhteensä 114 potilasta, jotka olivat aikaisemmin saaneet hoitoa ITP:hen, satunnaistettiin suhteessa 2:1 eltrombopagia ($n = 76$) tai lumevalmistetta ($n = 38$) saavaan ryhmään.

Taulukko 4 TRA100773B-tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset

	Eltrombopagi N = 74	Lume N = 38
Tärkeimmät ensisijaiset päätetapahtumat		
Tehon analyysiin soveltuneita potilaita, n	73	37
Potilaita, joiden trombosyytti-arvo oli $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ enintään 42 vrk jatkuneen hoidon jälkeen (kun lähtöarvo on $< 30\,000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
p-arvo ^a	< 0,001	
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat		
Potilaita, joille tehtiin verenvuotojen arviointi 43. päivänä, n	51	30
Verenvuoto (WHO:n vaikeusasteiluokka 1–4), n (%)	20 (39)	18 (60)
p-arvo ^a	0,029	

a Satunnaistamisen osituksessa käytettyjen muuttujien suhteen korjattu logistinen regressiomalli.

Eltrombopagivaste oli samanlainen RAISE- ja TRA100773B-tutkimuksessa lumevalmisteeseen verrattuna riippumatta muiden ITP-lääkkeiden käytöstä, splenektomiastatuksesta ja trombosyyttien lähtöarvosta ($\leq 15\,000/\mu\text{l}$, $> 15\,000/\mu\text{l}$) satunnaistamisajankohtana.

RAISE- ja TRA100773B-tutkimuksessa niiden ITP-potilaiden alaryhmässä, joiden trombosyytti-arvo oli lähtötilanteessa $\leq 15\,000/\mu\text{l}$, trombosyytti-arvojen mediaanit eivät saavuttaneet tavoitetasoa ($> 50\,000/\mu\text{l}$), vaikka molemmissa tutkimuksissa 43 % näistä eltrombopagia saaneista potilaista saavutti hoitovasteen 6 hoitoviikon jälkeen. Lisäksi RAISE-tutkimuksessa 42 % eltrombopagia saaneista potilaista, joiden trombosyytti-arvo oli lähtötilanteessa $\leq 15\,000/\mu\text{l}$, saavutti hoitovasteen 6 kuukauden hoitojakson loppuun mennessä. RAISE-tutkimuksessa eltrombopagia saaneista potilaista 42–60 % sai 75 mg:n annosta 29. päivästä alkaen hoidon loppuun asti.

Avoimet kontrolloimattomat tutkimukset

REPEAT (TRA108057):

Tämä toistuvilla annoksilla tehty avoin tutkimus (kolme kuuden viikon hoitojaksoa, joiden jälkeen oli neljän viikon hoitotauko) osoitti, ettei eltrombopagin jaksoittaiseen käyttöön toistuvina hoitojaksoina liity hoitovasteen heikkenemistä.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopagia annettiin tässä avoimessa jatkotutkimuksessa 302 ITP-potilaalle: 218 potilasta sai hoitoa 1 vuoden ajan, 180 potilasta 2 vuoden ajan, 107 potilasta 3 vuoden ajan, 75 potilasta 4 vuoden ajan, 34 potilasta 5 vuoden ajan ja 18 potilasta 6 vuoden ajan. Trombosyytti-arvon mediaani oli lähtötilanteessa $19\,000/\mu\text{l}$ ennen eltrombopagihoidon aloittamista. Trombosyytti-arvojen mediaani oli 1 vuoden kuluttua tutkimuksen alkamisesta $85\,000/\mu\text{l}$, 2 vuoden kuluttua $85\,000/\mu\text{l}$, 3 vuoden kuluttua $105\,000/\mu\text{l}$, 4 vuoden kuluttua $64\,000/\mu\text{l}$, 5 vuoden kuluttua $75\,000/\mu\text{l}$, 6 vuoden kuluttua $119\,000/\mu\text{l}$ ja 7 vuoden kuluttua $76\,000/\mu\text{l}$.

Eltrombopagia muihin hoitovaihtoehtoihin (kuten pernan poistoleikkaus) vertailevia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty. Eltrombopagin pitkäaikaisturvallisuus tulee ottaa huomioon ennen hoidon aloittamista.

Pediatriset potilaat (1–17-vuotiaat)

Eltrombopagin turvallisuutta ja tehoa lapsipotilailla on arvioitu kahdessa tutkimuksessa.

TRA115450 (PETIT2):

Ensisijainen päätetapahtuma oli pitkäkestoinen vaste, jonka määritelmänä oli niiden potilaiden osuus eltrombopagi- ja lumeryhmissä, joilla trombosyyttiarvo suureni tasolle $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ vähintään 6 viikon ajan 8:sta viikosta (ilman varahoitoa) satunnaistetun kaksoissokkovaikkeen viikkojen 5–12 välillä. Potilailla oli diagnosoitu krooninen ITP vähintään vuotta aiemmin. Ainakin yksi aiempi ITP:n hoito oli ollut tehoton tai tauti oli uusiutunut vähintään yhden aiemman ITP:n hoidon jälkeen tai muita ITP:n hoitoja ei voitu jatkaa lääketieteellisistä syistä johtuen, ja heidän trombosyyttiarvonsa oli $< 30\,000/\mu\text{l}$. 92 potilasta satunnaistettiin kolmea ikäkohorttia käyttäen (suhteessa 2:1) saamaan eltrombopagia ($n = 63$) tai lumehoitoa ($n = 29$). Eltrombopagiannosta voitiin muuttaa yksilöllisten trombosyyttiarvojen perusteella.

Yleisesti ottaen merkitsevästi suurempi osuus eltrombopagiryhmän potilaista (40 %) kuin lumeryhmäläisistä (3 %) saavutti ensisijaisen päätetapahtuman (kerroinsuhde 18,0 [95 % lv 2,3; 140,9], $p < 0,001$), ja heidän osuutensa oli samaa luokkaa kaikissa kolmessa ikäkohortissa (taulukko 5).

Taulukko 5 Pitkäkestoiset trombosyyttivasteprosentit ikäkohorteittain kroonista ITP:tä sairastavilla lapsipotilailla

	Eltrombopagi n/N (%) [95 % lv]	Lume n/N (%) [95 % lv]
Kohortti 1 (12–17-vuotiaat)	9/23 (39 %) [20 %, 61 %]	1/10 (10 %) [0 %, 45 %]
Kohortti 2 (6–11-vuotiaat)	11/26 (42 %) [23 %, 63 %]	0/13 (0 %) [ei ole]
Kohortti 3 (1–5-vuotiaat)	5/14 (36 %) [13 %, 65 %]	0/6 (0 %) [ei ole]

Niiden potilaiden osuus, jotka tarvitsivat satunnaistetussa vaiheessa varahoitoa, oli eltrombopagiryhmässä tilastollisesti pienempi kuin lumeryhmässä (19 % [12/63] vs 24 % [7/29], $p = 0,032$).

Lähtötilanteessa 71 % eltrombopagiryhmän potilaista ja 69 % lumeryhmän potilaista ilmoitti mitä tahansa verenvuotoa (WHO:n vaikeusasteluokat 1–4). Viikolla 12 mitä tahansa verenvuotoa ilmoittaneiden potilaiden osuus oli pienentynyt eltrombopagiryhmässä puoleen lähtöarvosta (36 %). Vertailun vuoksi 55 % lumeryhmän potilaista ilmoitti mitä tahansa verenvuotoa viikolla 12.

Lähtötilanteessa käytetyn ITP:n hoidon vähentäminen tai lopettaminen sallittiin vain tutkimuksen avoimessa vaiheessa. 53 % (8/15) potilaista pystyi vähentämään lähtötilanteessa käyttämänsä ITP:n hoitoa (lähinnä kortikosteroideja) ($n = 1$) tai lopettamaan tämän hoidon kokonaan ($n = 7$) tarvitsematta varahoitoa.

TRA108062 (PETIT):

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla trombosyyttiarvo oli $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ vähintään kerran satunnaistetun vaiheen viikkojen 1 ja 6 välillä. Potilaiden ITP-diagnoosista oli kulunut vähintään 6 kuukautta ja vähintään yksi aiempi ITP:n hoito oli ollut tehoton tai tauti oli uusiutunut siitä huolimatta, ja trombosyyttiarvo oli $< 30\,000/\mu\text{l}$ ($n = 67$). Tutkimuksen satunnaistetussa vaiheessa potilaat satunnaistettiin kolmea ikäkohorttia käyttäen (suhteessa 2:1) saamaan

eltrombopagia (n = 45) tai lumehoitoa (n = 22). Eltrombopagiannosta voitiin muuttaa yksilöllisten trombosyytti-arvojen perusteella.

Yleisesti ottaen merkitsevästi suurempi osuus eltrombopagiryhmän potilaista (62 %) kuin lumeryhmäläisistä (32 %) saavutti ensisijaisen päätetapahtuman (kerroinsuhde 4,3 [95 % lv 1,4; 13,3], p < 0,011).

Vaste säilyi 50 prosentilla alun perin vasteen saaneista 20 viikkoa 24:stä PETIT 2 -tutkimuksessa ja 15 viikkoa 24:stä PETIT-tutkimuksessa.

Krooniseen C-hepatiittiin liittyvät trombosytopeniatutkimukset

Eltrombopagin tehoa ja turvallisuutta C-hepatiittipotilaiden trombosytopenian hoidossa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, lumevertaillussa kaksoissokkotutkimuksessa. ENABLE 1 -tutkimuksessa antiviraalisena hoitona käytettiin peginterferoni alfa-2a:ta yhdistettynä ribaviriiniin. ENABLE 2 -tutkimuksessa käytettiin peginterferoni alfa-2b:tä yhdistettynä ribaviriiniin. Potilaat eivät saaneet suoraan virukseen vaikuttavia antiviraalisia lääkkeitä. Molempiin tutkimuksiin otettiin potilaita, joiden trombosyytti-arvo oli < 75 000/μl, ja potilaat ositettiin trombosyytti-arvon (< 50 000/μl tai ≥ 50 000/μl – < 75 000/μl), seulontavaiheen HCV-RNA-määrän (< 800 000 IU/ml tai ≥ 800 000 IU/ml) ja HCV:n genotyypin (genotyyppi 2/3 tai genotyyppi 1/4/6) mukaan.

Lähtötilanteessa taudinkuva oli molemmissa tutkimuksissa samanlainen ja vastasi C-hepatiittipotilaiden kompensoituneen kirroosin taudinkuvaa. Suurimmalla osalla potilaista oli HCV-genotyyppi 1 (64 %) ja silloittava fibroosi tai kirroosi. Potilaista 31 % oli saanut aikaisemmin hoitoa C-hepatiittiin, ensisijaisesti pegyloitua interferonia ja ribaviriinia. Lähtötilanteessa trombosyytti-arvojen mediaani oli molemmissa hoitoryhmissä 59 500/μl: tutkimukseen otetuista potilaista 0,8 %:lla trombosyytti-arvo oli < 20 000/μl, 28 %:lla < 50 000/μl ja 72 %:lla ≥ 50 000/μl.

Tutkimukset koostuivat kahdesta vaiheesta: antiviraalista hoitoa edeltävästä vaiheesta ja antiviraalisen hoidon vaiheesta. Antiviraalista hoitoa edeltävässä vaiheessa potilaat saivat sokkouttamatonta eltrombopagihoitoa, jolla trombosyytti-arvo nostettiin tasolle ≥ 90 000/μl ENABLE 1 -tutkimuksessa ja tasolle ≥ 100 000/μl ENABLE 2 -tutkimuksessa. Trombosyytti-arvon tavoitetaso ≥ 90 000/μl (ENABLE 1) tai ≥ 100 000/μl (ENABLE 2) saavuttamiseen kului keskimäärin 2 viikkoa (mediaaniaika).

Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR), jonka kriteerinä oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla HCV-RNA oli alle havaitsemisrajan 24 viikon kuluttua suunnitellun hoitojakson päättymisestä.

Molemmissa C-hepatiittitutkimuksissa merkitsevästi suurempi osa eltrombopagia saaneista potilaista (n = 201, 21 %) saavutti pitkäkestoisen virologisen vasteen verrattuna lumeryhmän potilaisiin (n = 65, 13 %) (ks. taulukko 6). Pitkäkestoisen virologisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus suureni johdonmukaisesti kaikissa ositetun satunnaistamisen alaryhmissä (lähtötilanteen trombosyytti-arvo (< 50 000 tai > 50 000), virusmäärä (< 800 000 IU/ml tai ≥ 800 000 IU/ml) ja genotyyppi (2/3 tai 1/4/6)).

Taulukko 6 C-hepatiittipotilaiden virologinen vaste ENABLE 1- ja ENABLE 2 - tutkimuksissa

	Yhdistetyt tiedot		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Potilaat, jotka saavuttivat trombosyyttiaron tavoitetason ja joille aloitettiin antiviraalinen hoito ^c	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopagi	Lume	Eltrombopagi	Lume	Eltrombopagi	Lume
Antiviraalisen hoidon vaiheen aloittaneiden potilaiden kokonaismäärä	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	Virologisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (%)					
SVR, kokonaisvaste^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV-RNA-genotyyppi</i>						
Genotyyppi 2, 3	35	25	35	24	34	25
Genotyyppi 1, 4, 6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Albumiiniarvo^f</i>						
≤ 3,5 g/dl	11	8				
> 3,5 g/dl	25	16				
<i>MELD-pistearvo^f</i>						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

- a Eltrombopagi yhdessä peginterferoni alfa-2a:n (genotyypit 1, 4 ja 6: 180 µg kerran viikossa 48 viikon ajan, genotyypit 2 ja 3: 180 mikrog kerran viikossa 24 viikon ajan) ja ribaviriinin (800-1 200 mg/vrk suun kautta jaettuna 2 annokseen) kanssa.
- b Eltrombopagi yhdessä peginterferoni alfa-2b:n (genotyypit 1, 4 ja 6: 1,5 µg/kg kerran viikossa 48 viikon ajan, genotyypit 2 ja 3: 1,5 mikrog/kg kerran viikossa 24 viikon ajan) ja ribaviriinin (800-1 400 mg suun kautta jaettuna 2 annokseen) kanssa.
- c Trombosyyttiaron tavoitetaso oli ≥ 90 000/µl ENABLE 1- ja ≥ 100 000 ENABLE 2 -tutkimuksessa. ENABLE 1 -tutkimuksessa antiviraalisen hoidon vaiheeseen satunnaistettiin 682 potilasta, mutta 2 potilasta perui suostumuksensa ennen antiviraalisen hoidon aloittamista.
- d Eltrombopagi lumevalmisteeseen verrattuna: p-arvo < 0,05.
- e ENABLE 1- ja ENABLE 2 -tutkimuksiin osallistuneista potilaista 64 %:lla oli genotyyppi 1.
- f Post hoc -analyysit.

Tutkimusten muita, toissijaisia löydöksiä olivat: Antiviraalisen hoidon keskeytti merkitsevästi pienempi osa potilaista eltrombopagiryhmässä (45 %) kuin lumeryhmässä (60 %, p = < 0,0001). Suuremmalla osalla eltrombopagiryhmän (45 %) kuin lumeryhmän (27 %) potilaista antiviraalisen hoidon annostusta ei tarvinnut pienentää. Eltrombopagihoito lykkäsi peginterferoniannoksen pienentämisen tarvetta ja vähensi annoksen pienentämiskertojen määrää.

5.2 Farmakokineetiikka

Farmakokineetiikka

Tiedot eltrombopagin pitoisuudesta plasmassa suhteessa aikaan kerättiin 88 ITP-potilaalta TRA100773A- ja TRA100773B-tutkimuksissa, ja nämä tiedot yhdistettiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä saatuihin 111 terveeseen aikuisen tietoihin. ITP-potilaiden arvioidut eltrombopagin AUC_(0-τ) - ja C_{max}-arvot plasmassa esitetään seuraavassa (taulukko 7).

Taulukko 7 Eltrombopagin farmakokineettisten parametrien geometriset keskiarvot (95 %:n luottamusvälit) plasmassa vakaan tilan aikana aikuisilla ITP- potilailla

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

a Populaatiofarmakokineettisiin post hoc -estimaatteihin perustuvat AUC_(0-τ)- ja C_{max}-arvot.

Tiedot plasman eltrombopagipitoisuudesta suhteessa aikaan kerättiin 590 C-hepatiittipotilaalta, jotka otettiin vaiheen III tutkimuksiin TPL103922 / ENABLE 1 ja TPL108390 / ENABLE 2, ja nämä tiedot yhdistettiin vaiheen II tutkimukseen TPL102357 otettujen C-hepatiittipotilaiden tietoihin ja terveiden aikuisten tutkittavien tietoihin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Vaiheen III tutkimuksiin otettujen C-hepatiittipotilaiden arvioidut eltrombopagin AUC_(0-τ)- ja C_{max}-arvot plasmassa esitetään kunkin tutkitun annoksen osalta taulukossa 8.

Taulukko 8 Eltrombopagin farmakokineettisten parametrien geometriset keskiarvot (95 %:n luottamusvälit) plasmassa vakaan tilan aikana kroonista C- hepatiittia sairastavilla potilailla

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

Tiedot ilmoitettu geometrisinä keskiarvoina (95 %:n lv).

Populaatiofarmakokineettisiin post hoc -estimaatteihin perustuvat AUC_(0-τ)- ja C_{max}-arvot kunkin potilaan suurimmalla annoksella.

Imeytyminen ja hyötyosuus

Suun kautta annetun eltrombopagiannoksen jälkeen huippupitoisuus saavutetaan 2–6 tunnin kuluttua. Eltrombopagin pitoisuus pienenee merkittävästi, jos sitä annetaan samanaikaisesti antasidien ja muiden moniarvoisia kationeja sisältävien valmisteiden, kuten maitotuotteiden ja kivennäisainevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.2). Suhteellista biologista hyötyosuutta koskeneessa tutkimuksessa aikuisilla eltrombopagijauhe oraalisuspensiota varten tuotti 22 % suuremman AUC_{0-∞}-arvon plasmassa kuin kalvopäällysteinen tablettimuotoinen valmiste. Suun kautta annetun eltrombopagin absoluuttista hyötyosuutta ihmiselimistössä ei ole selvitetty. Virtsaan erittyneen lääkeaineen ja ulosteen kautta poistuneiden metaboliittien perusteella lääkkeestä peräisin olevan materiaalin imeytyneen osuuden arvioitiin olevan vähintään 52 %, kun eltrombopagia annettiin liuoksena suun kautta 75 mg:n kerta-annoksena.

Jakautuminen

Eltrombopagi sitoutuu suurelta osin ihmisen plasman proteiineihin (> 99,9 %), pääasiassa albumiiniin. Eltrombopagi on BCRP:n substraatti mutta ei P-glykoproteiinin eikä OATP1B1:n substraatti.

Biotransformaatio

Eltrombopagi metaboloituu pääasiassa pilkkoutumalla, hapettumalla ja konjugoitumalla glukuronihapon, glutationin tai kysteiniin kanssa. Ihmisille annetulla radioaktiivisesti merkityllä aineella tehdyissä tutkimuksissa eltrombopagin osuus radiohiilen $AUC_{0-\infty}$ -arvosta plasmassa oli noin 64 %. Myös vähäisiä määriä glukuronidaation ja hapetuksen tuloksena syntyneitä metaboliitteja tavattiin. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että CYP1A2 ja CYP2C8 vastaavat eltrombopagin oksidatiivisesta metaboliasta. Uridiiniidifosfaattiglukuronyylitrasferaasit UGT1A1 ja UGT1A3 vastaavat glukuronidaatiosta, ja pilkkoutumisreiteistä vastaavat mahdollisesti ruoansulatuskanavan alaosan bakteerit.

Eliminaatio

Imeytynyt eltrombopagi metaboloituu voimakkaasti. Eltrombopagi erittyy pääasiassa ulosteen mukana (59 %), ja 31 % annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan. Muuttumatonta lähtöainetta (eltrombopagia) ei erity virtsaan. Ulosteeeseen erittyy muuttumattomana eltrombopagina noin 20 % annoksesta. Eltrombopagin eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa on noin 21-32 tuntia.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Radioaktiivisesti merkityllä eltrombopagilla tehdyt tutkimukset ihmisillä osoittavat, että glukuronidaation osuus eltrombopagin metaboliassa on vähäinen. Ihmisen maksan mikrosomeissa tehdyissä tutkimuksissa UGT1A1 ja UGT1A3 tunnistettiin eltrombopagin glukuronidaatiosta vastaaviksi entsyymeiksi. Eltrombopagi esti useiden UGT-entsyymien toimintaa *in vitro*. Glukuronidaatioon liittyviä kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, koska yksittäisten UGT-entsyymien osuus eltrombopagin glukuronidaatiossa on vähäinen.

Noin 21 % eltrombopagiannoksesta voi metaboloitua hapettumalla. Ihmisen maksan mikrosomeissa tehdyissä tutkimuksissa CYP1A2 ja CYP2C8 tunnistettiin eltrombopagin hapetuksesta vastaaviksi entsyymeiksi. *In vitro* ja *in vivo* -tutkimusten perusteella eltrombopagi ei estä eikä indusoi CYP-entsyymien toimintaa (ks. kohta 4.5).

In vitro -tutkimukset osoittavat, että eltrombopagi on kuljetusproteiinien OATP1B1:n ja BCRP:n estäjä, ja eltrombopagi suurensi OATP1B1:n ja BCRP:n substraatin, rosuvastatiinin, pitoisuutta kliinisessä yhteisvaikutustutkimuksessa (ks. kohta 4.5). Eltrombopagin kliinisissä tutkimuksissa suositeltiin statiiniannosten pienentämistä 50 prosentilla.

Eltrombopagi kelatoituu moniarvoisten kationien, kuten raudan, kalsiumin, magnesiumin, alumiinin, seleenin ja sinkin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

In vitro -tutkimuksissa osoitettiin, että eltrombopagi ei ole orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi OATP1B1:n substraatti mutta se on tämän kuljettajaproteiinin estäjä (IC_{50} -arvo 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]). *In vitro* -tutkimuksissa myös todettiin, että eltrombopagi on rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti ja estäjä (IC_{50} -arvo 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Eltrombopagin farmakokinetiikkaa on tutkittu aikuisilla, joilla esiintyy munuaisten vajaatoimintaa. Kun eltrombopagia annettiin 50 mg kerta-annoksena, eltrombopagin $AUC_{0-\infty}$ oli lievää ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 32–36 % pienempi ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 60 % pienempi kuin terveillä tutkittavilla. Altituksessa esiintyi huomattavia vaihteluja ja merkittävää päällekkäisyyttä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja terveiden tutkittavien välillä. Voimakkaasti proteiiniin sitoutuvan eltrombopagin sitoutumattoman (aktiivisen) osan pitoisuuksia ei mitattu. Eltrombopagin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ja potilaiden tilaa on

seurattava tarkoin, esimerkiksi seerumin kreatiniinimääritysten ja/tai virtsa-analyysien avulla (ks. kohta 4.2). Eltrombopagin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu samanaikaista kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ja maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Maksan vajaatoiminta

Eltrombopagin farmakokinetiikkaa on tutkittu aikuisilla, joilla esiintyy maksan vajaatoimintaa. Kun eltrombopagia annettiin 50 mg kerta-annoksena, eltrombopagin $AUC_{0-\infty}$ oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 41 % suurempi ja kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 80–93 % suurempi kuin terveillä tutkittavilla. Altistuksessa esiintyi huomattavia vaihteluja ja merkittävää päällekkäisyyttä maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja terveiden tutkittavien välillä. Voimakkaasti proteiiniin sitoutuvan eltrombopagin sitoutumattoman (aktiivisen) osan pitoisuuksia ei mitattu.

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta eltrombopagin farmakokinetiikkaan toistuvien annosten arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä 28 terveellä aikuisella ja 714 potilaalla, joilla oli maksan vajaatoiminta (673 C-hepatiittipotilasta ja 41 potilasta, joilla oli muun syyn aiheuttama krooninen maksasairaus). Näistä 714 potilaasta 642:lla oli lievä, 67:llä kohtalainen ja kahdella vaikea maksan vajaatoiminta. Eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvot plasmassa olivat lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin 111 % (95 % lv: 45–283 %) ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla noin 183 % (95 % lv: 90–459 %) suuremmat kuin terveillä tutkittavilla.

Siksi eltrombopagihoitoa ei pidä antaa ITP-potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistearvo ≥ 5), paitsi jos hoidon odotettu hyöty on suurempi kuin todettu porttilaskimotromboosin riski (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). C-hepatiittia sairastaville potilaille eltrombopagihoito aloitetaan annostuksella 25 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Etninen tausta

Itäaasialaisen syntyperän vaikutusta eltrombopagin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa oli mukana 111 tervettä aikuista (31 itäaasialaista) ja 88 ITP-potilasta (18 itäaasialaista). Populaatiofarmakokineettiseen analyysiin perustuvien arvioiden mukaan syntyperältään itäaasialaisilla ITP-potilailla eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvot plasmassa olivat noin 49 % suurempia kuin muilla, ei-itäaasialaisilla potilailla, jotka olivat pääasiassa valkoihaisia (ks. kohta 4.2).

Itä-/kaakkoisaasialaisen syntyperän vaikutusta eltrombopagin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa oli mukana 635 C-hepatiittipotilaasta (145 itäaasialaista ja 69 kaakkoisaasialaista). Populaatiofarmakokineettiseen analyysiin perustuvien arvioiden mukaan eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvot plasmassa olivat itä-/kaakkoisaasialaisilla potilailla noin 55 % suurempia kuin muihin etnisiin ryhmiin kuuluvilla potilailla, jotka olivat pääasiassa valkoihaisia (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Sukupuolen vaikutusta eltrombopagin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa oli mukana 111 tervettä aikuista (14 naista) ja 88 ITP-potilasta (57 naista). Populaatiofarmakokineettiseen analyysiin perustuvien arvioiden mukaan naispuolisilla ITP-potilailla eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvot plasmassa olivat noin 23 % suurempia kuin miespotilailla, kun korjausta painoerojen suhteen ei tehty.

Sukupuolen vaikutusta eltrombopagin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa oli mukana 635 C-hepatiittipotilasta (260 naista). Mallitetun arvion perusteella eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvot plasmassa olivat naispuolisilla C-hepatiittipotilailla noin 41 % suurempia kuin miespotilailla.

Ikä

Iän vaikutusta eltrombopagin farmakokinetikkaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä 28 terveellä tutkittavalla, 673 C-hepatiittipotilaalla ja 41 potilaalla, joilla oli muun syyn aiheuttama krooninen maksasairaus (ikäjakauma 19–74 vuotta). Eltrombopagista ei ole farmakokineettistä tutkimustietoa yli 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa. Mallitetun arvion perusteella eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvot plasmassa olivat iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla noin 41 % suurempia kuin nuoremmilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat (1–17-vuotiaat)

Eltrombopagin farmakokinetikkaa on arvioitu 168:lla ITP:tä sairastavalla lapsipotilaalla, jotka saivat lääkettä kerran vuorokaudessa kahdessa tutkimuksessa (TRA108062/PETIT ja TRA115450/PETIT-2). Suun kautta otetun eltrombopagin näennäinen puhdistuma plasmasta (CL/F) suureni painon myötä. Etnisen taustan ja sukupuolen vaikutus eltrombopagin estimoituun CL/F-arvoon plasmasta oli lapsilla johdonmukaisesti samankaltainen kuin aikuispotilailla. Itä-/kaakkoisaasialaisilla ITP:tä sairastavilla lapsipotilailla eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvo plasmassa oli noin 43 % suurempi kuin ei-aasialaisilla potilailla. ITP:tä sairastavilla tyttölapsilla eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvo plasmassa oli noin 25 % suurempi kuin poikalapsilla.

Eltrombopagin farmakokineettiset parametrit ITP:tä sairastavilla lapsipotilailla esitetään taulukossa 9.

Taulukko 9 Eltrombopagin vakaan tilan farmakokineetiikka ITP:tä sairastavien lapsipotilaiden plasmassa (geometrinen keskiarvo [95 % lv], 50 mg kerran vuorokaudessa)

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

Tiedot esitetään geometrisina keskiarvoina (95 % lv). $AUC_{(0-\tau)}$ - ja C_{max} -arvot perustuvat populaatiofarmakokineettisiin post hoc -arvioihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologinen turvallisuus ja toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Eltrombopagi ei stimuloi hiirien, rottien eikä koirien trombositituotantoa, koska sen TPO-reseptorivaikutus on lajispesifinen. Siksi näillä eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät kuvaa täydellisesti mahdollisia ihmisillä esiintyviä eltrombopagin farmakologiseen vaikutukseen perustuvia haittavaikutuksia, eivät myöskään lisääntymis- ja karsinogeenisuustutkimuksia.

Jyrsijöillä todettiin hoitoon liittyvää kaihia, joka oli annoksesta ja ajasta riippuvaa. Kun altistus oli AUC -arvon perusteella ≥ 6 -kertainen verrattuna aikuisten ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 3-kertainen verrattuna aikuisten C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk, kaihia todettiin hiirillä 6 viikon ja rotilla 28 viikon hoidon jälkeen. Kun altistus oli AUC -arvon perusteella ≥ 4 -kertainen verrattuna ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 2-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden altistukseen annostasolla 100 mg/vrk, kaihia todettiin hiirillä 13 viikon ja rotilla 39 viikon hoidon jälkeen. Kun vieroittamattomille rotanpoikasille annettiin ei-siedettyjä annoksia päivästä 4 päivään 32 (vastaa ihmisellä noin 2 vuoden ikää antojakson lopussa), niillä todettiin mykiön samentumia (histologista arviointia ei tehty), kun altistus oli AUC -arvon perusteella 9-kertainen verrattuna ihmisen suurimpaan kliiniseen altistukseen ITP:tä sairastavilla lapsipotilailla, jotka saavat 75 mg/vrk valmistetta. Kaihia ei

kuitenkaan todettu nuorilla rotilla, jotka saivat siedettyjä annoksia, jotka olivat AUC-arvon perusteella 5-kertaisia verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen ITP:tä sairastavilla lapsipotilailla. Täysikasvuisilla koirilla ei esiintynyt kaihia 52 viikon hoidon jälkeen, kun altistus oli AUC-arvon perusteella 2-kertainen verrattuna aikuisten tai pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja samansuuruinen kuin C-hepatiittipotilaiden kliininen altistus annostasolla 100 mg/vrk.

Munuaistubuluksiin kohdistuvaa toksisuutta havaittiin hiirillä ja rotilla enintään 14 vuorokautta kestäneissä tutkimuksissa altistustasoilla, joihin yleensä liittyi sairastavuutta ja kuolleisuutta. Munuaistubuluksiin kohdistuvaa toksisuutta todettiin hiirillä myös 2 vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa suun kautta annetut annostukset olivat 25, 75 ja 150 mg/kg/vrk. Vaikutukset olivat lievempiä alhaisemmillä annostasoilla, ja niille olivat tyypillisiä erilaiset regeneratiiviset muutokset. Pienimmän annoksen aikaansaama altistus oli AUC-arvon perusteella 1,2-kertainen tai 0,8-kertainen verrattuna aikuisten tai pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 0,6-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk. Munuaisvaikutuksia ei havaittu rotilla 28 viikon eikä koirilla 52 viikon hoidon jälkeen, kun altistus oli AUC-arvon perusteella rotilla 4-kertainen ja koirilla 2-kertainen verrattuna aikuisten ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen ja rotilla 3-kertainen ja koirilla 2-kertainen verrattuna pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja rotilla 2-kertainen ja koirilla samansuuruinen verrattuna C-hepatiittipotilaiden altistukseen annostasolla 100 mg/vrk.

Maksasolujen degeneraatiota ja/tai nekroosia, joihin liittyi usein seerumin maksaentsyymiarvojen kohoaminen, havaittiin hiirillä, rotilla ja koirilla annostasoilla, joihin liittyi sairastavuutta tai kuolleisuutta tai jotka olivat huonosti siedettyjä. Maksavaikutuksia ei havaittu pitkäaikaisen annostelun jälkeen rotilla (28 viikkoa) eikä koirilla (52 viikkoa), kun altistus oli AUC-arvon perusteella 4-kertainen tai 2-kertainen verrattuna aikuisten ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen ja rotilla 3-kertainen ja koirilla 2-kertainen verrattuna pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 2-kertainen tai samansuuruinen verrattuna C-hepatiittipotilaiden altistukseen annostasolla 100 mg/vrk.

Lyhytaikaisissa tutkimuksissa, joissa rotille ja koirille annettiin huonosti siedettyjä annoksia (> 10-kertainen tai 7-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna aikuisten tai pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja > 4-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk), havaittiin retikulosyyttien vähenemistä ja regeneratiivista luuytimen erytrooista hyperplasiaa (vain rotilla). Mainittavia punasolumassaan tai retikulosyyttimäärään kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt rotilla enintään 28 viikon, koirilla 52 viikon eikä hiirillä tai rotilla 2 vuoden hoidon jälkeen, kun käytettiin suurimpia siedettyjä annoksia, jotka olivat AUC-arvon perusteella 2–4-kertaisia verrattuina aikuisten tai pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja ≤ 2-kertaisia verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk.

Endosteaalista luun liikakasvua havaittiin 28 viikon toksisuustutkimuksessa, jossa rotille annettiin ei-siedettyä annostusta 60 mg/kg/vrk (6-kertainen tai 4-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna aikuisten tai pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 3-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk). Hiirillä ja rotilla ei havaittu luumuutoksia elinikäisen altistuksen (2 vuotta) jälkeen, kun altistus oli AUC-arvon perusteella 4-kertainen tai 2-kertainen verrattuna aikuisten tai pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 2-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Eltrombopagi ei ollut karsinogeeninen hiirillä, kun annostus oli enintään 75 mg/kg/vrk, eikä rotilla, kun annostus oli enintään 40 mg/kg/vrk (enintään 4-kertainen tai 2-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna aikuisten tai pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 2-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla

100 mg/vrk). Eltrombopagi ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen bakteereilla tehdyssä mutaatiotestissä eikä kahdessa rotilla tehdyssä *in vivo* -testissä (mikrotumatesti ja S-vaiheen ulkopuolinen DNA-synteesi [unscheduled DNA synthesis], 10-kertainen tai 8-kertainen altistus C_{max} -arvon perusteella verrattuna aikuisten tai pediatrien ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 7-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk). Hiiren lymfoomasoluilla tehdyssä *in vitro* -testissä eltrombopagilla saatiin heikosti positiivinen tulos (< 3-kertainen mutaatiofrekvenssin lisääntyminen). Nämä *in vitro* ja *in vivo* -löydökset viittaavat siihen, ettei eltrombopagi aiheuta genotoksisuuden riskiä ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Eltrombopagi ei vaikuttanut rottanaaraiden hedelmällisyyteen, rottien varhaiseen alkionkehitykseen eikä alkion- ja sikiönkehitykseen annostuksen ollessa 20 mg/kg/vrk (2-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna aikuisten tai nuorten [12–17-vuotiaiden] ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja samansuuruinen kuin C-hepatiittipotilaiden kliininen altistus annostasolla 100 mg/vrk). Alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu myöskään kaniineilla, joiden suurin testattu annostus oli 150 mg/kg/vrk (0,3–0,5-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk). Rotilla emoilte toksinen eltrombopagiannostus 60 mg/kg/vrk (6-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 3-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk) aiheutti kuitenkin naaraiden fertiliteettitutkimuksessa alkiokuolemia (implantaatiota edeltävien ja implantaation jälkeisten keskenmenojen lisääntymistä), sikiön painon laskua ja gravidin kohdun painon laskua ja alkion- ja sikiönkehitystutkimuksessa vähäistä kaulakylkiluiden esiintymistä ja sikiön painon laskua. Eltrombopagia voidaan antaa raskauden aikana vain, jos odotettavissa oleva hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran (ks. kohta 4.6). Eltrombopagi ei vaikuttanut urosrottien fertiliteettiin, kun suurin testattu annos oli 40 mg/kg/vrk (3-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 2-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk). Rottien pre- ja postnataalista kehitystä selvittävässä tutkimuksessa ei havaittu tiineyteen, synnytykseen eikä imetykseen kohdistuneita hättävaiikutuksia, kun F_0 -naarasrotille annettiin annoksia, jotka eivät olleet toksisia emoilte (10 ja 20 mg/kg/vrk), eikä jälkeläisten (F_1) kasvuun, kehitykseen, keskushermostoon tai lisääntymistoimintoihin kohdistuneita vaikutuksia. F_0 -emoille annettujen annosten jälkeen eltrombopagia esiintyi kaikkien F_1 -rotanpoikasten plasmassa koko 22 tunnin näytteenottojakson ajan, mikä viittaa siihen, että rotanpoikasten eltrombopagialtistus johtui todennäköisesti imetyksestä.

Fototoksisuus

Eltrombopagilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset viittaavat mahdolliseen fototoksisuuden riskiin. Jyrsijöillä ei kuitenkaan havaittu viitteitä ihon fototoksisista reaktioista (10-kertainen tai 7-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna aikuisten tai pediatrien ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 5-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk) eikä silmien fototoksisista reaktioista (\geq 4-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna aikuisten tai pediatrien ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 3-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk). Lisäksi kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa 36 tutkittavalla ei havaittu viitteitä valoherkkyuden lisääntymisestä, kun eltrombopagia annettiin 75 mg:n annoksina. Tätä mitattiin viivästyneen fototoksisuuden indeksillä. Mahdollista valoyliherkkyyden riskiä ei kuitenkaan voida sulkea pois, koska spesifistä prekliinistä tutkimusta ei voitu tehdä.

Eläintutkimukset nuorilla eläimillä

Ei-siedetyillä annoksilla todettiin silmien samentumia vieroittamattomilla rotilla. Siedetyillä annoksilla ei todettu silmien samentumia (ks. alaotsikko ”Farmakologinen turvallisuus ja toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus” edellä). Riskiä, että pediatrien potilaille kehittyvä kaihi eltrombopagihoidon yhteydessä, ei siis voida sulkea pois AUC-arvoon perustuvat altistusmarginaalit

huomioiden. Rotanpoikasilla ei havaittu mitään löydöksiä, jotka viittaisivat siihen, että eltrombopagihoidon liittyisi pediatriisilla ITP-potilailla suurempi toksisuusriski kuin aikuisilla ITP-potilailla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Eltrombopag Krka 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Magnesiumstearaatti
Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Hydroksipropyyliselluloosa

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

Eltrombopag Krka 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Magnesiumstearaatti
Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Hydroksipropyyliselluloosa

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Indigokarmiini (E132)

Eltrombopag Krka 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Magnesiumstearaatti
Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Hydroksipropyyliselluloosa

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Makrogoli

Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Indigokarmiini (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaukset (OPA/Al/PVC//Al) pahvipakkauksissa, joissa on 14, 28, 56 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia, sekä monipakkauksissa, joissa on 84 (3 pakkausta à 28) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg: 42324

50 mg: 42325

75 mg: 42326

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.7.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eltrombopag Krka 25 mg filmdragerade tabletter
Eltrombopag Krka 50 mg filmdragerade tabletter
Eltrombopag Krka 75 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Eltrombopag Krka 25 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 25 mg eltrombopag.

Eltrombopag Krka 50 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 50 mg eltrombopag.

Eltrombopag Krka 75 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 75 mg eltrombopag.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Eltrombopag Krka 25 mg filmdragerade tabletter

Vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett (ca 7 mm i diameter) präglad med ”25” på ena sidan.

Eltrombopag Krka 50 mg filmdragerade tabletter

Brun, rund, bikonvex filmdragerad tablett (ca 10 mm i diameter) präglad med ”50” på ena sidan.

Eltrombopag Krka 75 mg filmdragerade tabletter

Rosa, rund, bikonvex filmdragerad tablett (ca 11 mm i diameter) präglad med ”75” på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eltrombopag Krka är avsett för behandling av vuxna patienter med primär immunologisk trombocytopeni (ITP) med duration 6 månader eller längre från diagnos och som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Eltrombopag Krka är avsett för behandling av pediatrika patienter från 1 års ålder med primär immunologisk trombocytopeni (ITP) med duration 6 månader eller längre från diagnos och som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Eltrombopag Krka är avsett för vuxna patienter med kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion för behandling av trombocytopeni, i fall där låga trombocytnivåer är den huvudsakliga faktorn som förhindrar initieringen eller begränsar möjligheten att bibehålla optimal interferon-baserad terapi (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Eltrombopagbehandlingen bör initieras och fortgå under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av hematologiska sjukdomar eller behandling av kronisk hepatit C och dess komplikationer.

Dosering

Dosen av eltrombopag ska anpassas individuellt baserat på patientens trombocytantal. Behandlingsmålet med eltrombopag ska inte vara att normalisera antalet trombocyter.

Eltrombopag finns tillgängligt som pulver till oral suspension under andra varumärken. Pulver till oral suspension kan leda till högre eltrombopagexponering än tableter (se avsnitt 5.2). När man går över från tableter till pulver för oral suspension eller vice versa ska trombocytantalet kontrolleras varje vecka i 2 veckor.

Immunologisk (primär) trombocytopeni

Den lägsta möjliga dosen av eltrombopag för att uppnå och bibehålla antalet trombocyter till $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ ska användas. Dosjusteringar är baserade på svaret i trombocytantal. Eltrombopag får inte användas för att normalisera antalet trombocyter. I kliniska studier ökade antalet trombocyter generellt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling med eltrombopag och minskade inom 1 till 2 veckor efter avslutad behandling.

Vuxna samt pediatrik population i ålder 6 till 17 år

Den rekommenderade startdosen av eltrombopag är 50 mg en gång dagligen. För patienter av öst-/sydostasiatiskt ursprung, bör behandlingen med eltrombopag inledas med en reducerad dos på 25 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population i ålder 1–5 år

Den rekommenderade startdosen av eltrombopag är 25 mg en gång dagligen.

Övervakning och dosjustering

Efter att behandling med eltrombopag inletts ska dosen justeras så att ett trombocytantal på $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ erhålls och bibehålls, för att minska blödningsrisken. En daglig dos på 75 mg får inte överskridas.

Hematologiska prover och leverprover bör kontrolleras regelbundet under hela behandlingen med eltrombopag och doseringen för eltrombopag ändras baserat på trombocytantal enligt beskrivningen i tabell 1. Under behandlingen med eltrombopag ska fullständigt blodstatus, inklusive trombocytantal och perifert blodutstryk, bedömas varje vecka tills ett stabilt trombocytantal ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ i minst 4 veckor) har uppnåtts. Fullständig blodstatus med trombocytantal och perifert blodutstryk bör utföras varje månad därefter.

Tabell 1 Dosjusteringar av eltrombopag hos ITP-patienter

Trombocytantal	Dosjustering eller svar
< 50 000/ μl efter minst 2 veckors behandling	Öka den dagliga dosen med 25 mg till högst 75 mg/dag*.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ till $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Använd lägsta dos av eltrombopag och/eller samtidig ITP-behandling för att bibehålla ett trombocytantal som förhindrar eller minskar blödning.
> 150 000/ μl till $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Minska den dagliga dosen med 25 mg. Vänta 2 veckor så att effekterna kan bedömas av denna och eventuella följande dosjusteringar*.

> 250 000/ μ l	Upphör med eltrombopag. Öka frekvensen för trombocytövervakningen till två gånger i veckan. När trombocytantalet är $\leq 100\ 000/\mu$ l inleds terapin igen med en daglig dos minskad med 25 mg.
--------------------	---

- * För patienter som tar 25 mg eltrombopag en gång varannan dag ökas dosen till 25 mg en gång dagligen.
- ◆ För patienter som tar 25 mg eltrombopag en gång dagligen bör man överväga att dosera antingen 12,5 mg en gång dagligen eller 25 mg en gång varannan dag.

Eltrombopag kan administreras som tillägg till andra ITP-läkemedel. Doseringen för samtidiga ITP-läkemedel bör ändras beroende på vad som är medicinskt lämpligt så att för kraftiga öknings av trombocytantalet undviks under behandlingen med eltrombopag.

Det är nödvändigt att vänta i minst 2 veckor och observera effekten av en dosjustering på patientens trombocyt svar innan en ytterligare dosjustering övervägs.

Standarddosjusteringen av eltrombopag, antingen minskning eller ökning, bör vara 25 mg en gång dagligen.

Utsättning

Behandlingen med eltrombopag ska sättas ut om trombocytantalet inte ökar till en nivå som är tillräcklig för att undvika kliniskt betydelsefulla blödningar efter 4 veckors eltrombopagbehandling med 75 mg en gång dagligen.

Patienten ska regelbundet utvärderas kliniskt och fortsättning av behandlingen ska beslutas på individuell basis av den behandlande läkaren. För icke-splenektomerade patienter ska detta innefatta utvärdering avseende splenektomi. Trombocytopeni kan återkomma vid utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Kronisk hepatit C (HCV) -associerad trombocytopeni

När eltrombopag ges i kombination med antivirala läkemedel hänvisas till den fullständiga produktresumén för respektive samtidigt givet läkemedel för utförliga uppgifter om relevant säkerhetsinformation eller kontraindikationer.

I kliniska studier började antalet trombocyter generellt öka inom 1 vecka efter påbörjad behandling med eltrombopag. Målet med behandlingen med eltrombopag bör vara att uppnå den miniminivå för antalet trombocyter som behövs för att inleda antiviral terapi, i enlighet med rekommendationer i klinisk praxis. Under antiviral terapi bör syftet med behandlingen vara att hålla trombocytantalet på en nivå som förhindrar risken för blödningsskomplikationer vanligen runt 50 000–75 000/ μ l. Trombocytantal > 75 000/ μ l bör undvikas. Den lägsta dosen av eltrombopag som behövs för att uppnå målen bör användas. Dosjusteringar baseras på svaret i trombocytantal.

Initial dosering

Behandlingen bör initieras med eltrombopag med en dos på 25 mg en gång dagligen. Ingen dosjustering är nödvändig hos HCV-patienter av öst-/sydostasiatisk härkomst eller patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Övervakning och dosjustering

Dosen eltrombopag ska justeras stegvis med 25 mg varannan vecka enligt behov för att uppnå det trombocytantal som krävs för att initiera antiviral terapi. Trombocytantalet bör övervakas varje vecka innan antiviral terapi påbörjas. Vid initiering av antiviral terapi kan trombocytantalet sjunka, direkta dosjusteringar av eltrombopag bör därför undvikas (se tabell 2).

Under antiviral terapi ska eltrombopagdos justeras enligt behov för att undvika dosreduktion av peginterferon på grund av minskat antal trombocyter vilket kan öka risken för blödningar (se tabell 2). Trombocytantalet bör övervakas varje vecka under antiviral terapi tills ett stabilt trombocytantal

uppnås, vanligen runt 50 000–75 000/μl. Fullständig blodstatus inklusive trombocytantal och perifert blodutstryk bör erhållas varje månad därefter. Dosreduktion på den dagliga dosen med 25 mg bör övervägas om trombocytantalet överskrider det önskade målantalet. Det är rekommenderat att vänta 2 veckor med att bedöma effekterna av detta och eventuella fortsatta dosjusteringar.

En dos på 100 mg eltrombopag en gång dagligen får inte överskridas.

Tabell 2 Dosjusteringar av eltrombopag till HCV-patienter under antiviral terapi

Antal trombocyter	Dosjustering eller svar
< 50 000/μl efter minst 2 veckors behandling	Öka den dagliga dosen med 25 mg till högst 100 mg/dag.
≥ 50 000/μl till ≤ 100 000/μl	Använd den lägsta möjliga dosen av eltrombopag för att undvika dosreduktion av peginterferon.
> 100 000/μl till ≤ 150 000/μl	Minska den dagliga dosen med 25 mg. Vänta 2 veckor för att utvärdera effekten av detta och eventuella efterföljande dosjusteringar*.
> 150 000/μl	Avbryt behandlingen med eltrombopag, öka frekvensen av trombocytövervakningen till 2 gånger/vecka. När trombocytantalet är ≤ 100 000/μl, återuppta behandlingen med den dagliga dosen minskad med 25 mg*.

* För patienter som tar 25 mg eltrombopag en gång dagligen, bör man överväga att återuppta behandlingen med 25 mg varannan dag.

♦ Vid initiering av antiviral terapi kan trombocytantalet sjunka, direkta dosreduktioner av eltrombopag bör därför undvikas.

Utsättning

Om inte önskade trombocytnivåer för att påbörja antiviral terapi har uppnåtts efter 2 veckors behandling med 100 mg eltrombopag, bör eltrombopag sättas ut.

Eltrombopagbehandlingen bör avslutas när den antivirala terapin avbryts om inte annat kan motiveras. Överdrivet svar i trombocytantal, eller avvikelser i viktiga levertester kräver också utsättning.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion ska använda eltrombopag med försiktighet och under noggrann övervakning, t.ex. genom test av serumkreatinin och/eller urinanalys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Eltrombopag bör inte användas till patienter med ITP som har nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≥ 5) såvida inte den förväntade nyttan överväger den konstaterade risken för trombos i vena portae (se avsnitt 4.4).

Om användning av eltrombopag anses nödvändig hos patienter med ITP och som har nedsatt leverfunktion, ska startdosen vara 25 mg en gång dagligen. Efter påbörjad eltrombopagbehandling hos patienter med nedsatt leverfunktion ska ett intervall på 3 veckor observeras innan dosen höjs.

Ingen dosjustering krävs för trombocytopena patienter med kronisk HCV och lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≤ 6). Hos patienter med kronisk HCV och nedsatt leverfunktion bör eltrombopagbehandlingen initieras med en dos på 25 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2). Efter initiering av eltrombopag till patienter med nedsatt leverfunktion ska ett intervall på 2 veckor observeras innan dosen höjs.

Det finns en ökad risk för biverkningar, inklusive leverdekomensation och tromboemboliska händelser (TEEs), hos trombocytopena patienter med avancerad kronisk leversjukdom som behandlas med eltrombopag antingen som förberedelse inför invasiva procedurer eller HCV-patienter som genomgår antiviral behandling (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Äldre

Det finns endast begränsade uppgifter om användning av eltrombopag till patienter med ITP i åldrarna 65 år och äldre och ingen klinisk erfarenhet till patienter med ITP över 85 år. I de kliniska studierna av eltrombopag iaktogs totalt sett inga kliniskt signifikanta skillnader i säkerhet för eltrombopag mellan patienter som var minst 65 år gamla och yngre patienter. Annan rapporterad klinisk erfarenhet har inte identifierat skillnader i svar mellan äldre och yngre patienter, men större känslighet hos vissa äldre personer kan inte uteslutas (se avsnitt 5.2).

Det finns begränsade data på användningen av eltrombopag till patienter med HCV över 75 år. Försiktighet bör iaktas hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Öst-/sydostasiatiska patienter

För vuxna och pediatrika patienter med öst-/sydostasiatiskt ursprung, inklusive de med nedsatt leverfunktion, bör eltrombopagbehandlingen inledas med en dos på 25 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Övervakning av patientens trombocytantal ska fortsätta och standardkriterierna för ytterligare dosmodifiering följas.

Pediatrik population

Eltrombopag Krka rekommenderas inte till barn under 1 års ålder med ITP på grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt. Säkerhet och effekt för eltrombopag har inte fastställts hos barn och ungdomar (< 18 år) med kronisk HCV-relaterad trombocytopeni. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna ska tas minst två timmar före eller fyra timmar efter intag av produkter såsom antacida, mejeriprodukter (eller andra livsmedel som innehåller kalcium) eller mineraltillskott som innehåller polyvalenta katjoner (t.ex. järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen eller zink) (se avsnitt 4.5 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot eltrombopag eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Det finns en ökad risk för biverkningar, inklusive livshotande leverdekomensation och tromboemboliska händelser, hos trombocytopena HCV-patienter med avancerad kronisk leversjukdom, vilken definieras av låga albuminnivåer ≤ 35 g/l eller model for end stage liver disease (MELD) poäng ≥ 10 , när de behandlas med eltrombopag i kombination med interferonbaserad terapi. Dessutom var nyttan av behandlingen beträffande andelen som uppnår bibehållen virologisk respons (SVR) jämfört med placebo blygsam hos dessa patienter (särskilt för dem med baslinje-albumin ≤ 35 g/l) jämfört med gruppen totalt. Hos dessa patienter bör behandling med eltrombopag endast initieras av läkare med erfarenhet av behandling av avancerad HCV, och endast när risken för trombocytopeni eller utebliven antiviral terapi nödvändiggör behandlingen. Om behandlingen anses kliniskt indicerad, krävs noggrann övervakning av dessa patienter.

Kombination med direktverkande antivirala medel

Säkerhet och effekt har inte fastställts i kombination med direktverkande antivirala medel som godkänts för behandling av kronisk hepatit C-infektion.

Risk för levertoxicitet

Administrering av eltrombopag kan orsaka onormal leverfunktion och svår levertoxicitet, som kan vara livshotande (se avsnitt 4.8).

Alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och bilirubin i serum ska bestämmas innan eltrombopagbehandlingen inleds, varannan vecka under dosjusteringsfasen och varje månad efter att en stabil dos fastställts. Eltrombopag hämmar UGT1A1 och OATP1B1, vilket kan leda till indirekt hyperbilirubinemi. Vid förhöjt bilirubinvärde ska fraktionering utföras. Onormala levervärden i serum ska kontrolleras med upprepade prover inom 3 till 5 dagar. Om de onormala värdena bekräftas ska de övervakas med fortsatta leverprover tills de försvinner, stabiliseras eller återgår till baslinjenivåerna. Eltrombopag ska sättas ut om ALAT-nivåerna ökar (≥ 3 gånger den övre gränsen för normalt [*upper limit of normal*, ULN] hos patienter med normal leverfunktion, eller ≥ 3 gånger baslinjenivån eller $> 5 \times$ ULN (det lägsta värdet ska väljas som gräns) hos patienter med förhöjning i transaminaser före behandling) och är:

- progressiva eller
- ihållande under ≥ 4 veckor eller
- åtföljs av ökat direkt bilirubin eller
- åtföljs av kliniska symtom på leverskada eller bevis på hepatisk dekomensation.

Försiktighet ska iakttas när eltrombopag administreras till patienter med leversjukdom. Hos ITP- och SAA-patienter ska en lägre startdos eltrombopag användas och noggrann övervakning ska utföras vid administrering till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Leverdekomensation (vid användning med interferon)

Leverdekomensation hos patienter med kronisk hepatit C: Övervakning krävs hos patienter med låga albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med MELD-poäng ≥ 10 vid baslinjen.

Patienter med kronisk HCV med levercirros kan löpa risk för leverdekomensation vid behandling med alfa-interferon. I två kontrollerade kliniska studier på trombocytopena patienter med HCV, inträffade leverdekomensation (ascites, hepatisk encefalopati, variceal blödning, spontan bakteriell peritonit) oftare i eltrombopagarmen (11 %) än i placeboarmen (6 %). Patienter med låga albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med en MELD-poäng ≥ 10 vid baslinjen, hade 3 gånger högre risk för leverdekomensation och en ökad risk för livshotande biverkningar jämfört med dem med mindre avancerad leversjukdom. Dessutom var nyttan av behandlingen beträffande andelen som uppnår SVR jämfört med placebo blygsam hos dessa patienter (särskilt för dem med baslinjealbumin ≤ 35 g/l) jämfört med gruppen totalt. Eltrombopag bör endast administreras till dessa patienter efter noggrant

övervägande av de förväntade fördelarna i jämförelse med riskerna. Patienter med dessa egenskaper bör noga övervakas för tecken och symptom på leverdekomensation. Se respektive produktresumé för interferon gällande utsättningskriterier. Eltrombopag bör avslutas om den antivirala behandlingen avbryts på grund av leverdekomensation.

Trombotiska/tromboemboliska komplikationer

I kontrollerade studier på trombocytopena patienter med HCV som fick interferon-baserad terapi (n = 1 439), upplevde 38 av 955 patienter (4 %) som behandlades med eltrombopag och 6 av 484 patienter (1 %) i placebogruppen TEEs. Rapporterade trombotiska/tromboemboliska komplikationer inkluderade både venösa och arteriella händelser. Majoriteten av TEE var inte allvarliga och återställda vid slutet av studien. Trombos i vena portae var den vanligaste tromboemboliska händelsen i båda behandlingsgrupperna (2 % för patienter behandlade med eltrombopag jämfört med <1 % för placebo). Inget specifikt tidsmässigt samband mellan behandlingens början och de tromboemboliska händelserna observerades. Patienter med låga albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller MELD-poäng ≥ 10 löpte dubbelt så hög risk för tromboemboliska händelser jämfört med dem med högre albuminnivåer. Patienter ≥ 60 år hade dubbelt så hög risk för tromboemboliska händelser jämfört med yngre patienter. Eltrombopag bör endast ges till dessa patienter efter noggrant övervägande av de förväntade fördelarna jämfört med riskerna. Patienterna bör övervakas noga för tecken och symptom på TEE.

Risken för tromboemboliska händelser har befunnits vara förhöjd hos patienter med kronisk leversjukdom som behandlats med 75 mg eltrombopag en gång dagligen i 2 veckor som förberedelse för invasiva åtgärder. Sex av 143 vuxna patienter (4 %) med kronisk leversjukdom som behandlades med eltrombopag fick tromboemboliska händelser (alla i vena portae-systemet) och två av 145 patienter (1 %) i placebogruppen fick tromboemboliska händelser (en i vena portae-systemet och en myokardinfarkt). Hos fem av de 6 patienterna som behandlades med eltrombopag inträffade den trombotiska komplikationen vid trombocytnivåer $> 200\ 000/\mu\text{l}$ och inom 30 dagar efter sista dosen eltrombopag. Eltrombopag är inte indicerat för behandling av trombocytopeni hos patienter med kronisk leversjukdom som förberedelse inför invasiva ingrepp.

I kliniska studier med eltrombopag vid ITP observerades tromboemboliska händelser vid låga och normala trombocytantal. Försiktighet bör iakttas när eltrombopag ges till patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism, inklusive men ej begränsat till, nedärvda (t.ex. faktor V Leiden) eller förvärvade riskfaktorer (t.ex. ATIII-brist, antifosfolipidsyndrom), hög ålder, patienter med långa perioder av orörlighet, maligniteter, preventivmedel och hormonbehandling, kirurgi/trauma, fetma och rökning. Trombocytantalet ska övervakas noggrant och en reduktion av dosen eller avbrytande av eltrombopagbehandling bör tas i beaktande om trombocytantalet överskrider målnivåerna (se avsnitt 4.2). Nyttarisk-balansen ska övervägas hos patienter med risk för TEE av någon etiologi.

Inget fall av TEE identifierades under en klinisk studie vid refraktär SAA, men risken för dessa händelser kan inte uteslutas i denna patientpopulation på grund av det begränsade antalet exponerade patienter. Eftersom den högsta tillåtna dosen är indicerad för patienter med SAA (150 mg/dag) och på grund av reaktionens art, kan TEE förväntas i denna patientpopulation.

Eltrombopag bör inte användas till ITP-patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≥ 5), såvida inte den förväntade nyttan överväger risken för trombos i vena portae. När behandlingen anses lämplig till patienter med nedsatt leverfunktion ska försiktighet iakttas vid administrering av eltrombopag (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Blödning efter utsättning av eltrombopag

Det är sannolikt att trombocytopenin återkommer hos ITP-patienter när behandlingen med eltrombopag sätts ut. Efter utsättning av eltrombopag återgår trombocytantalet till baslinjenivåer inom 2 veckor hos majoriteten av patienter, vilket ökar blödningsrisken och kan i vissa fall leda till blödning. Denna risk ökar om eltrombopagbehandlingen sätts ut när antikoagulans eller trombocyttaggregationshämmande medel används. Om behandlingen med eltrombopag sätts ut,

rekommenderas att ITP-behandling påbörjas igen enligt aktuella behandlingsriktlinjer. Ytterligare medicinsk behandling kan innebära utsättning av antikoagulans- och/eller trombocytaggregationshämmande terapi, reversering av antikoagulation eller trombocytstöd. Trombocytantalet måste övervakas varje vecka i 4 veckor efter att eltrombopag satts ut.

I kliniska studier vid HCV, har en högre förekomst av gastrointestinal blödning, inklusive allvarliga och dödliga fall rapporterats efter utsättande av peginterferon, ribavirin, och eltrombopag. Efter avslutad behandling, bör patienter övervakas för eventuella tecken eller symtom på gastrointestinal blödning.

Bildande av retikulin i benmärg och risk för benmärgsfibros

Eltrombopag kan öka risken för utveckling eller progression av retikulinfibrer i benmärgen. Relevansen av detta fynd har, liksom för andra trombopoetinreceptoragonister (TPO-R), ännu inte fastställts.

Innan behandling med eltrombopag inleds ska perifert blodutstryk undersökas noga så att en baslinjenivå fastställs för cellulära morfologiska abnormiteter. Efter identifiering av en stabil eltrombopagdos ska fullständigt blodstatus inklusive differentialräkning av vita blodkroppar utföras varje månad. Om omogna eller dysplastiska celler iaktas ska perifera blodutstryk undersökas med avseende på nya eller förvärrade morfologiska abnormiteter (t.ex. droppformade och kärnförsedda blodkroppar, omogna vita blodkroppar) eller cytopeni(er). Om patienten utvecklar nya eller förvärrade morfologiska abnormiteter eller cytopeni(er) ska behandlingen med eltrombopag sättas ut och en benmärgsbiopsi inkluderande färgning för fibros övervägas.

Progression av existerande myelodysplastiskt syndrom (MDS)

Det finns en teoretisk risk för att TPO-R-agonister kan stimulera progression av existerande hematologiska maligniteter som t.ex. MDS. TPO-R-agonister är tillväxtfaktorer som leder till trombopoetisk stamcellsexpansion, differentiering och trombocytproduktion. TPO-R uttrycks i huvudsak på ytan av myeloida celler.

I kliniska studier med en TPO-R-agonist till patienter med MDS, har fall av övergående ökning i antalet blastceller observerats och fall av progression av MDS-sjukdomen till akut myeloisk leukemi (AML) har rapporterats.

ITP- eller SAA-diagnosen hos vuxna och äldre patienter ska bekräftas genom uteslutning av andra kliniska diagnoser med förekomst av trombocytopeni, framför allt måste diagnosen MDS uteslutas. Benmärgsaspiration och biopsi bör övervägas under sjukdomens förlopp och behandling, framförallt hos patienter över 60 år, patienter med systemiska symtom eller avvikande statusfynd som t.ex. ökat antal perifera blastceller.

Effekten och säkerheten för eltrombopag har inte fastställts för behandling av trombocytopeni på grund av MDS. Eltrombopag Krka ska inte användas utanför kliniska studier för behandling av trombocytopeni på grund av MDS.

Cytogenetiska abnormiteter och progression till MDS/AML hos patienter med SAA

Cytogenetiska abnormiteter kan inträffa hos SAA-patienter. Det är inte känt om eltrombopag ökar risken för cytogenetiska abnormiteter hos patienter med SAA. I den kliniska fas II-studien vid refraktär SAA med eltrombopag med en startdos på 50 mg/dag (ökad varannan vecka till högst 150 mg/dag) (ELT112523), observerades incidensen av nya cytogenetiska abnormiteter hos 17,1 % av de vuxna patienterna [7/41 (varav 4 hade förändringar i kromosom 7)]. Mediantiden i studien till en cytogenetisk abnormitet var 2,9 månader.

I en klinisk fas II-studie vid refraktär SAA med eltrombopag med en dos av 150 mg/dag (med etniska eller åldersrelaterade modifieringar som angivet) (ELT116826), observerades incidensen av nya

cytogeniska abnormiteter hos 22,6 % av de vuxna patienterna [7/31 (varav 3 av dem hade förändringar i kromosom 7)]. Alla 7 patienter hade normal cytogenetik vid studiens början. Sex patienter hade cytogenetisk abnormitet vid månad 3 med eltrombopagbehandling och en patient hade cytogenetisk abnormitet vid månad 6.

I kliniska studier med eltrombopag vid SAA diagnostiserades 4 % av patienterna (5/133) med MDS. Mediantiden till diagnos var 3 månader efter påbörjad eltrombopagbehandling.

För SAA-patienter refraktära mot eller tungt förbehandlade med tidigare immunsuppressiv behandling rekommenderas benmärgsundersökning med aspiration för cytogenetik innan insättning av eltrombopag, efter 3 månaders behandling och ytterligare 6 månader senare. Om nya cytogeniska abnormiteter upptäcks, ska noggrant övervägas om fortsatt behandling med eltrombopag är lämplig.

Ögonförändringar

Katarakt iaktogs i toxikologistudier av eltrombopag hos gnagare (se avsnitt 5.3). I kontrollerade studier på trombocytopena patienter med HCV, som fick interferonterapi (n = 1 439), rapporterades progression av existerande baslinje-katarakt eller fall av katarakt hos 8 % av eltrombopaggruppen och 5 % av placebogruppen. Näthinneblödningar, mestadels grad 1 eller 2, har rapporterats hos HCV-patienter som fått interferon, ribavirin och eltrombopag (2 % av eltrombopaggruppen och 2 % av placebogruppen). Blödningar uppstod på ytan av näthinnan (preretinal), under näthinnan (subretinal) eller i den retinala vävnaden. Rutinmässig oftalmologisk uppföljning av patienterna rekommenderas.

QT/QTc-förlängning

En QTc-studie på friska försökspersoner som fick 150 mg eltrombopag per dag visade inte någon kliniskt signifikant effekt på hjärtrepolarisationen. QTc-förlängning har rapporterats i kliniska studier på patienter med ITP och trombocytopena patienter med HCV. Den kliniska betydelsen av dessa QTc-förlängningar är okänd.

Uteblivet svar på eltrombopag

Uteblivet svar eller misslyckande att bibehålla ett trombocytsvar med eltrombopagbehandling inom det rekommenderade doseringsintervallet ska föranleda en sökning av orsaksfaktorer, bland annat förhöjt benmärgsretikulin.

Pediatrisk population

Ovanstående varningar och försiktighet för ITP gäller också för den pediatrika populationen.

Påverkan på laborietester

Eltrombopag är starkt färgat och därmed finns risk för att vissa laborietester störs. Missfärgning av serum och påverkan av totalnivåer vid bilirubin- och kreatinintestning har rapporterats hos patienter som tagit eltrombopag. Om laborieresultaten och de kliniska observationerna är inkonsekventa kan omtestning med hjälp av en annan metod bidra till att validera resultatet.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av eltrombopag på andra läkemedel

HMG-CoA-reduktashämmare

Administrering av eltrombopag 75 mg en gång dagligen i 5 dagar med en enkeldos på 10 mg av OATP1B1- och BCRP-substratet rosuvastatin till 39 friska vuxna studiedeltagare ökade plasmarosuvastatin C_{\max} 103 % (90 % konfidensintervall [KI]: 82 %, 126 %) och $AUC_{0-\infty}$ 55 % (90 % KI: 42 %, 69 %). Interaktioner förväntas även med andra HMG-CoA-reduktashämmare, bland annat atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin och simvastatin. Vid samtidig tillförsel med eltrombopag bör en reducerad dos av statiner övervägas och statinbiverkningar bör noga övervakas (se avsnitt 5.2).

OATP1B1- och BCRP-substrater

Samtidig administrering av eltrombopag och OATP1B1- (t.ex. metotrexat) och BCRP-substrater (t.ex. topotekan och metotrexat) ska ske med försiktighet. (se avsnitt 5.2).

Cytokrom P450-substrater

I studier som använde humana levermikrosomer visade eltrombopag (upp till 100 μM) ingen hämning *in vitro* av CYP450-enzymerna 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 och 4A9/11 och var en hämmare av CYP2C8 och CYP2C9 enligt bestämning med hjälp av paklitaxel och diklofenak som undersökningssubstrat. Administrering av eltrombopag 75 mg en gång dagligen i 7 dagar till 24 friska manliga studiedeltagare hämmade eller inducerade inte metabolism av undersökningssubstrat för 1A2 (koffein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) eller 3A4 (midazolam) hos människa. Inga kliniskt signifikanta interaktioner förväntas när eltrombopag och CYP450-substrat samadministreras (se avsnitt 5.2).

HCV-proteashämmare

Dosjustering behövs inte när eltrombopag administreras samtidigt med antingen telaprevir eller boceprevir. Samtidig tillförsel av en enkeldos eltrombopag 200 mg med telaprevir 750 mg var 8:e timme ändrade inte plasmanivåerna av telaprevir.

Samtidig administrering av en enkeldos eltrombopag 200 mg med boceprevir 800 mg var 8:e timme ändrade inte $AUC_{(0-\tau)}$ för boceprevir i plasma, men ökade C_{\max} med 20 % och minskade C_{\min} med 32 %. Den kliniska relevansen för minskningen av C_{\min} har inte fastställts. Ökad klinisk och laboriemässig övervakning för HCV-suppression rekommenderas.

Effekter av andra läkemedel på eltrombopag

Ciklosporin

Samtidig administrering av eltrombopag med 200 mg och 600 mg ciklosporin (BCRP hämmare) minskar eltrombopagexponeringen. Samtidig administrering av 200 mg ciklosporin minskade C_{\max} och $AUC_{0-\infty}$ hos eltrombopag med 25 % respektive 18 %. Samtidig administrering av 600 mg ciklosporin minskade C_{\max} och $AUC_{0-\infty}$ hos eltrombopag med 39 % respektive 24 %. Baserat på patientens svar i trombocytantal kan eltrombopagdos justeras under behandlingen (se avsnitt 4.2). Trombocytantalet bör övervakas varje vecka under minst 2 till 3 veckor när eltrombopag administreras samtidigt med ciklosporin. Eltrombopagdos kan behöva ökas baserat på trombocytantalet.

Polyvalenta katjoner (kelering)

Eltrombopag kelerar med polyvalenta katjoner som t.ex. järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen och zink. Administrering av en enkeldos eltrombopag 75 mg tillsammans med ett antacida med

polyvalent katjon (1 524 mg aluminiumhydroxid och 1 425 mg magnesiumkarbonat) minskade plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\infty)}$ med 70 % (90 % KI: 64 %, 76 %) och C_{max} med 70 % (90 % KI: 62 %, 76 %). Eltrombopag ska tas minst två timmar före eller fyra timmar efter produkter såsom antacida, mejeriprodukter eller mineraltillskott som innehåller polyvalenta katjoner för att undvika signifikant minskning av eltrombopagabsorptionen till följd av katering (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Samtidig administrering av eltrombopag och lopinavir/ritonavir kan göra att koncentrationen av eltrombopag minskar. En studie av 40 friska frivilliga försökspersoner visade att samtidig administrering av en enkeldos på 100 mg eltrombopag med upprepad dos lopinavir/ritonavir om 400/100 mg två gånger dagligen resulterade i en minskning av plasmaeltrombopag $AUC_{0-\infty}$ med 17 % (90 % CI: 6,6 %, 26,6 %). Försiktighet ska därför iakttas när eltrombopag samadministreras med lopinavir/ritonavir. Trombocytantalet ska övervakas noga så att det säkerställs att eltrombopagdoserna hanteras på lämpligt medicinskt sätt när behandling med lopinavir/ritonavir inleds eller avbryts.

Hämmare och inducerare av CYP1A2 och CYP2C8

Eltrombopag metaboliseras via flera vägar, inklusive CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 och UGT1A3 (se avsnitt 5.2). Läkemedel som inhiberar eller inducerar ett enda enzym påverkar sannolikt inte eltrombopagkoncentrationerna signifikant i plasma, medan läkemedel som hämmar eller inducerar flera enzymer har potential att öka (t.ex. fluvoxamin) eller minska (t.ex. rifampicin) eltrombopagkoncentrationerna.

HCV-proteashämmare

Resultaten från en farmakokinetisk (PK) drug-drug-interaktionsstudie visade att samtidig administrering av upprepade doser av boceprevir 800 mg var 8:e timme eller telaprevir 750 mg var 8:e timme med en engångsdos av eltrombopag 200 mg påverkade inte plasmaexponeringen av eltrombopag i någon kliniskt signifikant utsträckning.

Läkemedel för behandling av ITP

Läkemedel som används för behandling av ITP i kombination med eltrombopag i kliniska studier omfattade kortikosteroider, danazol och/eller azatioprin, intravenöst immunglobulin (IVIG) och anti-D-immunglobulin. Trombocytantalet ska övervakas när eltrombopag kombineras med andra läkemedel för behandling av ITP så att trombocytantal utanför det rekommenderade intervallet undviks (se avsnitt 4.2).

Interaktion med föda

Administrering av eltrombopag som tablett eller pulver till oral suspension tillsammans med måltid med högt kalciuminnehåll (t.ex. en måltid som innehöll mejeriprodukter) minskade signifikant eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} i plasma. Däremot föranledde administrering av eltrombopag två timmar före eller fyra timmar efter en måltid med högt kalciuminnehåll eller tillsammans med mat med lågt kalciuminnehåll [< 50 mg kalcium] ingen förändring av eltrombopagexponeringen i plasma i någon kliniskt signifikant utsträckning (se avsnitt 4.2).

Administrering av en enkeldos på 50 mg eltrombopag som tablett tillsammans med en standardfrukost med högt kaloriinnehåll, högt fettinnehåll och med mejeriprodukter minskade genomsnittlig plasmaeltrombopag $AUC_{0-\infty}$ med 59 % och genomsnittligt C_{max} med 65 %.

Administrering av en enkeldos på 25 mg eltrombopag som pulver för oral suspension tillsammans med en måltid med högt kalciuminnehåll och måttligt fett- och kaloriinnehåll minskade genomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ med 75 % och genomsnittligt C_{max} med 79 %. Reduktionen av exponering dämpades då en enkeldos på 25 mg eltrombopag pulver till oral suspension administrerades 2 timmar före en måltid

med högt kalciuminnehåll (genomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ minskade med 20 % och genomsnittligt C_{max} med 14 %).

Föda med ett lågt kalciuminnehåll (< 50 mg kalcium), bland annat frukt, mager skinka, nötkött och oberikat (utan tillsats av kalcium, magnesium eller järn) fruktjuice, oberikat sojamjolk och oberikat spannmål hade ingen signifikant inverkan på exponeringen av eltrombopag i plasma, oberoende av kalori- och fettinnehåll (se avsnitt 4.2 och 4.5).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller otillräckliga uppgifter från användning av eltrombopag hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Eltrombopag Krka rekommenderas inte under graviditet.

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel för män och kvinnor

Eltrombopag Krka rekommenderas inte till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om eltrombopag/metaboliter utsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier har visat att eltrombopag troligtvis utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan därför inte uteslutas. Ett beslut måste fattas huruvida man ska avbryta amningen eller fortsätta/avstå från Eltrombopag Krka-terapi med hänsyn till nyttan för barnet med amning och nyttan för kvinnan med terapi.

Fertilitet

Fertiliteten påverkades inte hos han- eller honråttor vid doser jämförbara med dem till människor. Dock kan en risk för människa inte uteslutas (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eltrombopag har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för eltrombopag, inklusive yrsel och bristande vakenhet, bör hållas i åtanke vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver omdöme samt motoriska och kognitiva färdigheter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Immun trombocytopeni hos vuxna och barn

Säkerheten av eltrombopag bedömdes hos vuxna patienter (N = 763) med hjälp av de sammanslagna dubbelblinda, placebokontrollerade studierna TRA100773A och B, TRA102537 (RAISE) och TRA113765, där 403 patienter exponerades för eltrombopag och 179 för placebo, förutom data från de avslutade öppna studierna (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) och TRA112940 (se avsnitt 5.1). Patienter fick studieläkemedel i upp till 8 år (i EXTEND). De viktigaste allvarliga biverkningarna var levertoxicitet och trombolytiska/tromboemboliska händelser. De vanligaste biverkningarna som förekom hos minst 10 % av inkluderade patienter: illamående, diarré förhöjt alaninaminotransferas och ryggsmärta.

Säkerheten av eltrombopag hos barn (1–17 år) med tidigare behandlad ITP har påvisats i två studier. (N = 171) (se avsnitt 5.1) PETIT2 (TRA115450) var en två-delad, dubbelblind och öppen, randomiserad, placebokontrollerad studie. Patienterna randomiserades 2:1 och fick eltrombopag (n = 63) eller placebo (n = 29) i upp till 13 veckor under den randomiserade perioden av studien. PETIT (TRA108062) var en tre-delad, förskjuten kohort-, öppen och dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie. Patienterna randomiserades 2:1 och fick eltrombopag (n = 44) eller placebo (n = 21), i upp till 7 veckor. Biverkningsprofilen var jämförbar med den som sågs för vuxna, dock sågs några ytterligare biverkningar, markerade med ♦ i tabellen nedan. De vanligaste allvarliga biverkningarna hos pediatrika ITP-patienter från 1 års ålder (som förekom hos minst 3 % och oftare än med placebo) var övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, hosta, feber, buksmärter, orofaryngala smärter, tandvärk samt rinorré.

Trombocytopeni med HCV-infektion hos vuxna patienter

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 behandlade med eltrombopag) och ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) var randomiserade dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenterstudier för att bedöma effektiviteten och säkerheten av eltrombopag hos trombocytopeniska patienter med HCV-infektion, som annars skulle kunnat påbörja antiviral terapi. I HCV-studierna bestod säkerhetspopulationen av alla randomiserade patienter som fick dubbelblint studieläkemedel under del 2 i ENABLE 1 (eltrombopagbehandling n = 450, placebobehandling n = 232) och ENABLE 2 (eltrombopagbehandling n = 506, placebobehandling n = 252). Patienterna analyseras enligt den erhållna behandlingen (total säkerhet, dubbelblind population; eltrombopag n = 955 och placebo n = 484). De vanligaste allvarliga biverkningarna som noterades var levertoxicitet och trombotiska/tromboemboliska händelser. De vanligaste biverkningarna upplevdes av minst 10 % av patienterna inkluderade: huvudvärk, anemi, minskad aptit, hosta, illamående, diarré, hyperbilirubinemi, alopeci, klåda, myalgi, feber, trötthet, influensaliknande sjukdom, asteni, frossa och ödem.

Svår aplastisk anemi hos vuxna patienter

Säkerheten av eltrombopag vid svår aplastisk anemi har utvärderats i en öppen studie, enkelarm, (N = 43) i vilken 11 patienter (26 %) behandlades i >6 månader och 7 patienter (16 %) behandlades i >1 år (se avsnitt 5.1). De vanligaste biverkningarna upplevda av minst 10 % av patienterna inkluderade: huvudvärk, yrsel, hosta, orofaryngala smärter, rinorré, illamående, diarré, buksmärter, förhöjda transaminaser, ledvärk, smärta i extremiteter, muskelspasmer, trötthet och feber.

Tabell över biverkningar

Biverkningar från ITP-studierna på vuxna (N = 763), ITP-studierna på barn (N = 171), HCV-studierna (N = 1 520), SAA-studierna (N = 43) och rapporter efter marknads godkännande redovisas nedan enligt MedDRA:s organsystem och frekvens. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens, med de vanligaste biverkningarna först. Frekvenserna före varje biverkning baseras på följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$), mycket sällsynta ($< 1/10 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

ITP-studiepopulation

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Nasofaryngit♦, övre luftvägsinfektion♦
	Vanliga	Faryngit, influensa, oral herpes, pneumoni, sinusit, tonsillit, luftvägsinfektion, gingivit
	Mindre vanliga	Hudinfektion

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mindre vanliga	Rektosigmoid cancer
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi, eosinofili, leukocytos, trombocytopeni, sänkt hemoglobin, minskat antal vita blodkroppar
	Mindre vanliga	Anisocytos, hemolytisk anemi, myelocytos, ökat antal stavkärniga neutrofila leukocyter, myelocyt förekomst, förhöjt trombocytantal, förhöjt hemoglobin
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalemi, minskad aptit, förhöjd urinsyra i blodet
	Mindre vanliga	Anorexi, gikt, hypokalcemi
Psykiska störningar	Vanliga	Sömnstörningar, depression
	Mindre vanliga	Apati, humörförändringar, gråtmildhet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Parestesi, hypoestesi, sömnighet, migrän
	Mindre vanliga	Tremor, balansstörningar, dysestesi, hemipares, migrän med aura, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, talstörningar, toxisk neuropati, vaskulär huvudvärk
Ögon	Vanliga	Torra ögon, dimsyn, ögonsmärta, minskad synskärpa
	Mindre vanliga	Linsgrumligheter, astigmatism, kortikal katarakt, ökat tårflöde, retinalblödning, retinal pigmentepiteliopati, synnedsättning, onormala resultat vid synskärpetester, blefarit och keratoconjunctivitis sicca
Öron och balansorgan	Vanliga	Öronsmärta, yrsel
Hjärtat	Mindre vanliga	Takykardi, akut hjärtinfarkt, kardiovaskulära störningar, cyanos, sinustakykardi, förlängt QT på EKG
Blodkärl	Vanliga	Djup ventrombos, hematom, värmevallningar
	Mindre vanliga	Emboli, yttlig tromboflebit, blodvallningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta*
	Vanliga	Orofaryngala smärtor*, rinorré*
	Mindre vanliga	Lungemboli, lunginfarkt, obehag i näsan, orofaryngeala blåsor, bihålebesvär, sömnapné syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, diarré
	Vanliga	Munsår, tandvärk*, kräkning, buksmärta*, munblödning, flatulens * Mycket vanliga vid pediatrik ITP
	Mindre vanliga	Muntorrhet, glossodyn, ömhet i buken, missfärgad feces, matförgiftning, frekventa tarmtömningar, hematemes, obehagskänsla i munnen
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas†
	Vanliga	Förhöjt aspartataminotransferas†, hyperbilirubinemi, onormal leverfunktion

	Mindre vanliga	Kolestas, leverlesion, hepatit, läkemedelsinducerad leverskada
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag, alopeci, hyperhidros, generaliserad klåda, petekier
	Mindre vanliga	Urtikaria, dermatos, kallsvettning, erytem, melanos, pigmenteringsrubbningar, missfärgning av huden, hudexfoliation
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ryggsmärta
	Vanliga	Myalgi, muskelspasmer, muskuloskeletal smärta, skelettsmärta
	Mindre vanliga	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Vanliga	Proteinuri, förhöjt kreatinin i blod, trombotisk mikroangiopati med njursvikt [‡]
	Mindre vanliga	Njursvikt, leukocyturi, lupusnephrit, nokturi, förhöjt blodurea, förhöjt protein/kreatinin-förhållande i urinen
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Menorragi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber*, bröstsmärta, asteni *Mycket vanliga vid pediatrik ITP
	Mindre vanliga	Värmekänsla, blödning vid kärlpunktionsstället, pirrighetskänsla, inflammation i sår, sjukdomskänsla, främmandekroppskänsla
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet
	Mindre vanliga	Förhöjt albumin i blodet, förhöjt totalt protein, minskat albumin i blodet, förhöjt pH i urinen
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Solbränna

♦ Ytterligare biverkningar som observerats i pediatrika studier (i åldersgruppen 1–17 år).

† Ökning av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas kan förekomma samtidigt, även om med en lägre frekvens.

‡ Grupperad term med föredragna termerna, akut njurskada och njursvikt.

HCV-studiepopulation (i kombination med anti-viral interferon- och ribavirintterapi)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urinvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, bronkit, nasofaryngit, influensa, oral herpes
	Mindre vanliga	Gastroenterit, faryngit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Malign levertumör
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi
	Vanliga	Lymfopeni
	Mindre vanliga	Hemolytisk anemi
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit
	Vanliga	Hyperglykemi, onormal viktnedgång
Psykiska störningar	Vanliga	Depression, oro, sömnstörningar

	Mindre vanliga	Förvirringstillstånd, agitation
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel, störd uppmärksamhet, dysgeusi, hepatisk encefalopati, letargi, försämrat minne, parestesi
Ögon	Vanliga	Katarakt, retinala exsudat, torra ögon, okulär ikterus, retinal blödning
Öron och balansorgan	Vanliga	Vertigo
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta
	Vanliga	Dyspné, orofaryngeal smärta, ansträngningsutlöst dyspné, produktiv hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, diarré
	Vanliga	Kräkningar, ascites, buksmärtor, smärta i övre buken, dyspepsi, torr mun, förstoppning, spänd buk, tandvärk, stomatit, gastroesofageal refluxsjukdom, hemorrojder, magbesvär, esofagusvaricer
	Mindre vanliga	Blödande esofagusvaricer, gastrit, aftös stomatit
Lever och gallvägar	Vanliga	Hyperbilirubinemi, gulsot, läkemedelsinducerad leverskada
	Mindre vanliga	Trombos i vena portae, leversvikt
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Klåda
	Vanliga	Utslag, torr hud, eksem, kliande utslag, erytem, hyperhidros, generaliserad klåda, alopeci
	Mindre vanliga	Hudlesioner, missfärgning av huden, hyperpigmentering av huden, nattliga svettningar
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi
	Vanliga	Artralgi, muskelpasmer, ryggsmärta, smärta i extremiteter, muskuloskeletal smärta, skelettsmärta
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Trombotisk mikroangiopati med akut njursvikt†, dysuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Feber, trötthet, influensaliknande sjukdom, asteni, frossa
	Vanliga	Irritabilitet, smärta, sjukdomskänsla, reaktion vid injektionsstället, icke-kardiell bröstsmärta, ödem, perifert ödem
	Mindre vanliga	Klåda vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället, obehag i bröstet
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodbilirubin, viktminskning, minskat antal vita blodkroppar, minskat hemoglobin, minskat neutrofilantal, förhöjt INR, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förhöjt blodglukos, minskat blodalbumin
	Mindre vanliga	QT-förlängning på EKG

† Grupperad term med föredragna termer oliguri, njursvikt och nedsatt njurfunktion.

SAA-studiepopulation

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Neutropeni, mjältinfarkt
Metabolism och nutrition	Vanliga	Järninlagring, minskad aptit, hypoglykemi, ökad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Oro, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Vanliga	Synkope
Ögon	Vanliga	Torra ögon, katarakt, okulär gulsot, dimsyn, nedsatt syn, fläckar i synfältet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta, orofaryngeal smärta, rinorré
	Vanliga	Epistaxis
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, illamående, gingival blödning, buksmärta
	Vanliga	Blåsor i munslemhinnan, munsmärta, kräkning, magbesvär, förstoppning, spänd buk, dysfagi, missfärgad feces, svullen tunga, gastrointestinal motilitetsstörning, flatulens
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser
	Vanliga	Förhöjt blodbilirubin (hyperbilirubinemi), gulsot
	Inte känd	Läkemedelsinducerad leverskada* * Fall av läkemedelsinducerad leverskada har rapporterats hos patienter med ITP och HCV
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Petekier, utslag, klåda, urtikaria, hudlesioner, makulärt utslag
	Inte känd	Missfärgning av huden, hyperpigmentering av huden
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi, smärta i extremiteter, muskelspasmer
	Vanliga	Ryggsmärta, myalgi, skelettsmärta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Kromaturi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet, feber, frossa
	Vanliga	Asteni, perifert ödem, sjukdomskänsla
Investigations	Vanliga	Förhöjt blodkreatinfosfokinas

Beskrivning av vissa biverkningar

Trombotiska/tromboemboliska händelser (TEE)

I 3 kontrollerade och 2 okontrollerade kliniska studier med vuxna patienter med ITP som erhöll eltrombopag (n = 446) upplevde 17 patienter totalt 19 tromboemboliska händelser, bland annat (ordnade efter minskande förekomst) djup ventrombos (n = 6), lungemboli (n = 6), akut myokardinfarkt (n = 2), cerebral infarkt (n = 2), emboli (n = 1) (se avsnitt 4.4).

Efter 2 veckors behandling som förberedelse för invasiva ingrepp i en placebokontrollerad studie (n = 288, säkerhetspopulation) fick 6 av 143 vuxna patienter (4 %) med kronisk leversjukdom som fått eltrombopag 7 tromboemboliska händelser i vena portae-systemet, och 2 av 145 patienter (1 %) i

placebogrupperna fick 3 tromboemboliska händelser. Fem av de 6 patienterna som behandlades med eltrombopag fick tromboemboliska händelser vid trombocytnivåer > 200 000/ μ l.

Inga specifika riskfaktorer identifierades hos de patienter som fick tromboemboliska händelser med undantag för trombocytnivåer \geq 200 000/ μ l (se avsnitt 4.4).

I kontrollerade studier på trombocytopena patienter med HCV (n = 1 439), upplevde 38 av 955 patienter (4 %) som behandlades med eltrombopag och 6 av 484 patienter (1 %) i placebogrupperna någon TEE. Trombos i vena portae var den vanligaste TEE i båda behandlingsgrupperna (2 % av patienterna som behandlades med eltrombopag jämfört med <1 % av patienterna som fick placebo) (se avsnitt 4.4). Patienter med låga albuminnivåer (\leq 35 g/l) eller MELD-poäng \geq 10 löpte dubbelt så hög risk för tromboemboliska händelser jämfört med dem med högre albuminnivåer. Patienter \geq 60 år hade dubbelt så hög risk för tromboemboliska händelser jämfört med yngre patienter.

Leverdekompensation (vid användning med interferon)

Patienter med kronisk HCV med cirros kan löpa risk för leverdekompensation vid behandling med alfa-interferon. I 2 kontrollerade kliniska studier på trombocytopena patienter med HCV, rapporterades leverdekompensation (ascites, hepatisk encefalopati, variceal blödning, spontan bakteriell peritonit) oftare i eltrombopag armen (11 %) än i placeboarmen (6 %). Patienter med låga albuminnivåer (\leq 35 g/l) eller MELD-poäng \geq 10 vid baslinjen, hade 3 gånger högre risk för leverdekompensation och en ökad risk för livshotande biverkningar jämfört med dem med mindre avancerad leversjukdom. Eltrombopag bör endast administreras till dessa patienter efter noggrant övervägande av de förväntade fördelarna i jämförelse med riskerna. Patienter med dessa egenskaper bör noga övervakas för tecken och symtom på leverdekompensation (se avsnitt 4.4).

Levertoxicitet

I de kontrollerade kliniska studierna vid kronisk ITP med eltrombopag observerades öknings av ALAT, ASAT och bilirubin i serum (se avsnitt 4.4).

Dessa fynd var mestadels milda (grad 1–2), reversibla och åtföljdes inte av kliniskt signifikanta symtom som skulle indikera en nedsatt leverfunktion. I de tre placebokontrollerade studierna hos vuxna med kronisk ITP upplevde 1 patient i placebogrupperna och 1 patient i eltrombopaggruppen abnormala leverprover, grad 4. I två placebokontrollerade studier på pediatrika patienter (i åldersgruppen 1–17 år) med kronisk ITP rapporterades ALAT \geq 3 x ULN hos 4,7 % och 0 % av eltrombopag- respektive placebogrupperna.

I 2 kontrollerade kliniska studier på patienter med HCV, rapporterades ALAT eller ASAT \geq 3 x ULN hos 34 % och 38 % av eltrombopag- respektive placebogrupperna. De flesta patienter som får eltrombopag i kombination med peginterferon-/ribavirinbehandling kommer att uppleva indirekt hyperbilirubinemi. Totalt rapporterades totalt bilirubin \geq 1,5 x ULN hos 76 % och 50 % av eltrombopag- respektive placebogrupperna.

I den enkelarmade fas II-studien vid refraktär SAA rapporterades samtidig ALAT eller ASAT > 3 x ULN med totalt (indirekt) bilirubin > 1,5 x ULN hos 5 % av patienterna. Totalt bilirubin > 1,5 x ULN inträffade hos 14 % av patienterna.

Trombocytopeni efter utsättning av behandling

I de 3 kontrollerade kliniska studierna på ITP iaktogs övergående minskningar av trombocytantalet till nivåer under baslinjen efter att behandlingen satts ut hos 8 % av eltrombopag- respektive 8 % av placebogrupperna (se avsnitt 4.4).

Förhöjt benmärgsretikulin

Under programmet hade inga patienter tecken på kliniskt relevanta benmärgsabnormiteter eller kliniska fynd som skulle tyda på benmärgsdysfunktion. Hos ett fåtal ITP-patienter avbröts eltrombopagbehandlingen på grund av benmärgsretikulin (se avsnitt 4.4).

Cytogenetiska abnormiteter

I fas II-studien vid refraktär SAA med eltrombopag med en startdos på 50 mg/dag (ökad varannan vecka till högst 150 mg/dag) (ELT112523), observerades incidensen av nya cytogenetiska abnormiteter hos 17,1 % av de vuxna patienterna [7/41 (varav 4 av dem hade förändringar i kromosom 7)]. Mediantiden i studien till en cytogenetisk abnormitet var 2,9 månader.

I fas II-studien vid refraktär SAA med eltrombopag med en dos av 150 mg/dag (med etniska eller åldersrelaterade modifieringar som angivet) (ELT116826), observerades incidensen av nya cytogenetiska abnormiteter hos 22,6 % av de vuxna patienterna [7/31 (varav 3 av dem hade förändringar i kromosom 7)]. Alla 7 patienter hade normal cytogenetik vid studiens början. Sex patienter hade cytogenetisk abnormitet vid månad 3 med eltrombopagbehandling och en patient hade cytogenetisk abnormitet vid månad 6.

Hematologiska maligniteter

I den öppna, enkelarmade SAA-studien diagnostiserades tre (7 %) patienter med MDS efter behandling med eltrombopag. I de två pågående studierna (ELT116826 och ELT116643) har 1/28 (4 %) och 1/62 (2 %) patienter diagnostiserats med MDS eller AML i respektive studie.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid överdosering kan trombocytantalet öka kraftigt och resultera i trombotiska/tromboemboliska komplikationer. Vid en överdos ska oral tillförsel av ett metallkatjoninnehållande preparat, t.ex. kalcium-, aluminium- eller magnesiumpreparat, övervägas för att klera eltrombopag och således begränsa absorptionen. Trombocytantalet ska noga övervakas. Behandlingen med eltrombopag ska återinsättas i enlighet med rekommendationerna för dosering och administrering (se avsnitt 4.2).

I de kliniska studierna fanns en rapport om överdosering där patienten tog 5 000 mg eltrombopag. Rapporterade biverkningar var bland annat lindriga utslag, övergående bradykardi, förhöjt ALAT och ASAT samt trötthet. Leverenzymerna som mättes mellan dag 2 och 18 efter intaget hade en topp vid 1,6 gånger övre normalvärdet för ASAT, 3,9 gånger övre normalvärdet för ALAT och 2,4 gånger övre normalvärdet för totalt bilirubin. Trombocytantalet var 672 000/µl dag 18 efter intaget och maximalt trombocytantal var 929 000/µl. Alla biverkningar gick över utan några följder efter behandling.

Eftersom eltrombopag inte signifikant utsöndras renalt och i hög grad är bundet till plasmaproteiner, förväntas inte hemodialys vara någon effektiv metod för att förstärka elimineringen av eltrombopag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemostatika, andra systemiska hemostatika. ATC-kod: B02BX05.

Verkningsmekanism

Trombopoetin (TPO), är det huvudsakliga cytokin som ingår i regleringen av megakaryopoes och trombocytproduktion och är den endogena liganden för TPO-R. Eltrombopag interagerar med transmembrandomänen av den humana TPO-R och initierar signaleringskaskader som liknar men inte är identiska med signaleringskaskaden för endogent trombopoetin (TPO), och framkallar proliferation och differentiering från stamceller i benmärgen.

Klinisk effekt och säkerhet

Studier på immunologisk (primär) trombocytopeni (ITP)

Två fas III-, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier, RAISE (TRA102537) och TRA100773B, och två öppna studier, REPEAT (TRA108057) och EXTEND (TRA105325), utvärderade säkerheten och effekten av eltrombopag hos vuxna patienter med tidigare behandlad ITP. Totalt administrerades eltrombopag till 277 patienter med ITP i minst 6 månader och 202 patienter i minst 1 år.

Dubbelblinda placebokontrollerade studier

RAISE:

197 patienter med ITP randomiserades i förhållandet 2:1 till eltrombopag (n = 135) eller till placebo (n = 62) och randomiseringen stratifierades baserat på splenektomistatus, användning av ITP-preparat vid studiestart och trombocytantal vid studiestart. Eltrombopagdosen justerades under behandlingsperioden på 6 månader baserat på individuella trombocytvärden. Alla patienter inledde behandlingen med eltrombopag 50 mg. Från dag 29 till slutet på behandlingen underhölls 15 till 28 % av de eltrombopagbehandlade patienterna på ≤ 25 mg och 29 till 53 % erhöll 75 mg.

Dessutom kunde patienterna trappa ned samtidiga ITP-läkemedel och erhålla tilläggsbehandling enligt lokal vårdstandard. Mer än hälften av alla patienterna i respektive behandlingsgrupp hade ≥ 3 tidigare ITP-terapi och 36 % hade en tidigare splenektomi.

Trombocytantalet vid studiestart var i median 16 000/μl för båda behandlingsgrupperna och bibehölls under behandlingen över 50 000/μl i eltrombopaggruppen vid alla besök under behandlingen med start dag 15. Däremot kvarstod mediantrombocytantalet i placebogruppen på < 30 000/μl under hela studien.

Trombocytantalssvar mellan 50 000–400 000/μl utan behov av tilläggsbehandling erhöles av signifikant fler patienter i den eltrombopagbehandlade gruppen under behandlingsperioden på 6 månader, p < 0,001. Femtiofyra procent av de eltrombopagbehandlade patienterna och 13 % av de placebobehandlade patienterna uppnådde denna svarsnivå efter 6 veckors behandling. Ett liknande trombocyt svar bibehölls under hela studien, varvid 52 % och 16 % av patienterna hade ett svar i slutet av behandlingsperioden på 6 månader.

Tabell 3 Sekundära effektivitetsresultat från RAISE

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
Huvudsakliga sekundära effektmått		
Antal ackumulerade veckor med trombocytantal ≥ 50 000-400 000/μl, genomsnitt (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)

Patienter med ≥ 75 % av bedömningarna inom målintervallet (50 000 till 400 000/ μ l), n (%) p-värde ^a	51 (38)	4 (7)
	<0,001	
Patienter med blödning (WHO-grad 1–4) vid någon tidpunkt under 6 månader, n (%) p-värde ^a	106 (79)	56 (93)
	0,012	
Patienter med blödning (WHO-grad 2–4) vid någon tidpunkt under 6 månader, n (%) p-värde ^a	44 (33)	32 (53)
	0,002	
Behov av tilläggsterapi, n (%) p-värde ^a	24 (18)	25 (40)
	0,001	
Patienter som erhöll ITP-terapi vid studiestart (n)	63	31
Patienter som försökte minska eller avbryta terapi som togs vid studiestart, n (%) ^b p-värde ^a	37 (59)	10 (32)
	0,016	

a Logistisk regressionsmodell justerad för randomiseringens stratifieringsvariabler.

b 21 av 63 (33 %) patienter som behandlades med eltrombopag och som tog ett ITP-läkemedel vid studiestart satte permanent ut alla ITP-läkemedel som togs vid studiens början.

Vid studiens början rapporterade mer än 70 % av patienterna med ITP i vardera behandlingsgruppen någon blödning (WHO-grad 1–4) och mer än 20 % rapporterade kliniskt signifikant blödning (WHO-grad 2–4). Andelen eltrombopagbehandlade patienter med någon blödning (grad 1–4) och kliniskt signifikant blödning (grad 2–4) minskade från studiestart med cirka 50 % från dag 15 till behandlingens slut under hela behandlingsperioden på 6 månader.

TRA100773B:

Primärt effektmått var andelen responders, definierat som patienter med ITP som haft en ökning av trombocytantalet till $\geq 50\ 000/\mu$ l vid dag 43 från ett startvärde på $< 30\ 000/\mu$ l. Patienter som avbröt studien i förtid på grund av ett trombocytantal $> 200\ 000/\mu$ l ansågs som responders, de som avbröt av någon annan anledning ansågs som icke-responders oberoende av trombocytantal. Totalt 114 patienter med tidigare behandlad ITP randomiserades i förhållandet 2:1 till eltrombopag (n = 76) eller till placebo (n = 38).

Tabell 4 Effektivitetsresultat från TRA100773B

	Eltrombopag N = 74	Placebo N = 38
Huvudsakliga primära effektmått		
Lämpliga för effektivitetsanalys, n	73	37
Patienter med trombocytantal $\geq 50\ 000/\mu$ l efter upp till 42 dagars dosering (jämfört med ett startantal på $< 30\ 000/\mu$ l), n (%) p-värde ^a	43 (59)	6 (16)
	< 0,001	
Huvudsakliga sekundära effektmått		
Patienter bedömda för blödning dag 43, n Blödning (WHO-grad 1–4) n (%) p-värde ^a	51 20 (39)	30 18 (60)
	0,029	

a Logistisk regressionsmodell justerad för randomiseringens stratifieringsvariabler.

I både RAISE och TRA100773B var svaret på eltrombopag i förhållande till placebo på liknande sätt oberoende av ITP-läkemedelsanvändning, splenektomi och trombocytantal vid studiestart ($\leq 15\ 000/\mu$ l, $> 15\ 000/\mu$ l) vid randomisering.

I RAISE- och TRA100773B-studierna nådde i undergruppen patienter med ITP med trombocytantal på $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ vid studiestart mediantrombocytantalet inte målnivån ($> 50\ 000/\mu\text{l}$), trots att 43 % av dessa patienter som behandlades med eltrombopag svarade efter 6 veckors behandling i båda studierna. I slutet av behandlingsperioden på 6 månader svarade i RAISE-studien dessutom 42 % av de patienter som behandlades med eltrombopag och som hade ett trombocytantal på $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ vid studiestart. Fyrtiotvå till 60 % av de patienter som behandlades med eltrombopag i RAISE-studien erhöll 75 mg från dag 29 till behandlingsslut.

Öppna icke-kontrollerade studier

REPEAT (TRA108057):

Denna öppna studie med upprepad dos (3 cykler om 6 veckors behandling, följt av 4 veckor utan behandling) visade att episodisk användning med flera eltrombopagkurer inte påvisade något uteblivet svar.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag administrerades till 302 patienter med ITP i denna öppna förlängningsstudie, 218 patienter fullföljde 1 år, 180 fullföljde 2 år, 107 fullföljde 3 år, 75 fullföljde 4 år, 34 fullföljde 5 år och 18 fullföljde 6 år. Mediantrombocytantalet vid studiestart var $19\ 000/\mu\text{l}$ före tillförsel av eltrombopag. Mediantrombocytantalet vid 1, 2, 3, 4, 5, 6 och 7 år i studien var $85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ respektive $76\ 000/\mu\text{l}$.

Jämförande kliniska studier mellan eltrombopag och andra behandlingsalternativ (t.ex. splenektomi) har inte utförts. Säkerheten vid långtidsbehandling med eltrombopag ska beaktas innan behandlingsstart.

Pediatrik population (åldersgruppen 1–17 år)

Säkerhet och effekt av eltrombopag hos pediatrika patienter har undersökts i två studier.

TRA115450 (PETIT2):

Primärt effektmått var bibehållet behandlingssvar i jämförelse med placebo, definierat som andelen patienter behandlade med eltrombopag som uppnådde ett trombocytantal på $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ under minst 6 av 8 veckor (utan tilläggsterapi) mellan vecka 5 och vecka 12 i den dubbelblinda randomiserade perioden. Patienter hade fått diagnosen kronisk ITP under minst 1 års tid och var refraktära mot eller hade fått återfall efter minst en tidigare ITP-behandling, alternativt måste avbryta andra ITP-behandlingar av medicinska skäl och hade ett trombocytantal på $< 30\ 000/\mu\text{l}$. Nitiotvå av patienterna randomiserades efter tre åldersgrupper (2:1) till eltrombopag (n = 63) eller placebo (n = 29). Eltrombopagdoserna kunde justeras efter individuellt trombocytantal.

Totalt sett uppnådde en signifikant högre andel av patienterna som fick eltrombopag (40 %) än av patienterna som fick placebo (3 %) det primära effektmåttet (oddskvot: 18,0 [95 % KI: 2,3; 140,9] $p < 0,001$). Resultatet var likartat i de tre åldersgrupperna (tabell 5).

Tabell 5 **Bibehållet trombocyt svar efter ålderskohort hos pediatrika patienter med kronisk ITP**

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

Signifikant färre eltrombopagpatienter var i behov av tilläggsterapi under den randomiserade perioden jämfört med de som fick placebo (19 % [12/63] kontra 24 % [7/29], $p = 0,032$).

Vid baslinjen rapporterade 71 % av patienterna i eltrombopaggruppen och 69 % i placebogruppern någon form av blödning (WHO grad 1–4). Vid vecka 12 hade andelen eltrombopagpatienter som rapporterade någon form av blödning minskat till ca hälften i jämförelse med baslinjeantalet (36 %). Som jämförelse rapporterade 55 % av placebopatienterna någon form av blödning vid vecka 12.

Patienterna fick endast minska eller avbryta den ITP-behandling de hade vid baslinjen under den öppna fasen i studien. 53 % (8/15) av patienterna kunde minska (n = 1) eller avbryta (n = 7) ITP-behandlingen som de hade vid baslinjen, främst kortikosteroider, utan att behöva använda tilläggsterapi.

TRA108062 (PETIT):

Primärt effektmått var andelen patienter som uppnådde ett trombocytantal på $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ minst en gång mellan vecka 1 och vecka 6 i den randomiserade perioden. Patienterna diagnostiserades med ITP i minst 6 månader och var refraktära mot eller hade fått återfall efter minst en tidigare ITP-behandling och hade ett trombocytantal på $< 30\ 000/\mu\text{l}$ (n = 67). Patienterna randomiserades efter tre åldersgrupper (2:1) till eltrombopag (n = 45) eller placebo (n = 22) under den randomiserade perioden. Eltrombopagdosen kunde justeras efter individuellt trombocytantal.

Totalt sett uppnådde en signifikant högre andel av patienterna som fick eltrombopag (62 %) än av patienterna som fick placebo (32 %) det primära effektmåttet (oddskvot: 4,3 [95 % KI: 1,4; 13,3] p = 0,011).

Hos 50 % av de som initialt svarade på behandling sågs kvarstående behandlingssvar under 20 av 24 veckor i PETIT 2-studien och 15 av 24 veckor i PETIT-studien.

Studier på trombocytopeni förknippad med kronisk hepatit C

Effekten och säkerheten av eltrombopag vid behandling av trombocytopeni hos patienter med HCV-infektion utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier. ENABLE 1 använde peginterferon alfa-2a samt ribavirin som antiviral behandling och ENABLE 2 använde peginterferon alfa-2b samt ribavirin. Patienterna fick inte direktverkande antivirala medel. I båda studierna inkluderades patienter med trombocytantal på $< 75\ 000/\mu\text{l}$ och stratifierades efter trombocytantal ($< 50\ 000/\mu\text{l}$ och $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ till $< 75\ 000/\mu\text{l}$), screening HCV-RNA ($< 800\ 000$ IE/ml och $\geq 800\ 000$ IE/ml) och HCV-genotyp (genotyp 2/3, och genotyp 1/4/6).

Sjukdomsegenskaperna vid baslinjen var liknande i båda studierna och var överensstämmande med kompenserade cirrotiska HCV-patienter. Majoriteten av patienterna var av HCV-genotyp 1 (64 %) och hade bryggfibros/cirros. 31 % av patienterna hade tidigare behandlats med HCV-terapi, främst pegylerat interferon samt ribavirin. Medianvärdet för trombocytantal vid baslinjen var $59\ 500/\mu\text{l}$ i båda behandlingsgrupperna: 0,8 %, 28 % och 72 % av de rekryterade patienterna hade trombocytantal $< 20\ 000/\mu\text{l}$, $< 50\ 000/\mu\text{l}$ respektive $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.

Studierna bestod av två faser - en pre-antiviral behandlingsfas och en antiviral behandlingsfas. I den pre-antiviral behandlingsfasen fick patienterna öppen eltrombopag för att öka antalet trombocyter till $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ för ENABLE 1 och $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ för ENABLE 2. Mediantiden för att uppnå målantalet för trombocyter $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) eller $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) var 2 veckor.

Det primära effektmåttet i båda studierna var bibehållet virologiskt svar (SVR), definierat som andelen patienter utan detekterbart HCV-RNA vid 24 veckor efter avslutandet av den planerade behandlingsperioden.

I båda HCV-studierna uppnådde en signifikant större andel av patienterna som behandlades med eltrombopag (n = 201, 21 %) SVR jämfört med dem som behandlades med placebo (n = 65, 13 %) (se tabell 6). Förbättringen hos andelen patienter som uppnådde SVR var genomgående i alla subgrupper av den stratifierade randomiseringen (trombocytantal vid baslinjen ($< 50\ 000$ jämfört med $> 50\ 000$), virusmängd ($< 800\ 000$ IE/ml jämfört med $\geq 800\ 000$ IE/ml) och genotyp (2/3 jämfört med 1/4/6)).

Tabell 6 Virologiskt svar hos HCV-patienter i ENABLE 1 och ENABLE 2

	Poolade data		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Patienter som uppnått målantalet av trombocyter och inlett antiviral behandling ^c	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Totala antalet patienter som påbörjat antiviral behandlingsfas	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% patienter som uppnår virologiskt svar					
Generell SVR^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV RNA-genotyp</i>						
Genotyp 2,3	35	25	35	24	34	25
Genotyp 1,4,6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Albuminnivåer^f</i>						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
<i>MELD-poäng^f</i>						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

- a Eltrombopag givet i kombination med peginterferon alfa-2a (180 mikrogram en gång i veckan i 48 veckor till genotyp 1/4/6, 24 veckor till genotyp 2/3) samt ribavirin (800 till 1 200 mg dagligen uppdelat på 2 doser oralt).
- b Eltrombopag givet i kombination med peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg en gång i veckan i 48 veckor till genotyp 1/4/6, 24 veckor till genotyp 2/3) samt ribavirin (800 till 1 400 mg uppdelat på 2 doser oralt).
- c Målantalet för trombocyter var ≥ 90 000/μl för ENABLE 1 och ≥ 100 000/μl för ENABLE 2. I ENABLE 1 var 682 patienter randomiserade för antiviral behandlingsfas, 2 patienter drog dock tillbaka sitt samtycke innan de fick antiviral behandling.
- d *p*-värde < 0.05 för eltrombopag jämfört med placebo.
- e 64 % av patienterna som deltog i ENABLE 1 och ENABLE 2 var av genotyp 1.
- f Post-hoc analyser.

Andra sekundära resultat i studierna var: signifikant färre patienter som behandlades med eltrombopag avbröt i förtid sin antivirala terapi jämfört med placebo (45 % jämfört med 60 %, *p* = < 0,0001). En större andel av patienterna som fick eltrombopag krävde inte någon antiviral dosreduktion jämfört med placebo (45 % jämfört med 27 %). Eltrombopagbehandlingen fördröjde och minskade antalet dosreduktioner av peginterferon.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik

Uppgifter om koncentration-tid för eltrombopag i plasma som samlades in hos 88 patienter med ITP i studierna TRA100773A och TRA100773B kombinerades med uppgifter från 111 friska vuxna studiedeltagare i en farmakokinetisk populationsanalys. Skattningar av AUC_(0-τ) och C_{max} för eltrombopag i plasma för ITP-patienter redovisas (tabell 7).

Tabell 7 Geometriskt medelvärde (95 % konfidensintervall) för steady-state av farmakokinetiska parametrar i plasma för eltrombopag hos vuxna med ITP

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

a AUC_(0-τ) och C_{max} baserat på populationsfarmakokinetiska post hoc-skattningar.

Koncentration-tid data för eltrombopag i plasma som samlats in från 590 patienter med HCV inskrivna i fas III-studierna TPL103922/ENABLE 1 och TPL108390/ENABLE 2 kombinerades med data från patienter med HCV inskrivna i fas II-studien TPL102357 och friska vuxna i en populationsfarmakokinetisk analys. Plasmaeltrombopag C_{max} och AUC_(0-τ) som uppskattats för patienter med HCV inskrivna i fas III-studierna presenteras för varje studerad dos i tabell 8.

Tabell 8 Geometriskt medelvärde (95 % KI) för steady-state av farmakokinetiska parametrar i plasma för patienter med kronisk HCV

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

Data är presenterad som geometrisk medelvärde (95 % KI).

AUC_(0-τ) och C_{max} baserat på populationsfarmakokinetiska post hoc-skattningar vid den högsta dosen för varje patient.

Absorption och biotillgänglighet

Eltrombopag absorberas med en toppkoncentration 2 till 6 timmar efter oral administrering. Administrering av eltrombopag samtidigt med syraneutraliserande medel och andra produkter som innehåller polyvalenta katjoner som t.ex. mejeriprodukter och mineraltillskott minskar signifikant eltrombopagexponeringen (se avsnitt 4.2). I en studie av relativ biotillgänglighet hos vuxna gav eltrombopag pulver till oral suspension 22 % högre plasma-AUC_{0-∞} än filmdragerade tabletter. Den absoluta orala biotillgängligheten för eltrombopag efter administrering till människa har inte fastställts. Baserat på urinutsöndring och metaboliter som elimineras i feces uppskattades den orala absorptionen av läkemedelsrelaterat material efter administrering av en enkeldos på 75 mg eltrombopaglösning vara minst 52 %.

Distribution

Eltrombopag är i hög grad bundet till humana plasmaproteiner (>99,9 %), främst till albumin. Eltrombopag är ett substrat för BCRP, men inte ett substrat för P-glykoprotein eller OATP1B1.

Metabolism

Eltrombopag metaboliseras primärt via klyvning, oxidation och konjugation med glukuronsyra, glutation eller cystein. I en studie med radioaktiv isotop på människa svarade eltrombopag för cirka 64 % av AUC_{0-∞} för radioaktivt kol i plasma. Mindre metaboliter till följd av glukoronidering och oxidation detekterades även. *In vitro*-studier tyder på att CYP1A2 och CYP2C8 svarar för oxidativ

metabolisering av eltrombopag. Uridindifosfoglukoronyltransferas UGT1A1 och UGT1A3 svarar för glukuronidering och bakterier i nedre mag-tarmkanalen kan svara för metaboliseringen via klyvning.

Eliminering

Absorberad eltrombopag metaboliseras i hög grad. Den främsta vägen för utsöndring av eltrombopag är via feces (59 %) och 31 % av dosen påträffas i urinen som metaboliter. Oförändrad moderförening (eltrombopag) detekteras inte i urin. Oförändrat eltrombopag som utsöndras i feces svarar för cirka 20 % av dosen. Elimineringshalveringstiden i plasma för eltrombopag är cirka 21–32 timmar.

Farmakokinetiska interaktioner

Baserat på en humanstudie med radioaktivt märkt eltrombopag spelar glukuronidering en liten roll i metabolismen av eltrombopag. Humanstudier med levermikrosomer identifierade UGT1A1 och UGT1A3 som de enzymer som svarar för glukuronidering av eltrombopag. Eltrombopag var en hämmare av ett antal UGT-enzymerna *in vitro*. Kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner med glukuronidering förväntas inte på grund av begränsat bidrag av individuella UGT-enzymerna i glukuronideringen av eltrombopag.

Cirka 21 % av en eltrombopagdos kan genomgå oxidativ metabolism. Humanstudier med levermikrosomer identifierade CYP1A2 och CYP2C8 som de enzymer som svarar för oxidation av eltrombopag. Eltrombopag hämmar eller inducerar inte CYP-enzymerna baserat på *in vitro*- och *in vivo*-uppgifter (se avsnitt 4.5).

In vitro-studier visar att eltrombopag är en hämmare av OATP1B1-transportören och en hämmare av BCRP-transportören och eltrombopag ökade exponeringen av OATP1B1- och BCRP-substratet rosuvastatin i en klinisk studie av läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.5). I kliniska studier med eltrombopag rekommenderades en dosreduktion av statiner med 50 %.

Eltrombopag kelerar med polyvalenta katjoner som t.ex. järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen och zink (se avsnitt 4.2 och 4.5).

In vitro-studier visade att eltrombopag inte är ett substrat för den organiska anjontransportörspolypeptiden, OATP1B1, utan är en hämmare av denna transportör (IC₅₀-värde på 2,7 µM [1,2 µg/ml]). *In vitro*-studier visade också att eltrombopag är ett substrat och en hämmare till bröstcancerresistansprotein (IC₅₀-värde på 2,7 µM [1,2 µg/ml]).

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för eltrombopag har studerats efter administrering av eltrombopag till vuxna patienter med nedsatt njurfunktion. Efter administrering av en enkeldos på 50 mg var AUC_{0-∞} för eltrombopag 32 % till 36 % lägre hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion och 60 % lägre hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. Det fanns betydande variabilitet och signifikant överlappning i exponeringar mellan patienter med nedsatt njurfunktion och friska försökspersoner. Koncentrationer av obundet (aktivt) eltrombopag för detta i hög grad proteinbundna läkemedel mättes inte. Patienter med nedsatt njurfunktion ska använda eltrombopag med försiktighet och noggrann övervakning, t.ex. genom test av serumkreatinin och/eller urinanalys (se avsnitt 4.2). Effektiviteten och säkerheten av eltrombopag har inte fastställts hos patienter med både måttlig till svår nedsatt njurfunktion och nedsatt leverfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för eltrombopag har studerats efter administrering av eltrombopag till vuxna patienter med nedsatt leverfunktion. Efter administrering av en enkeldos på 50 mg var AUC_{0-∞} för eltrombopag 41 % högre hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och 80 % till 93 % högre hos

patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. Det fanns betydande variabilitet och signifikant överlappning i exponeringar mellan patienter med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Koncentrationer av obundet (aktivt) eltrombopag för detta i hög grad proteinbundna läkemedel mättes inte.

Inverkan av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken av eltrombopag efter upprepad administrering utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys på 28 friska vuxna och 714 patienter med nedsatt leverfunktion (673 patienter med HCV och 41 patienter med kronisk leversjukdom av annan etiologi). Av de 714 patienterna hade 642 lätt nedsatt leverfunktion, 67 måttligt nedsatt leverfunktion och 2 svårt nedsatt leverfunktion. Jämfört med friska frivilliga, hade patienter med lätt nedsatt leverfunktion cirka 111 % (95 % KI: 45 % till 283 %) högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ -värden och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion hade cirka 183 % (95 % KI: 90 % till 459 %) högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ -värden.

Eltrombopag bör därför inte användas till patienter med ITP som har nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≥ 5) såvida inte den förväntade nyttan överväger den konstaterade risken för trombos i vena portae (se avsnitt 4.2 och 4.4). För patienter med HCV initieras eltrombopag med en dos på 25 mg en gång dagligen.

Etniskt ursprung

Inverkan av östasiatisk etnicitet på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys med 111 friska vuxna (31 östasiater) och 88 patienter med ITP (18 östasiater). Baserat på skattningar från den populationsfarmakokinetiska analysen hade östasiatiska ITP-patienter cirka 49 % högre $AUC_{(0-\tau)}$ för eltrombopag i plasma jämfört med icke-östasiatiska patienter, som främst var kaukasier (se avsnitt 4.2).

Inverkan av öst-/sydostasiatisk etnicitet på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys på 635 patienter med HCV (145 östasiater och 69 sydostasiater). Baserat på skattningar från denna populationsfarmakokinetiska analys hade öst-/sydostasiatiska patienter cirka 55 % högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ -värden jämfört med patienter av med annan etnicitet vilka var övervägande kaukasier (se avsnitt 4.2).

Kön

Inverkan av kön på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys med 111 friska vuxna (14 kvinnor) och 88 patienter med ITP (57 kvinnor). Baserat på skattningar från den populationsfarmakokinetiska analysen hade kvinnliga ITP-patienter cirka 23 % högre $AUC_{(0-\tau)}$ för eltrombopag i plasma jämfört med manliga patienter utan justering för skillnader i kroppsvikt.

Inverkan av kön på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys med 635 patienter med HCV (260 kvinnor). Baserat på skattningar från modellen hade kvinnliga HCV-patienter cirka 41 % högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ jämfört med manliga patienter.

Ålder

Inverkan av ålder på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys med 28 friska försökspersoner, 673 patienter med HCV och 41 patienter med kronisk leversjukdom av annan etiologi i åldrarna 19 till 74 år. Det finns inga PK-data på användningen av eltrombopag till patienter över 75 år. Baserat på skattningar från modellen hade äldre (> 65 år) patienter cirka 41 % högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ jämfört med yngre patienter (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population (åldersgruppen 1–17 år)

Farmakokinetiken hos eltrombopag har utvärderats i två studier på 168 patienter med ITP som fick en dos dagligen, TRA108062/PETIT och TRA115450/PETIT-2. Skenbart clearance av eltrombopag i plasma efter peroral administrering (CL/F) ökade med ökad kroppsvikt. Inverkan av etniskt ursprung och kön på CL/F för eltrombopag i plasma var densamma hos pediatrika och vuxna patienter. Öst-/sydostasiatiska pediatrika ITP-patienter hade omkring 43 % högre $AUC_{(0-\tau)}$ -värden för eltrombopag i plasma som icke-asiatiska patienter. Flickor med ITP hade ungefär 25 % högre $AUC_{(0-\tau)}$ -värden för eltrombopag i plasma jämfört med pojkar.

De farmakokinetiska parametrarna för eltrombopag hos pediatrika patienter med ITP redovisas i tabell 9.

Tabell 9 Geometriskt medelvärde (95 % KI) för steady state av farmakokinetiska parametrar i plasma för eltrombopag hos pediatrika patienter med ITP (doser 50 mg en gång dagligen)

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

Data presenteras som geometriskt medelvärde (95 % KI). $AUC_{(0-\tau)}$ och C_{max} baseras på populations-PK post-hoc-estimat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering

Eltrombopag stimulerar inte trombocytproduktion hos möss, råttor eller hundar på grund av unik TPO-receptorspecificitet. Uppgifter från dessa djur modellerar därför inte fullständigt potentiella biverkningar som har samband med farmakologin för eltrombopag hos människa, inklusive reproduktions- och karcinogenicitetsstudierna.

Behandlingsrelaterade katarakter upptäcktes hos gnagare och var dos- och tidsberoende. Vid ≥ 6 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna ITP-patienter vid 75 mg/dag och 3 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC, iaktogs katarakter hos möss efter 6 veckors och råttor efter 28 veckors dosering. Vid ≥ 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC, iaktogs katarakter hos möss efter 13 veckors och hos råttor efter 39 veckors dosering. Vid icke-tolererade doser till ej avvanda juvenila råttor som doserades från dag 4–32 (ungefär motsvarande ett 2-årigt barn i slutet av doseringsperioden) sågs okulär grumling (ingen histologisk undersökning utförd) vid 9 gånger den maximala humana kliniska exponeringen hos pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag, baserat på AUC. Katarakt observerades dock inte hos juvenila råttor som fick tolererade doser vid 5 gånger den humana kliniska exponeringen hos pediatrika ITP-patienter, baserat på AUC. Katarakter har inte iakttagits hos vuxna hundar efter 52 veckors dosering vid 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och ekvivalent till den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag baserat på AUC.

Renal tubulär toxicitet iaktogs i studier med en varaktighet på upp till 14 dagar på möss och råttor vid exponeringar som i allmänhet förknippades med morbiditet och mortalitet. Tubulär toxicitet iaktogs även i en 2-årig oral karcinogenicitetsstudie på möss vid doser på 25, 75 och 150 mg/kg/dag. Effekterna var mindre allvarliga vid lägre doser och karakteriserades av ett spektrum av regenerativa

förändringar. Exponeringen vid den lägsta dosen var 1,2 eller 0,8 gånger den humana kliniska exponeringen baserat på AUC hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 0,6 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC. Njureffekter iaktogs inte hos råttor efter 28 veckor eller hos hundar efter 52 veckor vid exponeringar 4 respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna ITP-patienter och 3 respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger respektive ekvivalent till den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag baserat på AUC.

Hepatocytdeneration och/eller -nekros, ofta åtföljt av förhöjda leverenzymerna i serum, iaktogs hos möss, råttor och hundar vid doser som förknippades med morbiditet och mortalitet eller som tolererades dåligt. Inga levereffekter iaktogs efter kronisk dosering hos råttor (28 veckor) och hos hundar (52 veckor) vid 4 respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna ITP-patienter och 3 respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger respektive ekvivalent till den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC.

Vid dåligt tolererade doser hos råttor och hundar (> 10 eller 7 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och > 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC) iaktogs minskade antal retikulocyter och regenerativ erytroid hyperplasi i benmärgen (endast råttor) i kortvariga studier. Det fanns inga anmärkningsvärda effekter på mängden röda blodkroppar eller antal retikulocyter efter dosering i upp till 28 veckor hos råttor, 52 veckor hos hundar och 2 år hos möss eller råttor vid maximalt tolererade doser, som var 2 till 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och ≤ 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC.

Endostala hyperostoser iaktogs i en 28 veckors toxicitetsstudie på råttor vid en icke-tolererad dos på 60 mg/kg/dag (6 gånger respektive 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 3 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag baserat på AUC). Inga benförändringar iaktogs hos möss eller råttor efter livstidsexponering (2 år) vid 4 gånger respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag baserat på AUC.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Eltrombopag var inte karcinogent hos möss vid doser upp till 75 mg/kg/dag eller hos råttor vid doser upp till 40 mg/kg/dag (exponeringar upp till 4 gånger respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). Eltrombopag var inte mutagent eller klastogent i en bakteriell mutationsanalys eller i två *in vivo*-analyser av råttor (mikronukleär och icke-schemalagd DNA-syntes, 10 gånger respektive 8 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 7 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på C_{max}). I *in vitro*-analysen av muslymfom var eltrombopag marginellt positivt (< 3-faldig ökning av mutationsfrekvens). Dessa *in vitro*- och *in vivo*-fynd tyder på att eltrombopag inte utgör någon genotoxisk risk för människor.

Reproduktionstoxicitet

Eltrombopag påverkade inte kvinnlig fertilitet, tidig embryoutveckling eller embryofetal utveckling hos råttor vid doser upp till 20 mg/kg/dag (2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna eller pediatrika (12–17 år) ITP-patienter vid 75 mg/dag och ekvivalent till den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). Det fanns heller ingen effekt på embryofetal utveckling hos kaniner vid doser upp till 150 mg/kg/dag, den högsta testade dosen (0,3 till 0,5 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). Vid en maternell toxisk dos på 60 mg/kg/dag (6 gånger den humana

kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och 3 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC) till råttor förknippades dock eltrombopagbehandling med embryoletalitet (ökad förlust av pre- och post-implantation), minskad fetal kroppsvikt och gravid livmodervikt i studien av kvinnlig fertilitet och låg förekomst av halsrevben och minskad fetal kroppsvikt i studien av den embryofetala utvecklingen. Eltrombopag bör endast användas under graviditet om den förväntade nyttan motiverar den eventuella risken för fostret (se avsnitt 4.6). Eltrombopag påverkade inte manlig fertilitet hos råttor vid doser upp till 40 mg/kg/dag, den högsta testade dosen (3 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). I studien av pre- och post-natal utveckling hos råttor fanns inga oönskade effekter på dräktighet, födande eller laktation hos F₀-honrättor vid maternellt icke-toxiska doser (10 och 20 mg/kg/dag) och inga effekter på tillväxt, utveckling, neurobeteende- eller reproduktionsfunktion hos avkomman (F₁). Eltrombopag detekterades i plasman hos alla F₁-rättungar under hela den 22 timmar långa provtagningsperioden efter administrering av läkemedel till F₀-modern, vilket tyder på att rättungen troligtvis exponerades för eltrombopag via laktation.

Fototoxicitet

In vitro-studier med eltrombopag tyder på en potentiell fototoxicitetsrisk. Hos gnagare fanns det dock inget bevis för kutan fototoxicitet (10 respektive 7 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 5 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC) eller okulär fototoxicitet (≥ 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna eller pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 3 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). Vidare visade en klinisk farmakologistudie med 36 studiedeltagare inget bevis för ökad fotosensitivitet efter administrering av eltrombopag 75 mg. Detta mättes med fördröjt fototoxiskt index. En potentiell risk för fotoallergi kan likväl inte uteslutas, eftersom ingen specifik preklinisk studie kunde genomföras.

Juvenila djurstudier

Vid ej tolererade doser hos råttor före avvänjning observerades okulär grumling. Vid tolererade doser observerades ingen okulär grumling (se ovanstående avsnitt "Säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering"). Sammanfattningsvis kan man, med hänsyn till exponeringsmarginalerna baserat på AUC, inte utesluta en risk för eltrombopagrelaterad katarakt hos barn. Inga resultat hos juvenila råttor tyder på en större risk för toxicitet med eltrombopagbehandling hos pediatrika än hos vuxna ITP-patienter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Eltrombopag Krka 25 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Magnesiumstearat

Mannitol

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Hydroxipropylcellulosa

Filmdragering

Hypromellos

Makrogol

Talk

Titandioxid (E171)

Eltrombopag Krka 50 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Magnesiumstearat

Mannitol

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Hydroxipropylcellulosa

Filmdragering

Hypromellos

Makrogol

Talk

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Indigokarmin (E132)

Eltrombopag Krka 75 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Magnesiumstearat

Mannitol

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Hydroxipropylcellulosa

Filmdragering

Hypromellos

Makrogol

Talk

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Indigokarmin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (OPA/Al/PVC//Al) i en kartong innehållandes 14, 28, 56 eller 84 filmdragerade tabletter och multipack innehållande 84 (3 förpackningar à 28) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 42324

50 mg: 42325

75 mg: 42326

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.7.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.