

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tocieta 25 mg potahované tablety

Tocieta 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tocieta 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopag-olamin v množství odpovídajícím 25 mg eltrombopagu.

Tocieta 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopag-olamin v množství odpovídajícím 50 mg eltrombopagu.

Pomocné látky se známým účinkem

Tocieta 25 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 58 mg isomaltu.

Tocieta 50 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 117 mg isomaltu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Tocieta 25 mg potahované tablety

Tmavě růžová, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým „II“ na jedné straně a s průměrem přibližně 8 mm.

Tocieta 50 mg potahované tablety

Růžová, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým „III“ na jedné straně a s průměrem přibližně 10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

Přípravek Tocieta je indikován k léčbě trombocytopenie u dospělých pacientů s chronickou infekcí virem hepatitidy C (HCV), u nichž je stupeň trombocytopenie hlavním faktorem zabráňujícím zahájení terapie založené na interferonu nebo omezujícím možnost pokračovat v optimální terapii založené na interferonu

(viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dávkování eltrombopagu musí být nastaveno individuálně podle počtu trombocytů pacienta. Cílem léčby eltrombopagem nemá být normalizace počtu trombocytů.

Eltrombopag je dostupný jako prášek pro perorální suspenzi pod jinými obchodními názvy. Prášek pro perorální suspenzi může vést k vyšší expozici eltrombopagu než tabletová léková forma (viz bod 5.2). Pokud se přechází mezi tabletou a práškem pro perorální suspenzi, je třeba počet trombocytů monitorovat každý týden po dobu 2 týdnů.

Imunitní (primární) trombocytopenie

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

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

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

Pediatrická populace ve věku od 1 roku do 5 let

Doporučená zahajovací dávka eltrombopagu je 25 mg jednou denně.

Monitorování a úprava dávky

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

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

Tabulka 1 Úpravy dávky eltrombopagu u pacientů s ITP

Počet trombocytů	Úprava dávky nebo odpověď
$< 50\,000/\mu\text{l}$ po minimálně 2 týdnech léčby	Zvyšte denní dávku o 25 mg až do maximální dávky 75 mg/den*.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ až $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Užijte nejnižší dávku eltrombopagu a/nebo souběžné léčby ITP k udržení počtu trombocytů, který zabrání krvácení nebo povede ke snížení jeho rizika.
$> 150\,000/\mu\text{l}$ až $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Snižte denní dávku o 25 mg. Vyčkejte 2 týdny k posouzení efektu tohoto kroku a jakýchkoliv následných úprav dávky*.

> 250 000/ μ l	Zastavte léčbu eltrombopagem; zvyšte kontrolu počtu trombocytů na 2× týdně. Jakmile je počet krevních destiček $\leq$ 100 000/ μ l, znovu zahajte léčbu s denní dávkou sníženou o 25 mg.
--------------------	---

- * U pacientů užívajících 25 mg eltrombopagu obden zvyšte dávku na 25 mg jednou denně.
- ♦ U pacientů užívajících 25 mg eltrombopagu jednou denně zvažte užívání 12,5 mg jednou denně nebo alternativně 25 mg obden.

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

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

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

Přerušeni léčby

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

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

Trombocytopenie spojená s chronickou hepatitidou C (HCV)

Pokud je eltrombopag podáván v kombinaci s antivirotiky, je zapotřebí vyhledat odpovídající informace o bezpečnosti nebo kontraindikacích v souhrnech údajů o přípravku (SmPC) příslušných souběžně podávaných léčivých přípravků.

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

Úvodní dávkovací režim

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

Monitorování a úprava dávky

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

Během antivirové terapie léčby má být dávka eltrombopagu upravena tak, aby nebylo nutné snižovat dávku peginterferonu kvůli snížení počtu trombocytů, které může pro pacienta znamenat riziko krvácení (viz tabulka 2). Počet trombocytů má být během antivirové terapie monitorován každý týden až do dosažení

stabilního počtu trombocytů, obvykle přibližně 50 000–75 000/ μ l. Poté má být každý měsíc prováděno vyšetření krevního obrazu včetně počtu trombocytů a nátěrů periferní krve. Snížení denní dávky o 25 mg se má zvážit, pokud se počet trombocytů zvýší nad požadovanou cílovou hodnotu. Na posouzení efektu tohoto kroku a jakékoli následné úpravy dávky je doporučeno počkat 2 týdny.

Dávka 100 mg eltrombopagu jednou denně se nesmí překročit.

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

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

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

◆ Při zahájení antivirové terapie může počet trombocytů klesnout, dávka eltrombopagu se tedy nemá snižovat ihned.

Ukončení léčby

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

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

Zvláštní populace pacientů

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pokud je podávání eltrombopagu k léčbě ITP u pacientů s poruchou funkce jater pokládáno za nutné, musí lékař započít léčbu úvodní dávkou 25 mg jednou denně. Po zahájení podávání eltrombopagu u pacientů s poruchou funkce jater má být před zvýšením dávky dodržen interval 3 týdnů.

U trombocytopenických pacientů s chronickou HCV a lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre ≤ 6) není potřeba upravovat dávku. U pacientů s chronickou HCV a s poruchou funkce jater má být podávání

eltrombopagu zahájeno v dávce 25 mg jednou denně (viz bod 5.2). Po zahájení podávání eltrombopagu u pacientů s poruchou funkce jater má být před zvýšením dávky dodržen interval 2 týdnů.

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

Starší pacienti

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

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

Pacienti východo- a jihovýchodoasijského původu

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

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání.

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U trombocytopenických pacientů s HCV a s pokročilým onemocněním jater, které je definováno hladinami albuminu ≤ 35 g/l nebo MELD skóre (*Model for End-Stage Liver Disease*, model pro konečné stadium onemocnění jater) ≥ 10 , existuje zvýšené riziko nežádoucích účinků včetně potenciálně fatální jaterní dekompenzace a tromboembolických příhod, pokud jsou léčeni eltrombopagem v kombinaci s terapií založenou na interferonu. Navíc byly u těchto pacientů v porovnání s placebem přínosy léčby s ohledem na podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo setrvalé virologické odpovědi (*Sustained Virological Response*, SVR), omezené (zejména u pacientů s výchozí hladinou albuminu ≤ 35 g/l) v porovnání s celou skupinou pacientů s HCV. Léčba eltrombopagem má být u těchto pacientů zahájena pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou pokročilé HCV, a pouze v případech, že riziko trombocytopenie nebo nemožnost antivirové terapie si vyžádají intervenci. Pokud je léčba považována za klinicky indikovanou, je zapotřebí tyto pacienty pečlivě sledovat.

Kombinace s přímo působícími antiviroty

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

Riziko hepatotoxicity

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

Sérové hladiny alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubinu se stanovují před zahájením léčby eltrombopagem, poté každé 2 týdny v průběhu fáze úpravy dávkování a následně jednou za měsíc po stabilizaci dávky. Eltrombopag inhibuje UGT1A1 a OATP1B1, což může vést k nepřímé hyperbilirubinémii. Při zvýšení bilirubinu je třeba provést vyšetření frakcí bilirubinu. Abnormální hladiny jaterních testů je nutno opakovaně zhodnotit v průběhu 3 až 5 dnů. Pokud jsou abnormality potvrzeny, monitorují se sérové hladiny jaterních testů až do doby vymizení abnormálních hodnot, jejich stabilizace nebo návratu k výchozím hodnotám. Léčbu eltrombopagem je třeba přerušit, pokud se hladiny ALT zvýší ($\geq 3\times$ horní hranice normálních hodnot (*Upper Limit of Normal*, ULN) u pacientů s normálními jaterními funkcemi, nebo $\geq 3\times$ výchozí hodnoty nebo $> 5\times$ ULN podle toho, která hodnota je nižší, u pacientů s aminotransferázami zvýšenými již před léčbou) a pokud zvýšení:

- je progresivní, nebo
- přetrvává po dobu ≥ 4 týdnů, nebo
- je doprovázeno zvýšením hladiny přímého bilirubinu, nebo
- je doprovázeno klinickými příznaky poškození jater nebo průkazem jaterní dekompenzace.

Pokud je eltrombopag podáván pacientům s onemocněním jater, je vyžadováno zvýšené opatrnosti. Pacientům s ITP a těžkou aplastickou anémií (*Severe Aplastic Anemia*, SAA) má být podávána nižší úvodní dávka eltrombopagu. Vyžaduje se pečlivé sledování pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Jaterní dekompenzace (použití s interferonem)

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

U pacientů s chronickou HCV s jaterní cirhózou může být riziko jaterní dekompenzace při podání interferonu alfa. Ve dvou kontrolovaných klinických hodnoceních u trombocytopenických pacientů s HCV nastala jaterní dekompenzace (ascites, hepatická encefalopatie, varikózní krvácení, spontánní bakteriální peritonitida) častěji v rameni s eltrombopagem (11 %) než v rameni s placebem (6 %). U pacientů s nízkými hladinami albuminu (≤ 35 g/l) nebo s MELD skóre ve výchozím stavu ≥ 10 bylo 3krát vyšší riziko jaterní dekompenzace a zvýšené riziko fatální nežádoucí příhody v porovnání s pacienty s méně pokročilým onemocněním jater. Navíc byly u těchto pacientů v porovnání s placebem přínosy léčby s ohledem na podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo SVR, omezené (zejména u pacientů s výchozí hladinou albuminu ≤ 35 g/l).

v porovnání s celou skupinou pacientů s HCV. Eltrombopag má být těmto pacientům podán pouze po pečlivém posouzení očekávaného přínosu v porovnání s riziky.

Pacienti s těmito charakteristikami mají být pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytují známky a příznaky jaterní dekompenzace. Kritéria k ukončení léčby je třeba vyhledat v odpovídajícím souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro interferon. Pokud je antivirová terapie vysazena kvůli jaterní dekompenzaci, má být léčba eltrombopagem ukončena.

Trombotické/tromboembolické komplikace

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

U pacientů s chronickým onemocněním jater, kteří byli léčeni eltrombopagem v dávce 75 mg jednou denně po dobu 2 týdnů před plánovanými lékařskými zákroky invazivního charakteru, bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku TEE. U 6 ze 143 (4 %) dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater, kterým byl podáván eltrombopag, se vyskytly TEE (všechny portálního venózního systému) a u 2 ze 145 (1 %) pacientů ve skupině dostávající placebo se vyskytly TEE (jedna příhoda portálního venózního systému a jeden infarkt myokardu). U 5 z 6 pacientů léčených eltrombopagem se při počtu trombocytů $> 200\,000/\mu\text{l}$ vyskytly tromboembolické komplikace do 30 dní po podání poslední dávky eltrombopagu. Eltrombopag není indikován k léčbě trombocytopenie u pacientů s chronickým onemocněním jater připravovaným na zákrok invazivního charakteru.

V klinických hodnoceních s eltrombopagem u pacientů s ITP byly tromboembolické příhody pozorovány při nízkých nebo normálních počtech trombocytů. Při podávání eltrombopagu pacientům se známými rizikovými faktory tromboembolismu, mezi něž patří mimo jiné vrozené (např. Leidenská mutace faktoru V) nebo získané rizikové faktory (např. deficit antitrombinu III, antifosfolipidový syndrom), pokročilý věk, déle trvající imobilizace, malignity, hormonální antikoncepce a hormonální substituční terapie, operace/úraz, obezita, kouření, je zapotřebí opatrnost. Počet trombocytů má být pečlivě sledován a při zvýšení nad stanovenou cílovou hodnotu má být zváženo snížení dávky nebo ukončení léčby eltrombopagem (viz bod 4.2). U pacientů s rizikem TEE jakékoli etiologie má být zvážen poměr rizik a přínosů léčby.

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

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

Krvácení po přerušení léčby eltrombopagem

Při přerušení léčby eltrombopagem se pravděpodobně znovu objeví trombocytopenie. Po přerušení léčby eltrombopagem se počet trombocytů vrátí u většiny pacientů k výchozím hodnotám v průběhu 2 týdnů, což zvyšuje riziko krvácení a v některých případech to ke krvácení může vést. Toto riziko se zvyšuje, pokud je léčba eltrombopagem přerušena při současném podávání antikoagulačních nebo antiagregačních přípravků.

Při přerušení léčby eltrombopagem se doporučuje znovu zahájit léčbu ITP v souladu se současnými léčebnými postupy. Další léčebný postup může zahrnovat přerušení antikoagulační a/nebo antiagregační terapie; neutralizaci antikoagulační léčby nebo podání trombocytů. Počet trombocytů musí být monitorován jednou týdně po dobu 4 týdnů od přerušení léčby eltrombopagem.

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

Tvorba retikulinových vláken v kostní dřeni a riziko fibrózy kostní dřene

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

Před zahájením léčby eltrombopagem je třeba pečlivě vyšetřit nátěr periferní krve k výchozímu stanovení morfologických abnormalit krevních buněk. Po nastavení stabilní dávky eltrombopagu se krevní obraz včetně počtu leukocytů a diferenciálního rozpočtu leukocytů provádí jednou měsíčně. Pokud jsou pozorovány nezralé nebo dysplastické buňky, je nutné další vyšetření nátěru periferní krve ke zhodnocení nových nebo zhoršení se stávajících morfologických abnormalit (např. kapkovité nebo jaderné erytrocyty, nezralé leukocyty) nebo cytopenie. Pokud se u pacienta objeví nové morfologické abnormality či cytopenie nebo se zhorší ty stávající, je nutné léčbu eltrombopagem přerušit a zvážit biopsii kostní dřene, včetně barvení ke zhodnocení fibrotizace kostní dřene.

Progrese již přítomného myelodysplastického syndromu (MDS)

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

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

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

Účinnost a bezpečnost eltrombopagu nebyla stanovena pro léčbu trombocytopenie způsobené MDS. Přípravek Tocieta nemá být mimo klinická hodnocení k léčbě trombocytopenie způsobené MDS používán.

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

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

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

byla pozorována v 6. měsíci léčby eltrombopagem.

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

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

Oční změny

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

Prodloužení intervalu QT/QTc

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

Ztráta odpovědi na eltrombopag

Ztráta odpovědi nebo neudržení odpovědi trombocytů na léčbu eltrombopagem při doporučeném dávkovacím rozmezí mají vést k pátrání po vyvolávajících faktorech, včetně zvýšené tvorby retikulinových vláken v kostní dřeni.

Pediatrická populace

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

Interference s laboratorními testy

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

Pomocné látky

Isomalt

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy nesmí tento léčivý přípravek užívat.

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky eltrombopagu na jiné léčivé přípravky

Inhibitory HMG-CoA reduktázy

Podávání eltrombopagu v dávce 75 mg jednou denně po dobu 5 dnů spolu s jednorázovou dávkou 10 mg

rosuvastatinu, jako substrátu OATP1B1 a BCRP, 39 zdravým dospělým subjektům zvýšilo hladinu $C_{\max}$ rosuvastatinu v plazmě o 103 % (90% interval spolehlivosti [CI]: 82–126 %) a $AUC_{0-\infty}$ o 55 % (90% CI: 42–69 %). Interakce jsou rovněž očekávány s dalšími inhibitory HMG-CoA reduktázy, včetně atorvastatinu, fluvastatinu, lovastatinu, pravastatinu a simvastatinu. Pokud jsou statiny podávány souběžně s eltrombopagem, je třeba zvážit snížení dávky statinů a pečlivě monitorovat jejich nežádoucí účinky (viz bod 5.2).

Substráty OATP1B1 a BCRP

Eltrombopag a substráty OATP1B1 (např. metotrexát) a BCRP (např. topotekan a metotrexát) je třeba souběžně podávat pouze s opatrností (viz bod 5.2).

Substráty cytochromu P450

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

Inhibitory proteázy HCV

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

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

Účinky jiných léčivých přípravků na eltrombopag

Cyklosporin

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

Polyvalentní kationty (chelace)

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

Lopinavir/ritonavir

Souběžné podání eltrombopagu s lopinavirem/ritonavirem může způsobit pokles koncentrace eltrombopagu. Klinické hodnocení u 40 zdravých dobrovolníků ukázalo, že souběžné podání jednorázové 100mg dávky eltrombopagu a opakovaných dávek lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg 2krát denně mělo za následek pokles

hladin eltrombopagu v plazmě: $AUC_{0-\infty}$ se snížila o 17 % (90% CI: 6,6–26,6 %). S ohledem na uvedené skutečnosti je zapotřebí zvýšená pozornost při souběžném podávání eltrombopagu s lopinavirem/ritonavirem. Počet trombocytů má být u pacientů při zahájení nebo přerušení terapie lopinavirem/ritonavirem pečlivě monitorován současně s vhodnou úpravou dávky eltrombopagu.

Inhibitory a induktory CYP1A2 a CYP2C8

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

Inhibitory proteázy HCV

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

Léčivé přípravky k léčbě ITP

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

Interakce s potravou

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

Podání jednorázové 50mg dávky eltrombopagu ve formě tablet se standardní snídaní s vysokým obsahem kalorií a tuků, obsahující mléčné výrobky, snížilo průměrnou plazmatickou hodnotu $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu o 59 % a C_{max} o 65 %.

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Přípravek Tocieta není doporučen v průběhu těhotenství.

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

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

Kojení

Není známo, zda jsou eltrombopag nebo jeho metabolity vylučovány do lidského mateřského mléka. Studie u zvířat prokazují, že eltrombopag je do mateřského mléka pravděpodobně vylučován (viz bod 5.3), proto nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Při zvažování, zda přerušit kojení, pokračovat v léčbě přípravkem Tocieta nebo ji přerušit, je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Imunitní trombocytopenie u dospělých a pediatrických pacientů

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

Bezpečnost eltrombopagu u pediatrických pacientů (ve věku 1 až 17 let) s již léčenou ITP byla prokázána ve dvou klinických hodnocení (n = 171) (viz bod 5.1). PETIT2 (TRA115450) bylo dvoudílné, dvojité zaslepené a otevřené, randomizované, placebem kontrolované klinické hodnocení. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k užívání buď eltrombopagu (n = 63), nebo placeba (n = 29) po dobu až 13 týdnů v randomizované části klinického hodnocení. PETIT (TRA108062) bylo trojdílné, kohortové (staggered design), otevřené a dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované klinické hodnocení. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k užívání eltrombopagu (n = 44), nebo placeba (n = 21) po dobu až 7 týdnů. Profil nežádoucích účinků byl srovnatelný s profilem popsáním u dospělých s některými dalšími nežádoucími účinky, které jsou označeny symbolem ♦ v tabulce níže. Nejčastějšími nežádoucími účinky u pediatrických pacientů s ITP ve věku od jednoho roku (frekvence ≥ 3 % a častější než při podání placeba) byly infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, kašel, horečka, abdominální bolest, orofaryngeální bolest, bolest zubů a rinorea.

Trombocytopenie spojená s infekcí HCV u dospělých pacientů

Bezpečnost a účinnost eltrombopagu u trombocytopenických pacientů s infekcí HCV, kteří byli jinak způsobilí k zahájení antivirové terapie, byla hodnocena v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných, multicentrických klinických hodnoceních ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 léčených eltrombopagem) a ENABLE 2 (TPL108390 n = 805). V klinických hodnoceních při HCV byla populace pro hodnocení bezpečnosti tvořena všemi randomizovanými pacienty, kteří obdrželi dvojité zaslepený hodnocený léčivý přípravek během části 2 klinického hodnocení ENABLE 1 (léčba eltrombopagem n = 450, léčba placebem n = 232) a klinického hodnocení ENABLE 2 (léčba eltrombopagem n = 506, léčba placebem

n = 252). Pacienti jsou analyzováni podle druhu léčby, který obdrželi (celkový počet dvojité zaslepených pacientů pro hodnocení bezpečnosti, eltrombopag n = 955 a placebo n = 484). Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky, které se objevily, byly hepatotoxicita a trombotické/tromboembolické příhody. Nejčastější nežádoucí účinky zaznamenané u nejméně 10 % pacientů zahrnovaly bolest hlavy, anemii, sníženou chuť k jídlu, kašel, nauzeu, průjem, hyperbilirubinemii, alopecii, pruritus, myalgii, pyrexii, únavu, onemocnění podobné chřipce, astenii, zimnici a edém.

Těžká aplastická anemie u dospělých pacientů

Bezpečnost eltrombopagu u dospělých pacientů s SAA byla hodnocena v jednoramenném, otevřeném klinickém hodnocení (n = 43), v němž bylo léčeno 11 pacientů (26 %) po dobu > 6 měsíců a 7 pacientů (16 %) bylo léčeno > 1 rok. Nejčastější nežádoucí účinky objevující se u nejméně 10 % pacientů zahrnovaly: bolest hlavy, závratě, kašel, orofaryngeální bolest, rinoreu, nauzeu, průjem, abdominální bolest, zvýšení aminotransferáz, artralgie, bolest končetin, svalové křeče, únavu a pyrexii.

Těžká aplastická anemie u pediatrické populace

Bezpečnost eltrombopagu u pediatrických pacientů s refrakterní/relabující (kohorta A; n=14) nebo dosud neléčenou (kohorta B; n=37) SAA byla hodnocena v otevřené, nekontrolované studii s eskalací dávky u každého pacienta (celkem n=51). Nežádoucí účinky zvláštního zájmu zahrnující akutní poškození ledvin, hepatotoxicitu, tromboembolické příhody a klonální evoluci nebo cytogenetickou abnormalitu byly hlášeny u 29 (56,9 %), 39 (76,5 %), 2 (3,9 %), a 1 (2,0 %) pacienta. Celkově byly frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků eltrombopagu pozorované u pediatrických pacientů s SAA konzistentní s nežádoucími účinky pozorovanými u dospělých pacientů s SAA.

Přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v klinických hodnoceních s dospělými pacienty s ITP (n = 763), klinických hodnoceních s pediatrickými pacienty s ITP (n = 171), klinických hodnoceních při HCV (n = 1 520), klinickém hodnocení při SAA u dospělých pacientů (n = 43), klinickém hodnocení s pediatrickými pacienty s SAA (n = 51) a post-marketingových hlášeních jsou uvedeny níže seřazené podle MedDRA tříd orgánových systémů a podle frekvence (tabulky 3, 4 a 5). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle četnosti tak, že nejčastější nežádoucí účinek je na prvním místě. Četnost přiřazená ke každému nežádoucímu účinku je založena na následujících kategoriích (CIOMS III): velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3 Nežádoucí účinky v populaci klinických hodnocení při ITP

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	nazofaryngitida♦, infekce horních dýchacích cest♦
	Časté	faryngitida, chřipka, orální herpes, pneumonie, sinusitida, tonzilitida, infekce dýchacích cest, gingivitida
	Méně časté	kožní infekce
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Méně časté	karcinom rektosigmoidu
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	anemie, eozinofilie, leukocytóza, trombocytopenie, snížení hemoglobinu, snížení počtu leukocytů
	Méně časté	anizocytóza, hemolytická anemie, myelocytóza, zvýšení počtu neutrofilních tyčků, přítomnost myelocytů, zvýšení počtu trombocytů, zvýšení hladiny hemoglobinu
Poruchy imunitního systému	Méně časté	hypersenzitivita

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	hypokalemie, snížení chuti k jídlu, zvýšení kyseliny močové v krvi
	Méně časté	anorexie, dna, hypokalcemie
Psychiatrické poruchy	Časté	poruchy spánku, depresivní porucha
	Méně časté	apatie, alterace nálady, plačtivost
Poruchy nervového systému	Časté	parestezie, hypestezie, somnolence, migréna
	Méně časté	tremor, poruchy rovnováhy, dysestezie, hemiparéza, migréna s aurou, periferní neuropatie, periferní senzorická neuropatie, porucha řeči, toxická neuropatie, vaskulární bolest hlavy
Poruchy oka	Časté	suché oko, rozmazané vidění, bolest oka, snížení zrakové ostrosti
	Méně časté	zkalení čočky, astigmatismus, kortikální katarakta, zvýšené slzení, retinální hemoragie, retinální pigmentová epitelopatie, porucha zraku, abnormální výsledky testů ostrosti zraku, blefaritida, keratoconjunctivitis sicca
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	bolest ucha, vertigo
Srdeční poruchy	Méně časté	tachykardie, akutní infarkt myokardu, kardiovaskulární poruchy, cyanóza, sinusová tachykardie, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu
Cévní poruchy	Časté	hluboká žilní trombóza, hematomy, návaly horka
	Méně časté	embolie, superficiální tromboflebitida, zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	kašel*
	Časté	orofaryngeální bolest*, rinorea*
	Méně časté	pulmonální embolie, pulmonální infarkt, nazální diskomfort, puchýře na orofaryngeální sliznici, onemocnění vedlejších dutin nosních, syndrom spánkové apnoe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	nauzea, průjem
	Časté	vředy v ústech, bolest zubů*, zvracení, bolesti břicha*, krvácení z dutiny ústní, flatulence *Velmi časté u pediatrických pacientů s ITP
	Méně časté	sucho v ústech, glosodynie, palpační citlivost břicha, abnormální zbarvení stolice, otrava jídlem, časté vyprazdňování střev, hemateméza, orální diskomfort
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	zvýšení ALT [†]
	Časté	zvýšení AST [†] , hyperbilirubinemie, abnormální funkce jater
	Méně časté	cholestáza, jaterní léze, hepatitida, polékové poškození jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	vyrážka, alopecie, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, petechie
	Méně časté	kopřivka, dermatóza, chladný pot, erytém, melanóza, poruchy pigmentace, diskolorace kůže, exfoliace kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	bolest zad
	Časté	myalgie, svalové spazmy, muskuloskeletární bolest, bolest kostí
	Méně časté	svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	proteinurie, zvýšení kreatininu v krvi, trombotická mikroangiopatie s renálním selháním [‡]
	Méně časté	renální selhání, leukocyturie, lupoidní nefritida, nykturie, zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení poměru bílkovina/kreatinin v moči

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	menoragie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	pyrexie*, bolest na hrudi, astenie *Velmi časté u pediatrických pacientů s ITP
	Méně časté	pocit horka, hemoragie cévy v místě vpichu, pocit nervozity, zánět ran, malátnost, pocit přítomnosti cizího tělesa
Vyšetření	Časté	zvýšení alkalické fosfatázy v krvi
	Méně časté	zvýšení albuminu v krvi, zvýšení celkové bílkoviny, snížení albuminu v krvi, zvýšení pH moči
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	spáleniny od slunce

♦ Další nežádoucí účinky pozorované v pediatrických klinických hodnoceních (věk 1 rok až 17 let).

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

‡ Skupinový termín s preferovanými termíny akutní poškození ledvin a renální selhání.

Tabulka 4 Nežádoucí účinky v populaci klinických hodnocení při HCV (v kombinaci s antivirovou terapií interferonem a ribavirinem)

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, nazofaryngitida, chřipka, orální herpes
	Méně časté	gastroenteritida, faryngitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	maligní nádory jater
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	anemie
	Časté	lymfopenie
	Méně časté	hemolytická anemie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	snížená chuť k jídlu
	Časté	hyperglykemie, abnormální úbytek hmotnosti
Psychiatrické poruchy	Časté	depresivní porucha, úzkosti, poruchy spánku
	Méně časté	stav zmatenosti, agitace
Poruchy nervového systému	Velmi časté	bolest hlavy
	Časté	závratě, poruchy pozornosti, dysgeuzie, hepatická encefalopatie, letargie, porucha paměti, parestezie
Poruchy oka	Časté	katarakta, retinální exsudáty, suché oko, okulární ikterus, retinální hemoragie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo
Srdeční poruchy	Časté	palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	kašel
	Časté	dyspnoe, orofaryngeální bolest, dyspnoe při námaze, produktivní kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	nauzea, průjem
	Časté	zvracení, ascites, bolesti břicha, bolesti epigastria, dyspepsie, sucho v ústech, zácpa, abdominální distenze, bolest zubů, stomatitida, gastroezofageální reflux, hemoroidy, abdominální diskomfort, jícnové varixy
	Méně časté	krvácení z jícnových varixů, gastritida, aftózní stomatitida

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	hyperbilirubinemie, žloutenka, lékové poškození jater
	Méně časté	trombóza portální žíly, selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	pruritus
	Časté	vyrážka, suchá kůže, ekzém, svědivá vyrážka, erytém, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, alopecie
	Méně časté	kožní léze, diskolorace kůže, hyperpigmentace kůže, noční pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	myalgie
	Časté	artralgie, svalové spazmy, bolest zad, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, bolest kostí
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	trombotická mikroangiopatie s akutním renálním selháním [†] , dysurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	pyrexie, únava, onemocnění podobné chřipce, astenie, zimnice
	Časté	podrážděnost, bolest, malátnost, reakce v místě vpichu, nekardiální bolest na hrudi, edém, periferní edém
	Méně časté	pruritus v místě vpichu, vyrážka v místě vpichu, hrudní diskomfort
Vyšetření	Časté	zvýšení bilirubinu v krvi, snížení hmotnosti, snížení počtu leukocytů, snížení hemoglobinu, snížení počtu neutrofilů, zvýšení INR, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, zvýšení glykémie, snížení albuminu v krvi
	Méně časté	prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu

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

Tabulka 5 Nežádoucí účinky v populaci z klinických hodnocení při SAA

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krevního a lymfatického systému	Časté	neutropenie, infarkt sleziny
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	přetížení železem, snížená chuť k jídlu, hypoglykemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	úzkosti, depresivní porucha
Poruchy nervového systému	Velmi časté	bolest hlavy, závrať
	Časté	synkopa
Poruchy očí	Časté	suché oko, katarakta, okulární ikterus, rozmazané vidění, porucha vidění, plovoucí zákaly sklivce
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	kašel, orofaryngeální bolest, rinorea
	Časté	epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	průjem, nauzea, abdominální břicha
	Časté	tvorba puchýřů na ústní sliznici, bolest v ústech, zvracení, abdominální diskomfort, zácpa, krvácení dásní, abdominální distenze, dysfagie, porucha zbarvení stolice, otok jazyka, porucha gastrointestinální motility, plynatost
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	zvýšené aminotransferázy
	Časté	zvýšený krevní bilirubin (hyperbilirubinemie), žloutenka
	Není známo	lékové poškození jater

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	petechie, vyrážka, pruritus, kopřivka, kožní léze, makulární vyrážka
	Není známo	diskolorace kůže, hyperpigmentace kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	bolest kloubů, bolest končetin, svalové spasmy
	Časté	bolest zad, myalgie, bolest kostí
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	chromaturie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	únava, pyrexie, zimnice
	Časté	astenie, periferní edém, malátnost
Vyšetření	Časté	zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi

Popis vybraných nežádoucích účinků

Trombotické/tromboembolické příhody (TEE)

Ve 3 kontrolovaných a 2 nekontrolovaných klinických hodnoceních u dospělých pacientů s ITP užívajících eltrombopag (n = 466) prodělalo 17 pacientů celkem 19 TEE, které zahrnovaly (s klesající frekvencí výskytu) hlubokou žilní trombózu (n = 6), plicní embolii (n = 6), akutní infarkt myokardu (n = 2), cerebrální infarkt (n = 2), embolii (n = 1) (viz bod 4.4).

V placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (n = 288, populace pro hodnocení bezpečnosti), v němž byli pacienti léčeni 2 týdny v rámci přípravy na podstoupení invazivních lékařských zákroků, se u 6 ze 143 (4 %) dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater, kterým byl podáván eltrombopag, vyskytlo 7 případů TEE portálního venózního systému a u 2 ze 145 (1 %) pacientů ve skupině dostávající placebo se vyskytly 3 případy TEE. U pěti ze 6 pacientů léčených eltrombopagem se při počtu trombocytů > 200 000/μl vyskytly TEE.

U pacientů, u kterých se vyskytly TEE, nebyl zjištěn žádný specifický rizikový faktor s výjimkou počtu trombocytů ≥ 200 000/μl (viz bod 4.4).

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

Jaterní dekompenzace (použití s interferonem)

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

Hepatotoxicita

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

Tyto nálezy byly většinou mírné (stupně 1–2), reverzibilní a nebyly doprovázeny klinicky významnými příznaky, které by mohly naznačovat poruchu jaterních funkcí. Ve 3 placebem kontrolovaných klinických

hodnoceních u dospělých pacientů s chronickou ITP měl 1 pacient ze skupiny s placebem a 1 pacient ze skupiny s eltrombopagem abnormalitu jaterních testů stupně 4. Ve dvou placebem kontrolovaných klinických hodnoceních u pediatrických pacientů (ve věku od 1 roku do 17 let) s chronickou ITP byla zaznamenána hladina ALT $\geq 3 \times$ ULN u 4,7 % pacientů ve skupině s eltrombopagem a 0 % pacientů s placebem.

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

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

Trombocytopenie po přerušení léčby

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

Zvýšená tvorba retikulinových vláken v kostní dřeni

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

Cytogenetické abnormality

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

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

Hematologické malignity

V jednoramenném, otevřeném klinickém hodnocení při SAA byl u tří (7 %) pacientů diagnostikován MDS po léčbě eltrombopagem, ve dvou probíhajících klinických hodnoceních (ELT116826 a ELT116643) se objevily MDS nebo AML u 1/28 (4 %) a 1/62 (2 %) pacienta v každém klinickém hodnocení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48

4.9 Předávkování

V případě předávkování může dojít k výraznému zvýšení počtu trombocytů, což může vést k trombotickým nebo tromboembolickým komplikacím. V případě předávkování má být zváženo perorální podání přípravků obsahujících kationty kovů, jako je vápník, hliník, nebo hořčík za účelem chelace eltrombopagu, a tím ke snížení jeho absorpce. Počet trombocytů má být pečlivě monitorován. Léčba eltrombopagem se má znovu zahájit v souladu sdávkovacími doporučeními (viz bod 4.2).

V klinických hodnoceních byl zaznamenán jeden případ předávkování, kdy pacient požil 5 000 mg eltrombopagu. Zaznamenané nežádoucí účinky zahrnovaly mírnou vyrážku, přechodnou bradykardii, elevaci ALT a AST a únavu. Jaterní enzymy hodnocené mezi 2. a 18. dnem po požití kulminovaly k hodnotám odpovídajícím 1,6násobku horní hranice normálních hodnot pro AST; 3,9násobku horní hranice normálních hodnot pro ALT a 2,4násobku horní hranice normálních hodnot pro celkový bilirubin. Počet trombocytů byl 672 000/μl 18. den po požití a maximální počet trombocytů byl 929 000/μl. Všechny nežádoucí účinky po léčbě odezněly bez následků.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická hodnocení s imunitní (primární) trombocytopenií (ITP)

Dvě randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická hodnocení fáze III RAISE (TRA102537) a TRA100773B a dvě otevřená klinická hodnocení REPEAT (TRA108057) a EXTEND (TRA105325) hodnotila bezpečnost a účinnost eltrombopagu u dospělých pacientů s již dříve léčenou ITP. Celkově byl eltrombopag podáván 277 pacientům s ITP po dobu nejméně 6 měsíců a 202 pacientům po dobu nejméně jednoho roku. Jednoramenné klinické hodnocení fáze II TAPER (CETB115J2411) hodnotilo bezpečnost a účinnost eltrombopagu a jeho schopnost vyvolat setrvalou odpověď po přerušení léčby u 105 dospělých pacientů s ITP, u nichž došlo k relapsu nebo nereagovali na léčbu první linie kortikosteroidy.

Dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická hodnocení

RAISE: 197 pacientů s ITP bylo randomizováno v poměru 2 : 1 do skupin s eltrombopagem (n = 135) a s placebem (n = 62) a randomizace byla stratifikována podle toho, zda pacienti podstoupili splenektomii či nikoliv, podle užívání léčivých přípravků k léčbě ITP na počátku klinického hodnocení a podle výchozího počtu trombocytů. Dávka eltrombopagu byla v průběhu 6měsíčního léčebného období upravována podle individuálního počtu trombocytů. Všichni pacienti zahajovali léčbu eltrombopagem v dávce 50 mg. Od 29. dne až do konce léčby bylo 15–28 % pacientů léčených eltrombopagem udržováno na dávce ≤ 25 mg

a 29–53 % užívalo 75 mg.

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

Medián výchozího počtu trombocytů byl 16 000/ μ l u obou léčebných skupin a ve skupině s eltrombopagem byl v průběhu léčby od 15. dne udržován při všech návštěvách nad 50 000/ μ l. Oproti tomu medián počtu trombocytů ve skupině s placebem zůstal v průběhu celého klinického hodnocení pod 30 000/ μ l.

Výsledný počet trombocytů v rozmezí 50 000–400 000/ μ l bez záchranné léčby byl dosažen u významně vyššího počtu pacientů ve skupině léčené eltrombopagem v průběhu 6 měsíců léčby, $p < 0,001$ (tabulka 6). U 54 % pacientů léčených eltrombopagem a u 13 % pacientů léčených placebem bylo dosaženo tohoto rozmezí odpovědi po 6 týdnech léčby. Podobná odpověď trombocytů byla udržována v průběhu celého klinického hodnocení; na konci 6měsíčního léčebného období na léčbu reagovalo 52 % a 16 % pacientů.

Tabulka 6 Sekundární výsledky týkající se účinnosti z klinického hodnocení RAISE

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

^a Model logistické regrese upravený podle parametrů stratifikace při randomizaci.

^b 21 z 63 (33 %) pacientů léčených eltrombopagem, kteří na počátku klinického hodnocení užívali léčivé přípravky k léčbě ITP, ukončilo veškerou původní léčbu léčivými přípravky pro ITP.

Na počátku klinického hodnocení bylo u více než 70 % pacientů s ITP v každé léčebné skupině udáváno nějaké krvácení (WHO stupeň 1–4) a u více než 20 % pacientů to bylo krvácení klinicky významné (WHO stupeň 2–4). Podíl pacientů léčených eltrombopagem s jakýmkoli krvácením (stupeň 1–4) a klinicky významným krvácením (stupeň 2–4) byl snížen z výchozích hodnot o přibližně 50 % od 15. dne až do konce léčby v průběhu 6měsíčního léčebného období.

TRA100773B: Primárním cílovým parametrem týkajícím se účinnosti byl podíl repondérů, definovaných jako pacienti s ITP, u nichž se zvýšil počet trombocytů na $\geq 50\,000$ / μ l ve 43. dni z výchozích hodnot, které byly $< 30\,000$ / μ l. Pacienti, kteří klinické hodnocení ukončili předčasně kvůli počtu trombocytů $> 200\,000$ / μ l, byli považováni za respondéry a ti, kteří klinické hodnocení ukončili z jakéhokoli jiného důvodu, byli považováni za non-respondéry bez ohledu na počet trombocytů. Celkem bylo randomizováno 114 pacientů po předchozí léčbě ITP v poměru 2 : 1 do skupiny s eltrombopagem (n = 76) a do skupiny s placebem

(n = 38) (tabulka 7).

Tabulka 7 Výsledky týkající se účinnosti z klinického hodnocení TRA100773B

	Eltrombopag n = 76	Placebo n = 38
Klíčové primární cílové parametry		
Počet pacientů způsobilých pro analýzu účinnosti, n	73	37
Pacienti s počtem trombocytů ≥ 50 000/μl po 42 dnech podávání dávky (v porovnání s výchozími hodnotami < 30 000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -hodnota ^a	< 0,001	
Klíčové sekundární cílové parametry		
Pacienti, u nichž bylo ve 43. den hodnoceno krvácení, n	51	30
Krvácení (WHO stupeň 1–4) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -hodnota ^a	0.029	

^a Model logistické regrese upravený podle parametrů stratifikace při randomizaci.

V obou klinických hodnoceních (RAISE a TRAA100773B) byla odpověď na léčbu eltrombopagem oproti placebo podobná bez ohledu na léčivý přípravek použitý k léčbě ITP, přítomnost nebo nepřítomnost splenektomie v anamnéze a výchozí počet trombocytů ($\leq 15\,000/\mu\text{l}$, $> 15\,000/\mu\text{l}$) při randomizaci.

V klinických hodnoceních RAISE a TRA100773B v podskupině pacientů s ITP s výchozím počtem trombocytů $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ nedosáhl medián počtu trombocytů cílových hladin ($> 50\,000/\mu\text{l}$), ačkoliv v obou klinických hodnoceních 43 % těchto pacientů léčených eltrombopagem po 6 týdnech na léčbu odpovědělo. Dále v klinickém hodnocení RAISE 42 % pacientů s výchozím počtem trombocytů $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ léčených eltrombopagem na konci 6měsíční léčby na léčbu odpovědělo. Čtyřicet dva až 60 % pacientů léčených eltrombopagem v klinickém hodnocení RAISE užívalo dávku 75 mg od 29. dne až do ukončení léčby.

Otevřená, nekontrolovaná klinická hodnocení

REPEAT (TRA108057): V tomto otevřeném klinickém hodnocení s opakovaným podání dávky (3 cykly 6týdenní léčby, následované 4 týdny bez léčby) bylo prokázáno, že při epizodické užití s mnohočetnými cykly eltrombopagu nedochází ke ztrátě odpovědi.

EXTEND (TRA105325): Eltrombopag byl v této otevřené extenzi klinického hodnocení podáván 302 pacientům s ITP; 218 pacientů dokončilo 1 rok léčby, 180 pacientů dokončilo 2 roky léčby, 107 pacientů dokončilo 3 roky léčby, 75 pacientů dokončilo 4 roky léčby, 34 pacientů dokončilo 5 let léčby a 18 pacientů dokončilo 6 let léčby. Medián výchozího počtu trombocytů před začátkem podávání eltrombopagu byl $19\,000/\mu\text{l}$. Medián počtu trombocytů v jednotlivých letech léčby byl následující: $85\,000/\mu\text{l}$ (1. rok), $85\,000/\mu\text{l}$ (2. rok), $105\,000/\mu\text{l}$ (3. rok), $64\,000/\mu\text{l}$ (4. rok), $75\,000/\mu\text{l}$ (5. rok), $119\,000/\mu\text{l}$ (6. rok) a $76\,000/\mu\text{l}$ (7. rok).

TAPER (CETB115J2411): Jednalo se o jednoramenné klinické hodnocení fáze II zahrnující pacienty s ITP léčené eltrombopagem po selhání první linie léčby kortikosteroidy bez ohledu na dobu od stanovení diagnózy. Do klinického hodnocení bylo zařazeno celkem 105 pacientů, u nichž byla zahájena léčba eltrombopagem v dávce 50 mg jednou denně (25 mg jednou denně pro pacienty s východoasijským a jihovýchodoasijským původem). Dávka eltrombopagu byla během léčebného období upravována na základě individuálního počtu trombocytů s cílem dosáhnout počtu trombocytů $\geq 100\,000/\mu\text{l}$.

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

Analýza setrvalé odpovědi na léčbu

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

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

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

Klinické hodnocení splnilo primární cíl tím, že prokázalo schopnost eltrombopagu vyvolat setrvalou odpověď na léčbu, bez krvácivých příhod nebo použití záchranné terapie do 12. měsíce u 32 ze 105 zařazených pacientů (30,5 %; $p < 0,0001$; 95% CI: 21,9; 40,2) (krok 4, tabulka 8). Do 24. měsíce si 20 ze 105 zařazených pacientů (19,0 %; 95% CI: 12,0; 27,9) udrželo setrvalou odpověď na léčbu bez krvácivých příhod nebo použití záchranné terapie (krok 5, tabulka 8).

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

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

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

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

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

Tabulka 8 Podíl pacientů se setrvalou odpovědí na léčbu ve 12. měsíci a ve 24. měsíci (úplný soubor analýzy) ve studii TAPER

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

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

n: Počet pacientů v odpovídající kategorii.

95% CI pro frekvenční distribuci byl vypočítán pomocí Clopper-Pearsonovy exaktní metody.

Clopper-Pearsonův test byl použit pro testování, zda podíl respondentů byl $> 15\%$. CI a p-hodnota jsou uvedeny.

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

Výsledky analýzy odpovědi na léčbu podle času od diagnózy ITP

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

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

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

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

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

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

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

Klinická hodnocení porovnávající eltrombopag s jinými možnostmi léčby (např. splenektomií) nebyla provedena. Před zahájením léčby je třeba zvážit bezpečnost dlouhodobého podávání eltrombopagu.

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

Bezpečnost a účinnost eltrombopagu u dětských pacientů byly sledovány ve dvou klinických hodnoceních.

TR115450 (PETIT2): Primárním cílovým parametrem byla setrvalá odpověď, definovaná jako podíl pacientů užívajících eltrombopag dosahujících počtu trombocytů $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ nejméně 6 z 8 týdnů (bez záchranné léčby) mezi 5. a 12. týdnem v průběhu dvojité zaslepeného randomizovaného období v porovnání s placebem. Pacienti měli diagnostikovanou chronickou ITP nejméně 1 rok a byli refrakterní na nejméně jednu předchozí léčbu ITP nebo u nich při ní došlo k relapsu nebo nebyli schopni pokračovat v jiné léčbě ze zdravotních důvodů a měli počet trombocytů $< 30\,000/\mu\text{l}$. Devadesát dva (92) pacientů bylo ve třech věkových kohortách randomizováno v poměru 2 : 1 do skupiny s eltrombopagem ($n = 63$) nebo placebem ($n = 29$). Dávka eltrombopagu mohla být upravena individuálně podle počtu trombocytů.

Celkově bylo u signifikantně většího podílu pacientů užívajících eltrombopag (40 %) v porovnání s pacienty užívajícími placebo (3 %) dosaženo primárního cílového parametru (poměr šancí: 18,0 [95% CI: 2,3–140,9] $p < 0,001$). Výsledek byl podobný ve všech třech věkových kohortách (tabulka 9).

Tabulka 9 Míra setrvalé odpovědi trombocytů podle věkové kohorty u dětských pacientů s chronickou ITP

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

V průběhu randomizovaného období vyžadovalo záchrannou léčbu statisticky významně méně pacientů ve skupině s eltrombopagem v porovnání s pacienty s placebem (19 % [12/63] vs. 24 % [7/29], $p = 0,032$).

Na počátku klinického hodnocení udávalo krvácení jakéhokoli stupně (WHO stupeň 1–4) 71 % pacientů ve skupině s eltrombopagem a 69 % ve skupině s placebem. Ve 12. týdnu se podíl pacientů, kteří užívali eltrombopag a udávali jakékoli krvácení, snížil na polovinu výchozí hodnoty (36 %). Ve skupině s placebem ve 12. týdnu udávalo krvácení 55 % pacientů.

Pacienti směli snížit dávku výchozí léčby ITP nebo tuto léčbu ukončit pouze v průběhu otevřené fáze klinického hodnocení a u 53 % (8/15) pacientů bylo možné dávku výchozí léčby ITP (především kortikosteroidů) snížit (n = 1) nebo tuto léčbu ukončit (n = 7) bez potřeby záchranné léčby.

TRA108062 (PETIT): Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo počtu trombocytů $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ nejméně jednou mezi 1. a 6. týdnem randomizovaného období. Pacienti měli diagnózu ITP stanovenou před minimálně 6 měsíci a byli refrakterní na nejméně jednu předchozí léčbu ITP nebo u nich na této léčbě došlo k relapsu s počtem trombocytů $< 30\,000/\mu\text{l}$ (n = 67). Během randomizovaného období klinického hodnocení byli pacienti randomizováni ve třech věkových kohortách v poměru 2 : 1 do skupiny užívající eltrombopag (n = 45), nebo placebo (n = 22). Dávka eltrombopagu mohla být individuálně upravena podle počtu trombocytů.

Celkově bylo primárního cílového parametru dosaženo u signifikantně vyššího podílu pacientů užívajících eltrombopag (62 %) v porovnání s pacienty užívajícími placebo (32 %) (poměr šancí: 4,3 [95% CI: 1,4–13,3] $p < 0,011$).

Setrvalá odpověď byla pozorována u 50 % iniciálních respondérů v průběhu 20 z 24 týdnů klinického hodnocení PETIT 2 a v průběhu 15 z 24 týdnů klinického hodnocení PETIT.

Klinická hodnocení trombocytopenie spojené s chronickou hepatitidou C

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

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

Klinická hodnocení měla dvě fáze – fázi před antivirovou léčbou a fázi antivirové léčby. Ve fázi před antivirovou léčbou dostávali pacienti nezaslepený eltrombopag, aby se jejich počet trombocytů zvýšil na $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ v klinickém hodnocení ENABLE 1 a na $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ v klinickém hodnocení ENABLE 2. Medián času potřebného k dosažení cílového počtu trombocytů $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) nebo $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) byl 2 týdny.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla v obou klinických hodnoceních setrvalá virologická odpověď (SVR) definovaná jako procentuální podíl pacientů s nedetekovatelným množstvím HCV RNA ve 24. týdnu po ukončení plánovaného léčebného období.

V obou klinických hodnoceních při HCV dosáhl SVR významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené eltrombopagem (n = 201, 21 %) v porovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo (n = 65, 13 %) (viz tabulka 10). Zlepšení poměru pacientů, kteří dosáhli SVR, bylo konzistentní napříč všemi podskupinami v randomizačních vrstvách [výchozí počet trombocytů ($< 50\,000$ vs. $> 50\,000$), virová nálož ($< 800\,000$ IU/ml vs. $\geq 800\,000$ IU/ml) a genotyp (2/3 vs. 1/4/6)].

Tabulka 10 Virologická odpověď u pacientů s HCV v klinických hodnoceních ENABLE 1 a ENABLE 2

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

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

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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s eltrombopagem u všech podskupin pediatrické populace se sekundární trombocytopenií (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika

Údaje plazmatických koncentrací eltrombopagu v čase shromážděné u 88 pacientů s ITP v klinických

hodnocení TRA100773A a TRA100773B byly kombinovány s údaji od 111 zdravých dospělých subjektů v populační farmakokinetické analýze. Odhady plazmatické $AUC_{(0-\tau)}$ a C_{max} eltrombopagu u pacientů s ITP jsou uvedeny níže (tabulka 11).

Tabulka 11 Geometrický průměr (95% CI) farmakokinetických parametrů plazmatického eltrombopagu v ustáleném stavu u dospělých pacientů s ITP

Dávka eltrombopagu, jednou denně	n	$AUC_{(0-\tau)}^a$, $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$	C_{max}^a , $\mu\text{g}/\text{ml}$
30 mg	28	47 (39–58)	3,78 (3,18–4,49)
50 mg	34	108 (88–134)	8,01 (6,73–9,53)
75 mg	26	168 (143–198)	12,7 (11,0–14,5)

^a $AUC_{(0-\tau)}$ a C_{max} vycházejí z populačních farmakokinetických post-hoc odhadů.

Údaje o plazmatické koncentraci eltrombopagu v závislosti na čase získané u 590 pacientů s HCV zařazených do klinických hodnocení fáze III TPL103922/ENABLE 1 a TPL108390/ENABLE 2 byly zkombinovány s údaji od pacientů zařazených do klinického hodnocení fáze II TPL102357 a zdravých dospělých subjektů za účelem vytvoření populační FK analýzy. Odhady hodnot C_{max} a $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazmě u dospělých pacientů s HCV zařazených do klinických hodnocení fáze III jsou pro jednotlivé dávky uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12 Geometrický průměr (95% CI) farmakokinetických parametrů eltrombopagu v rovnovážném stavu u pacientů s chronickou infekcí HCV

Dávka eltrombopagu (jednou denně)	n	$AUC_{(0-\tau)}^a$, $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$	C_{max}^a , $\mu\text{g}/\text{ml}$
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)

$AUC_{(0-\tau)}$ a C_{max} jsou založeny na populačních farmakokinetických post-hoc odhadech pro nejvyšší dávku u jednotlivého pacienta.

Absorpce a biologická dostupnost

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

Distribuce

Eltrombopag je vysoce vázán na lidské plazmatické bílkoviny (> 99,9 %), převážně na albumin. Je substrátem BCRP, ale není substrátem P-glykoproteinu, ani AOTPB1.

Biotransformace

Eltrombopag je primárně metabolizován štěpením, oxidací a konjugací s glukuronovou kyselinou, glutathionem nebo cysteinem. V radioaktivně značené studii u člověka tvořil eltrombopag přibližně 64 % plazmatické AUC_{0–∞} radioaktivně značeného uhlíku. Dále byly detekovány menšinové metabolity po glukuronidaci a oxidaci. Studie *in vitro* naznačují, že CYP1A2 a CYP2C8 jsou zodpovědné za oxidativní metabolismus eltrombopagu. Uridindifosfoglukuronyltransferázy UGT1A1 a UGT1A3 jsou zodpovědné za glukuronidaci a bakterie v dolním gastrointestinálním traktu mohou být zodpovědné za štěpení.

Eliminace

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

Farmakokinetické vztahy

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

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

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

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

In vitro studie prokázaly, že eltrombopag není substrátem poplypeptidu transportujícího organické anionty OATP1B1, ale je jeho inhibitorem (hodnota IC₅₀ 2,7 μM [1,2 μg/ml]). *In vitro* studie také prokázaly, že eltrombopag je substrátem a inhibitorem proteinu rezistence karcinomu prsu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) (hodnota IC₅₀ 2,7 μM [1,2 μg/ml]).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika eltrombopagu byla hodnocena po podání eltrombopagu dospělým pacientům s poruchou funkce ledvin. Po podání jednorázové dávky 50 mg byla AUC_{0–∞} koncentrace eltrombopagu o 32 % až 36 % nižší u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 60 % nižší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání se zdravými dobrovolníky. Mezi jednotlivými pacienty s poruchou funkce ledvin a zdravými dobrovolníky byla značná variabilita a významný přesah v expozici. Koncentrace nevázaného (aktivního) eltrombopagu u takto vysoce na bílkoviny vázaného léčivého přípravku nebyla měřena. Pacienti s poruchou funkce ledvin mají eltrombopag užívat s opatrností a za pečlivého sledování, např. sledováním sérové koncentrace kreatininu a/nebo analýzou moči (viz bod 4.2). Účinnost a bezpečnost eltrombopagu nebyla stanovena u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin a současně poruchou funkce jater.

Porucha funkce jater

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

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

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

Rasový původ

Vliv východoasijského rasového původu na farmakokinetiku eltrombopagu byl hodnocen za použití populační farmakokinetické analýzy u 111 zdravých dospělých (z toho 31 východoasijského původu) a 88 pacientů s ITP (z toho 18 východoasijského původu). Na základě odhadů populační farmakokinetické analýzy měli pacienti s ITP východoasijského původu přibližně o 49 % vyšší hodnoty $AUC_{(0-t)}$ plazmatické koncentrace eltrombopagu v porovnání s pacienty jiného původu než východoasijského, což byli převážně běloši (viz bod 4.2).

Vliv východo- a jihovýchodoasijského původu na farmakokinetiku eltrombopagu byl hodnocen s využitím populační farmakokinetické analýzy u 635 pacientů s HCV (145 východoasijského původu a 69 jihovýchodoasijského původu). Podle odhadů z populační farmakokinetické analýzy mají pacienti východo- a jihovýchodoasijského původu přibližně o 55 % vyšší hodnoty $AUC_{(0-t)}$ plazmatické koncentrace eltrombopagu v porovnání s pacienty jiných ras, kterými byli především běloši (viz bod 4.2).

Pohlaví

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

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

Věk

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

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

Farmakokinetika eltrombopagu byla hodnocena ve dvou klinických hodnoceních TRA108062/PETIT a TRA115450/PETIT-2 u 168 dětských pacientů s ITP, kteří užívali eltrombopag jednou denně. Zdánlivá plazmatická clearance eltrombopagu po perorálním podání (CL/F) se zvyšovala s rostoucí tělesnou hmotností. Odhady vlivu rasového původu a pohlaví na plazmatickou CL/F eltrombopagu byly srovnatelné u dětských a dospělých pacientů. Dětské pacienty východo- a jihovýchodoasijského původu s ITP měli přibližně o 43 % vyšší hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ plazmatické koncentrace eltrombopagu v porovnání s pacienty, kteří nebyli asijského původu. Dětské pacienty s ITP ženského pohlaví měli přibližně o 25 % vyšší hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ plazmatické koncentrace eltrombopagu v porovnání s pacienty mužského pohlaví.

Farmakokinetické parametry eltrombopagu u dětských pacientů s ITP jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13 Geometrický průměr (95% CI) farmakokinetických parametrů plazmatického eltrombopagu v ustáleném stavu u dětských pacientů s ITP (dávkování: 50 mg jednou denně)

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

Data prezentována jako geometrický průměr (95% CI). $AUC_{(0-\tau)}$ a C_{max} vycházející z populačních farmakokinetických post-hoc odhadů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologická bezpečnost a toxicita opakované dávky

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

Katarakta související s léčbou byla zaznamenána u hlodavců a byla závislá na dávce a na čase. Na základě AUC byla při ≥ 6 násobku klinické expozice u dospělých pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 3násobku klinické expozice u dospělých pacientů s HCV při dávce 100 mg/den u myši pozorována katarakta po 6 týdnech a u potkanů po 28 týdnech podávání. Na základě AUC byla při ≥ 4 násobku klinické expozice u pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 2násobku klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den katarakta pozorována u myši po 13 týdnech a u potkanů po 39 týdnech podávání. Při netolerovaných dávkách u kojených mláďat potkanů ve věku 4–32 dní (věk přibližně srovnatelný s dítětem do 2 let) se objevily počínající oční zákaly (histologie nebyla provedena) při (na základě AUC) 9násobku maximální lidské expozice v dávce 75 mg/den u dětských pacientů s ITP. Výskyt katarakty však nebyl pozorován při podávání eltrombopagu mladým potkanům v tolerované dávce odpovídající 5násobku dávky podávané v pediatrických klinických hodnoceních podle AUC. Katarakta nebyla pozorována u dospělých psů po 52 týdnech podávání při (na základě AUC) 2násobku klinické expozice u dospělých nebo dětských pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a ekvivalentní klinické expozici u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den.

Ve studiích trvajících až 14 dní byla u myši a potkanů při expozicích, které byly obecně spojovány s morbiditou a mortalitou, pozorována renální tubulární toxicita. Tubulární toxicita byla rovněž pozorována ve 2leté studii kancerogenity u myši při perorálních dávkách 25, 75 a 150 mg/kg/den. Účinky byly méně závažné při nižších dávkách a byly charakterizovány spektrem regenerativních změn. Expozice nejvyšší

dávce podle AUC odpovídala 1,2 nebo 0,8násobku klinické expozice u dospělých nebo dětských pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 0,6násobku klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den. Účinky na ledviny nebyly pozorovány u potkanů po 28 týdnech expozice ani u psů po 52 týdnech expozice, které dle AUC odpovídaly 4násobku (potkani) a 2násobku (psi) klinické expozice u dospělých pacientů s ITP a 3násobku (potkani) a 2násobku (psi) lidské klinické expozice u dětských pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 2násobku (potkani) a dávce ekvivalentní (psi) klinické expozici u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den.

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

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

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

Kancerogenita a mutagenita

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

Reprodukční toxicita

Eltrombopag neovlivňoval fertilitu samic, časný vývoj embrya ani embryofetální vývoj u potkanů při dávkách až do 20 mg/kg/den (podle AUC 2násobek klinické expozice u dospělých nebo dospívajících (ve věku 12–17 let) pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a dávce ekvivalentní klinické expozici u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den). Rovněž nebyl prokázán žádný účinek na embryofetální vývoj u králíků při dávkách až do 150 mg/kg/den, nejvyšších testovaných dávkách (podle AUC 0,3 až 0,5násobek klinické expozice u pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 3násobek klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den). Nicméně při toxické dávce pro matku 60 mg/kg/den (podle AUC 6násobek klinické expozice u pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 3násobek klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den) bylo u potkanů podávání eltrombopagu spojeno s embryonální letalitou (zvýšení pre- a postimplantačních ztrát), se snížením tělesné hmotnosti plodu a hmotnosti gravidního uteru ve studii fertility samic a s nízkou incidencí

cervikálních žebířů a redukci tělesné hmotnosti plodu ve studii embryofetálního vývoje. Eltrombopag má být podáván během těhotenství pouze, pokud očekávaný přínos převyšuje potenciální riziko pro plod (viz bod 4.6). Eltrombopag neovlivňoval samčí fertilitu u potkanů při dávkách až 40 mg/kg/den, nejvyšší testované dávky (podle AUC 3násobek klinické expozice u pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 2násobek klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den). Ve studii pre- a postnatálního vývoje u potkanů nebyly žádné nežádoucí účinky na březost, vrh a laktaci u F₀ samic potkanů při maternálních netoxických dávkách (10 a 20 mg/kg/den) a žádné účinky na růst, vývoj, neurobehaviorální a reprodukční funkce mláďat (F₁). Eltrombopag byl detekován v plazmě všech F₁ potkaních mláďat po celých 22 hodin testovací periody po podání léčivého přípravku F₀ matkám, což naznačuje, že potkaní mláďata byla exponována eltrombopagu pravděpodobně prostřednictvím sání.

Fototoxická

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

Studie na juvenilních zvířatech

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Mannitol
Povidon
Isomalt (E 953)
Křemičitan vápenatý
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tocieta 25 mg a 50 mg potahované tablety

OPA/Al/PVC-Al blistry v krabičce obsahující 14, 28 nebo 84 potahovaných tablet, jednodávkové blistry v krabičce obsahující 14×1, 28×1 nebo 84×1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Tocieta 25 mg potahované tablety: 16/502/22-C

Tocieta 50 mg potahované tablety: 16/503/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 3. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 8. 2026