

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eltrombopag Zentiva 25 mg filmdrasjerte tabletter
Eltrombopag Zentiva 50 mg filmdrasjerte tabletter
Eltrombopag Zentiva 75 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Eltrombopag Zentiva 25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 25 mg eltrombopag.

Eltrombopag Zentiva 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 50 mg eltrombopag.

Eltrombopag Zentiva 75 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 75 mg eltrombopag.

Hjelpestoff med kjent effekt

Eltrombopag Zentiva 25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 58 mg isomalt.

Eltrombopag Zentiva 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 117 mg isomalt.

Eltrombopag Zentiva 75 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 175 mg isomalt.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Eltrombopag Zentiva 25 mg filmdrasjerte tabletter

Mørkerosa, runde bikonvekse filmdrasjerte tabletter med 'II' preget på den ene siden og med en diameter på ca. 8 mm.

Eltrombopag Zentiva 50 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, runde bikonvekse filmdrasjerte tabletter med 'III' preget på den ene siden og med en diameter på ca. 10 mm.

Eltrombopag Zentiva 75 mg filmdrasjerte tabletter

Rød til brun, runde bikonvekse filmdrasjerte tabletter med 'IV' preget på den ene siden og med en diameter på ca. 12 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Eltrombopag Zentiva er indisert til behandling av voksne pasienter med primær immun trombocytopeni (ITP) som er motstandsdyktige overfor annen behandling (f.eks. kortikosteroider, immunoglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

Eltrombopag Zentiva er indisert til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år og eldre med primær immun trombocytopeni (ITP) som varer 6 måneder eller lengre fra diagnosetidspunkt og som er motstandsdyktige overfor annen behandling (f.eks. kortikosteroider, immunoglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

Eltrombopag Zentiva er indisert for behandling av trombocytopeni hos voksne pasienter med kronisk hepatitt C virus (HCV) infeksjon, hvor graden av trombocytopeni er hovedårsaken som hindrer initiering eller begrenser muligheten for å opprettholde optimal interferon-basert behandling (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med eltrombopag skal initieres av og forbli under tilsyn av lege med erfaring i behandling av hematologiske sykdommer eller med håndtering av kronisk hepatitt C og tilhørende komplikasjoner.

Dosering

Dosering av eltrombopag må tilpasses individuelt basert på pasientens blodplatetall. Målet med behandlingen skal ikke være å normalisere blodplatetallet.

Eltrombopag er tilgjengelig som pulver til mikstur, suspensjon under andre produktnavn. Pulver til mikstur, suspensjon kan gi høyere eksponering av eltrombopag enn tablettformuleringen (se pkt. 5.2). Ved bytte mellom tablett og pulver til mikstur, suspensjon, bør blodplatetallet overvåkes ukentlig i 2 uker.

Immun (primær) trombocytopeni

Bruk lavest mulig dose eltrombopag for å oppnå og vedlikeholde et blodplatetall $\geq 50\ 000$ /mikroliter. Dosejusteringer er basert på blodplaterespons. Eltrombopag må ikke brukes for å normalisere blodplatetallet. I kliniske studier økte antallet blodplater generelt innen 1-2 uker etter oppstart av eltrombopag og redusert innen 1-2 uker etter seponering.

Voksne og pediatrisk populasjon i alderen 6 til 17 år

Anbefalt startdose av eltrombopag er 50 mg én gang daglig. For pasienter med øst-/sørøst-asiatisk opphav bør eltrombopag initieres med en redusert dose på 25 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon i alderen 1 til 5 år

Anbefalt startdose av eltrombopag er 25 mg én gang daglig.

Monitorering og dosejustering

Etter initiering av eltrombopag, må dosen justeres for å oppnå og beholde et blodplatetall på $\geq 50\ 000$ /mikroliter, som er nødvendig for å redusere risikoen for blødninger. En daglig dose på 75 mg må ikke overskrides.

Klinisk hematologi og levertester bør overvåkes regelmessig i løpet av behandlingen med eltrombopag og doseregimet for eltrombopag bør justeres basert på blodplatetall som beskrevet i tabell 1. Under behandling med eltrombopag skal fullstendige blodtelling (FBC), inkludert blodplatetall og utstryk av perifert blod vurderes ukentlig inntil et stabilt blodplatetall ($\geq 50\ 000$ /mikroliter i minst 4 uker) er oppnådd. Deretter skal det månedlig utføres komplette blodtelling (FBC), inkludert blodplatetall og utstryk av perifert blod.

Tabell 1 Dosejustering av eltrombopag hos ITP-pasienter

| Blodplatetall | Dosejustering eller respons |
|--|--|
| < 50 000/mikroliter etter minst 2 ukers behandling | Øk daglig dose med 25 mg til maksimalt 75 mg/dag*. |
| ≥ 50 000/mikroliter til ≤ 150 000/mikroliter | Bruk laveste dose av eltrombopag og/eller samtidig ITP-behandling for å opprettholde blodplatetallet på et nivå som unngår eller reduserer blødning. |
| > 150 000/mikroliter til ≤ 250 000/mikroliter | Reduser den daglige dosen med 25 mg. Vent 2 uker med å vurdere effekten av denne og eventuelle påfølgende dosejusteringer*. |
| > 250 000/mikroliter | Stopp behandlingen med eltrombopag og øk frekvensen av blodplatemonitorering til to ganger i uken. Så snart blodplatetallet er ≤ 100 000/mikroliter, restart behandlingen med en dose redusert med 25 mg. |

* For pasienter som tar 25 mg eltrombopag én gang annenhver dag, øk dosen til 25 mg én gang daglig.

◆ For pasienter som tar 25 mg eltrombopag én gang daglig, bør en dosering på 12,5 mg én gang daglig vurderes eller alternativt en dose på 25 mg én gang annenhver dag.

Eltrombopag kan administreres sammen med andre legemidler mot ITP. Doseregimet for samtidig administrerte legemidler mot ITP bør justeres som medisinsk passende, for å unngå overdreven økning i blodplatetall under behandling med eltrombopag.

Det er nødvendig å vente minst 2 uker med å vurdere effekt av en dosejustering på pasientens blodplaterespons før neste dosejustering vurderes.

Standard dosejustering av eltrombopag, enten reduksjon eller økning, vil være 25 mg én gang daglig.

Seponering

Behandling med eltrombopag skal seponeres hvis blodplatetallet ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig for å hindre klinisk signifikant blødning etter 4 uker med eltrombopagbehandling med 75 mg én gang daglig.

Pasienter skal jevnlig evalueres klinisk, og behandlende lege må avgjøre på individuell basis om behandlingen skal fortsette. Hos ikke-splenektomerte pasienter bør dette inkludere en utredning i forhold til splenektomi. Tilbakefall av trombocytopeni er mulig etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Kronisk hepatitt C (HCV) assosiert trombocytopeni

Når eltrombopag administreres i kombinasjonsbehandling med antivirale legemidler, bør det henvises til preparatomtalen til det respektive legemidlet som administreres samtidig for fullstendige administrasjonsdetaljer samt annen relevant sikkerhetsinformasjon eller kontraindikasjoner.

I kliniske studier begynte blodplatetallet vanligvis å øke innen 1 uke etter oppstart med eltrombopag. Formålet med behandlingen med eltrombopag bør være å oppnå minimalt blodplatenivå nødvendig for å initiere antiviral behandling, i samsvar med kliniske anbefalinger. I løpet av den antivirale behandlingen bør formålet være å opprettholde blodplatetallet på et nivå som forhindrer risiko for komplikasjoner relatert til blødning, normalt rundt 50 000-75 000/mikroliter. Blodplatetall > 75 000/mikroliter bør unngås. Lavest mulige dose eltrombopag for å oppnå riktig nivå bør brukes. Dosejusteringer er basert på respons av blodplatetallet.

Initialt doseregime

Startdosen for eltrombopag bør være 25 mg én gang daglig. Ingen dosejustering er nødvendig for HCV-pasienter med øst-/sørøst-asiatisk opphav eller hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Monitorering og dosejustering

Dosen av eltrombopag kan økes med 25 mg hver 2. uke etter behov for å oppnå blodplatetallet som er nødvendig for å initiere antiviral behandling. Monitorer blodplatetallet hver uke før oppstart av antiviral behandling. Ved initiering av antiviral behandling kan blodplatetallet reduseres, så umiddelbar dosejustering av eltrombopag bør unngås (se tabell 2).

Under den antivirale behandlingen bør dosen av eltrombopag justeres etter behov for å unngå dosereduksjoner av peginterferon på grunn av redusert blodplatetall som kan utsette pasientene for økt risiko for blødning (se tabell 2). Monitorer blodplatetallet hver uke under antiviral behandling inntil et stabilt blodplatetall er oppnådd, normal rundt 50 000-75 000/mikroliter. Komplette blodtelling (FBC), inkludert blodplatetall og utstryk av perifert blod bør deretter utføres månedlig. Dosereduksjon på 25 mg av den daglige dosen skal vurderes dersom blodplatetallet overstiger det nødvendige nivået. Det anbefales å vente 2 uker med å vurdere effekten av denne dosejusteringen og eventuelle påfølgende dosejusteringer.

En dose på 100 mg én gang daglig må ikke overskrides.

Tabell 2 Dosejustering av eltrombopag hos HCV-pasienter under antiviral behandling

| Blodplatetall | Dosejustering eller respons |
|--|---|
| < 50 000/mikroliter etter minst 2 ukers behandling | Øk daglig dose med 25 mg til maksimalt 100 mg/dag. |
| ≥ 50 000/mikroliter til ≤ 100 000/mikroliter | Bruk laveste dose av eltrombopag nødvendig for å unngå dosereduksjon av peginterferon |
| > 100 000/mikroliter til ≤ 150 000/mikroliter | Reduser den daglige dosen med 25 mg. Vent 2 uker med å vurdere effekten av denne og eventuelle påfølgende dosejusteringer*. |
| > 150 000/mikroliter | Stopp behandling med eltrombopag og øk frekvensen av blodplatemonitorering til to ganger i uken. Så snart blodplatetallet er ≤ 100 000/mikroliter, restart behandlingen med en dose redusert med 25 mg*. |

* For pasienter som bruker 25 mg eltrombopag én gang daglig bør det vurderes å re-initiere en dosering på 25 mg annenhver dag.

♦ Ved initiering av antiviral behandling kan blodplatetallet falle, så umiddelbar dosejustering av eltrombopag bør unngås.

Seponering

Behandling med eltrombopag bør seponeres hvis blodplatetallet ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig for å initiere antiviral behandling etter 2 uker med eltrombopagbehandling ved 100 mg én gang daglig.

Behandling med eltrombopag bør avsluttes når den antivirale behandlingen seponeres, med mindre annet er begrunnet. Overdreven respons på blodplatetallet eller viktige, unormale leverenzymverdier nødvendiggjør også seponering.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal bruke eltrombopag med forsiktighet og tett oppfølging, for eksempel med testing av serumkreatinin og/eller utføre urinanalyser (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Eltrombopag skal ikke brukes hos ITP-pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 5) med mindre den forventede nytten overstiger den identifiserte risikoen for portalvenøs trombose (se pkt. 4.4).

Dersom bruken av eltrombopag er vurdert som nødvendig hos ITP-pasienter med nedsatt leverfunksjon skal startdosen være 25 mg én gang daglig. Etter oppstart av eltrombopag hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør man avvete 3 uker før dosen økes.

Ingen dosejustering er nødvendig for trombocytopenie pasienter med kronisk HCV og lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≤ 6). For kroniske HCV-pasienter med nedsatt leverfunksjon bør startdosen være 25 mg én gang daglig (se pkt. 5.2). Etter oppstart av eltrombopag hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør man avvete 2 uker før dosen økes.

Det er økt risiko for bivirkninger, inkludert leverdekompenasjon og tromboemboliske hendelser (TEE) hos trombocytopenie pasienter med avansert kronisk leversykdom behandlet med eltrombopag, enten ved forberedelse til invasive prosedyrer eller hos HCV-pasienter som undergår antiviral behandling (se pkt. 4.4 og 4.8).

Eldre

Det er begrensede data på bruk av eltrombopag hos ITP-pasienter som er 65 år og eldre og ingen klinisk erfaring hos ITP-pasienter over 85 år. I de kliniske studiene av eltrombopag ble det totalt sett ikke observert klinisk signifikante forskjeller i sikkerhet mellom pasienter som var minst 65 år og yngre pasienter. Andre rapporterte kliniske erfaringer har ikke vist forskjeller i respons mellom eldre og yngre pasienter, men det kan ikke utelukkes høyere sensitivitet hos enkelte eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Det er begrensede data på bruk av eltrombopag hos HCV-pasienter over 75 år. Forsiktighet bør utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Øst-/sørøst-asiatiske pasienter

For voksne og pediatrike pasienter med øst-/sørøst-asiatisk opphav, inkludert de med nedsatt leverfunksjon, bør startdosen av eltrombopag være 25 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

Pasientens blodplattetall skal fortsatt monitoreres og standardkriteriene for dosejustering skal følges.

Pediatrik populasjon

Eltrombopag er ikke anbefalt til barn under 1 år med ITP på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt. Sikkerhet og effekt av eltrombopag er ikke fastslått hos barn og ungdom (< 18 år) med kronisk HCV-relatert trombocytopeni. Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene bør tas minst to timer før eller fire timer etter produkter som inneholder polyvalente kationer (f.eks. jern, kalsium, magnesium, aluminium, selen og sink), som syrenøytraliserende legemidler, melkeprodukter (eller andre matvarer som inneholder kalsium), eller mineraltilskudd (se pkt. 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor eltrombopag eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det er en økt risiko for bivirkninger, inkludert potensielt dødelig hepatisk dekompensasjon og tromboemboliske hendelser hos trombocytopenne HCV-pasienter med avansert kronisk leversykdom, som definert ved lave albuminnivåer ≤ 35 g/l eller "model for end stage liver disease" (MELD) score ≥ 10 ved behandling med eltrombopag i kombinasjon med interferonbasert behandling. Fordelene ved behandling med hensyn til antall pasienter som oppnådde vedvarende virologisk respons (SVR) sammenlignet med placebo var i tillegg moderate hos disse pasientene (spesielt hos pasientene med baseline albumin ≤ 35 g/l) sammenlignet med den totale gruppen. Behandling med eltrombopag hos disse pasientene bør kun initieres av leger som har erfaring med håndtering av avansert HCV og kun hvis risikoen ved trombocytopeni eller antiviral behandlingsutsettelse nødvendiggjør intervensjon. Disse pasientene må monitoreres nøye hvis behandlingen anses som klinisk indisert.

Kombinasjon med direktevirkende antivirale legemidler

Sikkerhet og effekt er ikke fastslått i kombinasjon med direktevirkende antivirale legemidler godkjent for behandling av kronisk hepatitt C infeksjon.

Risiko for hepatotoksisitet

Administrering av eltrombopag kan forårsake unormal leverfunksjon og alvorlig levertoksisitet, som kan være livstruende (se pkt. 4.8).

Måling av alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og bilirubin i serum før oppstart av behandling med eltrombopag skal utføres annenhver uke under dosejusteringsfasen, og månedlig etter etablering av stabil dose. Eltrombopag hemmer UGT1A1 og OATP1B1 som kan føre til indirekte hyperbilirubinemi. Ved forhøyet bilirubin bør fraksjonering utføres. Unormale serumlevertester skal vurderes med gjentatt testing innen 3–5 dager. Dersom unormale testresultater er bekreftet, skal serumlevertester monitoreres til abnormaliteten går over, stabiliseres, eller returnerer til baseline nivå.

Seponer eltrombopag dersom ALAT-nivået øker (≥ 3 ganger øvre normalgrense

[x ULN] hos pasienter med normal leverfunksjon, eller ≥ 3 x baseline eller > 5 x ULN, den verdien som er lavest, hos pasienter med forhøyede transaminaser før behandling) og er:

- progressiv, eller
- vedvarende i ≥ 4 uker, eller
- opptrer sammen med økt direkte bilirubin, eller
- opptrer sammen med kliniske symptomer på leverskade eller bevis for hepatisk dekompensasjon

Forsiktighet må utvises når eltrombopag administreres til pasienter med leversykdom. Det bør brukes en lavere startdose av eltrombopag hos ITP-pasienter og pasienter med alvorlig aplastisk anemi. Tett oppfølging er nødvendig ved administrering til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Leverdekompensasjon (bruk sammen med interferon)

Leverdekompensasjon hos pasienter med kronisk hepatitt C: Monitorering er nødvendig hos pasienter med lave albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med MELD score ≥ 10 ved baseline.

Kroniske HCV-pasienter med levercirrhose kan være utsatt for leverdekompensasjon når de får alfa-interferonbehandling. I to kontrollerte, kliniske studier hos trombocytopenne pasienter med HCV, forekom leverdekompensasjon (ascites, leverencefalopati, blødende øsofagusvarice, spontan bakteriell peritonitt) oftere i eltrombopag-armen (11 %) enn i placebo-armen (6 %). Hos pasienter med lave albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med en MELD score ≥ 10 ved baseline, var det 3 ganger så stor risiko for leverdekompensasjon og en økt risiko for fatale bivirkninger enn sammenlignet med mindre avansert leversykdom. Fordelene ved behandling med hensyn til antall pasienter som oppnådde SVR sammenlignet med placebo var i tillegg moderate hos disse pasientene (spesielt hos pasientene med baseline albumin ≤ 35 g/l) sammenlignet med den totale gruppen. Eltrombopag bør kun administreres til slike pasienter etter nøye overveielse av forventede fordeler sammenlignet med risikoene. Pasienter med disse egenskapene bør monitoreres nøye for tegn og symptomer på leverdekompensasjon. Se den respektive preparatomtalen til interferon for seponeringskriterier. Eltrombopag bør avsluttes hvis antiviral behandling seponeres som følge av leverdekompensasjon.

Trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner

I kontrollerte, kliniske studier hos trombocytopenne pasienter med HCV som fikk interferonbasert behandling (n = 1 439), forekom TEE hos 38 av 955 pasienter (4 %) behandlet med eltrombopag og 6 av 484 pasienter (1 %) behandlet med placebo. Rapporterte trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner inkluderte både venøse og arterielle hendelser. Størstedelen av TEEene var ikke-alvorlig og ble behandlet innen studieslutt. Portalvenetrombose var den mest vanlige TEE i begge behandlingsgruppene (2 % hos pasientene behandlet med eltrombopag vs. < 1 % for placebo). Ingen spesifikk tidsmessig sammenheng mellom behandlingsstart og TEE-hendelse ble observert. Pasienter med lave albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med MELD score ≥ 10 hadde dobbelt så stor risiko for TEEer sammenlignet med høyere albuminnivåer. Pasienter ≥ 60 år hadde to ganger så stor risiko for TEEer sammenlignet med yngre pasienter. Eltrombopag bør kun administreres til slike pasienter etter nøye vurdering av forventede fordeler sammenlignet med risikoene. Pasientene skal monitoreres nøye for tegn og symptomer på TEE.

Det er funnet økt risiko for TEE hos pasienter med kronisk leversykdom (CLD) som var behandlet med 75 mg eltrombopag én gang daglig i 2 uker som forberedelse for invasive prosedyrer. Seks av 143 (4 %) voksne pasienter med CLD som fikk eltrombopag fikk TEE (alle i portalvenesystemet), og to av de 145 (1 %) pasientene i placebogruppen fikk TEE (ett tilfelle i portalvenesystemet og ett hjerteinfarkt). 5 av de 6 pasientene som ble behandlet med eltrombopag opplevde den trombotiske komplikasjonen ved blodplattetall $> 200\ 000$ /mikroliter og innen 30 dager etter siste dose eltrombopag. Eltrombopag er ikke indisert for behandling av trombocytopeni hos pasienter med kronisk leversykdom som forberedelse til invasive prosedyrer.

I kliniske studier av eltrombopag av ITP ble det observert tromboemboliske hendelser ved lave og normale blodplattetall. Forsiktighet må utvises når eltrombopag administreres til pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme inkludert, men ikke begrenset til arvelig (f.eks. Faktor V Leiden) eller ervervede risikofaktorer (f.eks. ATIII-mangel, antifosfolipidsyndrom), høy alder, pasienter med lengre perioder med immobilisering, maligne tilstander, prevensjonsmidler og hormonerstatningsterapi, kirurgi/traumer, overvekt og røyking. Blodplattetallet skal overvåkes nøye og dosereduksjon eller seponering av eltrombopag må vurderes hvis blodplattetallet overskrider målnivået (se pkt. 4.2). Nyttorisiko-balansen skal vurderes hos pasienter som har risiko for TEE uansett etiologi.

Ingen tilfeller av TEE ble identifisert i en klinisk studie av refraktær alvorlig aplastisk anemi. Risikoen for slike tilfeller kan imidlertid ikke utelukkes hos denne pasientpopulasjonen, som følge av begrenset antall eksponerte pasienter. Ettersom den høyeste godkjente dosen er indisert for pasienter med alvorlig aplastisk anemi (150 mg/dag) og på grunn av reaksjonens natur, kan TEE forventes hos denne pasientpopulasjonen.

Eltrombopag skal ikke brukes hos ITP-pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 5) med mindre den forventede nytten overstiger den identifiserte risikoen for portalvenøs trombose. Dersom behandling vurderes som nødvendig må det utvises forsiktighet ved administrering av eltrombopag til ITP-pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Blødninger etter seponering av eltrombopag

Det er sannsynlig at trombocytopeni oppstår igjen hos ITP-pasienter etter seponering av eltrombopagbehandling. Etter seponering av eltrombopag returnerer blodplattetallet tilbake til baseline-nivå innen to uker hos de fleste pasientene. Dette øker risikoen for blødninger, og i noen tilfeller kan dette føre til blødninger. Denne risikoen er økt hvis eltrombopagbehandlingen seponeres mens antikoagulatia eller blodfortynnende legemidler gis. Dersom eltrombopag seponeres anbefales det at ITP-behandlingen gjenopptas i henhold til gjeldende retningslinjer for behandling. Ytterligere medisinsk behandling kan inkludere seponering av antikoagulantia og/eller blodfortynnende terapi, reversering av antikoagulering, eller trombocyttransfusjon. Blodplattetallet må overvåkes ukentlig i 4 uker etter seponering av eltrombopag.

En høyere forekomst av gastrointestinal blødning (inkludert alvorlige og fatale tilfeller) er rapportert etter seponering av peginterferon, ribavirin og eltrombopag i HCV kliniske studier. Etter seponering av behandling bør pasientene monitoreres for tegn og symptomer på gastrointestinal blødning.

Dannelse av benmargsretikulin og risiko for benmargsfibrose

Eltrombopag kan øke risiko for utvikling eller progresjon av retikulinfiber i benmarg. Som for andre trombopoietin- reseptor (TPO-R)-agonister, er det ikke enda klarlagt hvilken relevans disse funnene har.

Før oppstart av eltrombopag skal utstryk av perifert blod undersøkes nøye for å fastslå baseline-nivå av cellulære morfologiske abnormaliteter. Etter identifisering av en stabil dose eltrombopag, skal det månedlig tas fullstendig blodtelling (FBC) med differensialtelling av hvite blodceller (WBC). Hvis det oppdages umodne eller dysplastiske celler, må utstryk av perifert blod undersøkes for nye eller forverrede morfologiske abnormaliteter (f.eks. ”teardrop” og røde blodceller med kjerne, umodne hvite blodceller) eller cytopeni(er). Hvis pasienten utvikler nye eller forverrede morfologiske abnormaliteter eller cytopeni(er), seponer eltrombopag og vurder benmargsbiopsi, inkludert fibrosefarging.

Progresjon av eksisterende myelodysplastisk syndrom (MDS)

Det er en teoretisk mulighet at TPO-R-agonister kan stimulere progresjonen av eksisterende maligne hematologiske tilstander som MDS. TPO-R-agonister er vekstfaktorer som fører til trombopoietisk stamcelleekspansjon, differensiering og blodplateproduksjon. TPO-R uttrykkes hovedsakelig på overflaten til cellene i den myeloide cellelinjen.

I kliniske studier med en TPO-R-agonist hos pasienter med MDS er det observert tilfeller av forbigående økning i antall blastceller samt rapporterte tilfeller av MDS-sykdomsprogresjon til akutt myeloid leukemi (AML).

Diagnosen ITP eller alvorlig aplastisk anemi hos voksne og eldre skal bekreftes ved å utelukke andre kliniske tilstander som kan forårsake trombocytopeni, spesielt må en MDS-diagnose utelukkes. Det bør vurderes å ta en benmargsbiopsi i løpet av sykdomsutviklingen og behandlingsforløpet, spesielt hos pasienter over 60 år og hos pasienter med systemiske symptomer og unormale tegn som f.eks. økt antall perifere blastceller.

Effekt og sikkerhet av eltrombopag ved behandling av trombocytopeni forårsaket av MDS har ikke blitt fastslått. Med unntak av kliniske studier skal ikke Eltrombopag Zentiva brukes til behandling av trombocytopeni forårsaket av MDS.

Cytogenetiske abnormaliteter og progresjon til MDS/AML hos pasienter med alvorlig aplastisk anemi

Cytogenetiske abnormaliteter forekommer som kjent hos pasienter med alvorlig aplastisk anemi. Det er ikke kjent om eltrombopag øker risikoen for cytogenetiske abnormaliteter hos pasienter med alvorlig aplastisk anemi. I kliniske fase II-studier av refraktær alvorlig aplastisk anemi med eltrombopag, med en startdose på 50 mg/dag (doseøkning hver 2. uke inntil maksimalt 150 mg/dag) (ELT112523), ble insidensen av nye cytogenetiske abnormaliteter observert hos 17,1 % av voksne pasienter [7/41 (hvor 4 av dem hadde forandringer i kromosom 7)]. Mediantiden i studien av cytogenetiske abnormaliteter var 2,9 måneder.

I den kliniske fase II-studien av refraktær alvorlig aplastisk anemi med eltrombopag ved en dose på 150 mg/dag (med etnisk- eller aldersrelaterte tilpasninger som indisert) (ELT116826), ble insidensen av nye cytogenetiske abnormaliteter observert hos 22,6 % av voksne pasienter [7/31 (hvor 3 av dem hadde forandringer i kromosom 7)]. Alle 7 pasienter hadde normal cytogenetikk ved baseline. Seks pasienter hadde cytogenetiske abnormaliteter ved måned 3 med eltrombopagbehandling, og én pasient hadde cytogenetisk abnormalitet ved måned 6.

I kliniske studier med eltrombopag på alvorlig aplastisk anemi, ble 4 % av pasientene (5/133) diagnostisert med MDS. Mediantiden til diagnose var 3 måneder fra start av eltrombopagbehandling.

For alvorlig aplastisk anemi-pasienter refraktære overfor eller omfattende behandlet med tidligere immunosuppressiv behandling, er benmargsundersøkelse med aspirasjon for cytogenetikk anbefalt før initiering av eltrombopag, etter 3 måneder med behandling og 6 måneder etter det. Dersom nye cytogenetiske abnormaliteter oppdages, må det vurderes om det er hensiktsmessig å fortsette med eltrombopag.

Okulære forandringer

I toksikologistudier av eltrombopag ble det observert katarakt hos gnagere (se pkt. 5.3). I kontrollerte, kliniske studier hos trombocytopen pasienter med HCV som fikk interferonbehandling (n = 1 439) ble progresjon av eksisterende baseline katarakt eller tilfeller av katarakt rapportert hos 8 % i eltrombopag-gruppen og 5 % i placebogruppen. Retinablødninger (overveiende grad 1 eller 2) er rapportert hos HCV-pasienter som fikk interferon, ribavirin og eltrombopag (2 % i eltrombopag-gruppen og 2 % i placebogruppen). Blødningene forekom på overflaten av retina (preretina), under retina (subretina) eller innenfor retinavevet. Rutinemessig, oftalmologisk monitorering av pasienter er anbefalt.

QT/QTc-forlengelse

En QTc-studie hos friske frivillige som fikk 150 mg eltrombopag pr. dag viste ingen klinisk signifikant effekt på hjerterepolarisering. Forlengelse av QTc-intervallet er rapportert i kliniske studier hos pasienter med ITP og trombocytopen pasienter med HCV. Den kliniske signifikansen for disse hendelsene med QTc-forlengelse er ikke kjent.

Tap av respons på eltrombopag

Tap av respons eller mangel på å opprettholde blodplaterespons med eltrombopagbehandling innenfor det anbefalte doseområdet, må etterfølges av undersøkelse av årsaksfaktorer, inkludert økt benmargsretikulin.

Pediatrik populasjon

Advarslene og forsiktighetsreglene for ITP over gjelder også for den pediatrike populasjonen.

Påvirkning på laboratorietester

Eltrombopag har sterk farge og kan derfor potensielt påvirke noen laboratorietester. Misfarging av serum og påvirkning på totalbilirubin- og kreatinintester har vært rapportert hos pasienter som brukte eltrombopag. Dersom laboratorieresultater og kliniske observasjoner ikke samsvarer, kan en ny test ved bruk av en annen metode være til hjelp for å vurdere validiteten til resultatet.

Hjelpestoffer

Isomalt

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjert tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av eltrombopag på andre legemidler

HMG-CoA-reduktasehemmere

Administrering av eltrombopag 75 mg én gang daglig i 5 dager sammen med en enkeltdose på 10 mg av OATP1B1- og BCRP- substratet rosuvastatin til 39 friske voksne frivillige personer, økte plasma rosuvastatin C_{max} med 103 % (90 % konfidensintervall [KI]: 82 %, 126 %) og $AUC_{0-\infty}$ med 55 % (90 % KI: 42 %, 69 %). Det er også forventet interaksjon med andre HMG-CoA-reduktasehemmere som atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin og simvastatin. Når eltrombopag gis sammen med statiner, bør det vurderes å redusere statindosen og pasienten bør overvåkes for statinbivirkninger (se pkt. 5.2).

Substrater for OATP1B1 og BCRP

Samtidig administrering av eltrombopag og OATP1B1 (f.eks. metotreksat) og BCRP (f.eks. topotekan og metotreksat) -substrater bør gjøres med forsiktighet (se pkt. 5.2).

Cytokrom P450- substrater

I studier med humane levermikrosomer viste eltrombopag (opptil 100 mikromolar) ingen *in vitro* hemming av CYP450 enzymene 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, og 4A9/11 og var en hemmer av CYP2C8 og CYP2C9 som målt ved bruk av paklitaksel og diklofenak som probesubstrater.

Administrering av eltrombopag 75 mg én gang daglig i 7 dager til 24 friske frivillige menn verken hemmet eller induserte metabolismen av probesubstratene for 1A2 (koffein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen), eller 3A4 (midazolam) hos mennesker. Det forventes ingen klinisk signifikante interaksjoner når eltrombopag gis sammen med substrater for CYP450 (se pkt. 5.2).

HCV-proteasehemmere

Dosejustering er ikke nødvendig når eltrombopag administreres samtidig med enten telaprevir eller boceprevir. Samtidig administrering av en enkeltdose på 200 mg eltrombopag sammen med 750 mg telaprevir hver 8. time endret ikke plasmaeksposeringen av telaprevir.

Samtidig administrering av en enkeltdose eltrombopag på 200 mg sammen med 800 mg boceprevir hver 8. time endret ikke boceprevir $AUC_{(0-\tau)}$ i plasma, men økte C_{max} med 20 %, og reduserte C_{min} med 32 %. Den kliniske relevansen av reduksjon i C_{min} har ikke blitt fastslått, og økt klinisk monitorering og laboratorieovervåking for HCV-suppresjon er anbefalt.

Effekt av andre legemidler på eltrombopag

Ciklosporin

Redusert eksponering for eltrombopag ble observert ved samtidig administrering av 200 mg og 600 mg ciklosporin (en BCRP-hemmer). Samtidig administrering av 200 mg ciklosporin reduserte eltrombopag sin C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ med henholdsvis 25 % og 18 %. Samtidig administrering av 600 mg ciklosporin reduserte eltrombopag sin C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ med henholdsvis 39 % og 24 %. Dosen av eltrombopag kan justeres under behandlingen ut ifra pasientens blodplattetall (se pkt. 4.2). Blodplattetallet bør overvåkes minst ukentlig i 2 til 3 uker når eltrombopag administreres sammen med ciklosporin. Dosen av eltrombopag må kanskje økes basert på disse blodplattetallene.

Polyvalente kationer (chelatering)

Eltrombopag danner chelater med polyvalente kationer som jern, kalsium, magnesium, aluminium, selen og sink. Administrering av en enkeltdose eltrombopag 75 mg sammen med et syrenøytraliserende middel (1524 mg aluminiumhydroksid og 1425 mg magnesiumkarbonat) reduserte eltrombopags plasma $AUC_{0-\infty}$ med 70 % (90 % KI: 64 %, 76 %) og C_{max} med 70 % (90 % KI: 62 %, 76 %). Eltrombopag bør tas minst to timer før eller fire timer etter legemidler som syrenøytraliserende legemidler, melkeprodukter eller mineraltilskudd som inneholder polyvalente kationer for å unngå signifikant reduksjon i absorpsjon av eltrombopag på grunn av dannelse av chelater (se pkt. 4.2 og 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Samtidig administrering av eltrombopag sammen med lopinavir/ritonavir kan forårsake reduksjon i konsentrasjonen av eltrombopag. En studie på 40 friske frivillige viste at samtidig administrering av en enkelt 100 mg dose eltrombopag sammen med gjentatt dose lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig resulterte i en reduksjon i eltrombopags plasma $AUC_{0-\infty}$ med 17 % (90 % KI: 6,6 %, 26,6 %). Forsiktighet må derfor utvises når eltrombopag administreres sammen med lopinavir/ritonavir. Blodplatetallet skal derfor overvåkes nøye når lopinavir/ritonavir initieres eller seponeres for å sikre god medisinsk kontroll av eltrombopagdosene.

CYP1A2- og CYP2C8-hemmere og induktorer

Eltrombopag metaboliseres via flere veier, inkludert CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 og UGT1A3 (se pkt. 5.2). Legemidler som hemmer eller induserer ett enkelt enzym forventes ikke å signifikant påvirke plasmakonsentrasjonen til eltrombopag, mens legemidler som hemmer eller induserer flere enzymer potensielt kan øke (f.eks. fluvoksamin) eller redusere (f.eks. rifampicin) konsentrasjonen av eltrombopag.

HCV-proteasehemmere

Resultater fra en legemiddel-legemiddel farmakokinetisk (PK) interaksjonsstudie viste at samtidig administrasjon av gjentatte doser boceprevir på 800 mg hver 8. time eller telaprevir på 750 mg hver 8. time med en enkeltdose av eltrombopag på 200 mg, ikke hadde noen klinisk signifikant påvirkning på plasmaeksposeringen til eltrombopag.

Legemidler mot ITP

Legemidler brukt til behandling av ITP i kombinasjon med eltrombopag i kliniske studier inkluderer kortikosteroider, danazol og/eller, azatioprin, intravenøs immunoglobulin (IVIg), og anti-D immunoglobulin. Blodplatetallet skal overvåkes når eltrombopag gis i kombinasjon med andre legemidler mot ITP for å unngå blodplatetall utenfor det anbefalte området (se pkt. 4.2).

Interaksjoner med mat

Administrering av eltrombopag tabletter eller pulver til mikstur, suspensjon med et kalsiumrikt måltid (f.eks. et måltid som bestod av melkeprodukter) reduserte plasma eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} betydelig. Ved administrering av eltrombopag 2 timer før, eller 4 timer etter et kalsiumrikt måltid, eller med et kalsiumfattig måltid (< 50 mg kalsium) så man imidlertid ikke noen klinisk signifikant grad av reduksjon i plasmaeksposeringen av eltrombopag (se pkt. 4.2).

Administrering av én enkelt 50 mg dose eltrombopag i tablettform med en standard kaloririk, fettrik frokost som inkluderte melkeprodukter, reduserte gjennomsnittlig plasma $AUC_{0-\infty}$ av eltrombopag med 59 % og gjennomsnittlig C_{max} med 65 %.

Administrering av én enkelt 25 mg dose eltrombopag som pulver til mikstur, suspensjon med et måltid rikt på kalsium, med et moderat fett- og kaloriinnhold, reduserte gjennomsnittlig plasma $AUC_{0-\infty}$ av eltrombopag med 75 % og gjennomsnittlig C_{max} med 79 %. Denne eksponeringsreduksjonen var mindre når en enkelt dose 25 mg eltrombopag pulver til mikstur, suspensjon ble gitt 2 timer før et kalsiumrikt måltid (gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ ble redusert med 20 % og gjennomsnittlig C_{max} med 14 %).

Mat med lite kalsium (< 50 mg kalsium) inkludert frukt, mager skinke, storfekjøtt og fruktjuice (uten tilsatt kalsium, magnesium eller jern), soyamelk og korn påvirket ikke eksponeringen av eltrombopag i plasma signifikant, uavhengig av kalori- og fettinnhold (se pkt. 4.2 og 4.5).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen eller begrenset mengde data fra bruk av eltrombopag hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduktiv toksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent.

Eltrombopag Zentiva er ikke anbefalt under graviditet.

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Eltrombopag Zentiva er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent om eltrombopag eller dens metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at eltrombopag sannsynligvis skilles ut i melk (se pkt. 5.3). Det kan derfor ikke utelukkes at det ammende barnet utsettes for risiko. Det må avgjøres om pasienten skal slutte å amme eller fortsette med/avstå fra Eltrombopag Zentiva, basert på vurdering av barnets fordel av å amme og morens fordel av behandling.

Fertilitet

Fertiliteten hos hann- og hunnrotter ble ikke påvirket ved doser som er sammenlignbare med doser administrert til mennesker. En risiko for mennesker kan imidlertid ikke utelukkes (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Eltrombopag har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det bør imidlertid tas hensyn til pasientens kliniske status samt bivirkningsprofilen til eltrombopag (inkludert svimmelhet og redusert våkenhet) ved vurdering av pasientens evne til utføre oppgaver som krever vurderingsevner, motoriske- og kognitive ferdigheter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Immunmediert trombocytopeni hos voksne og pediatriske pasienter

Sikkerhet av eltrombopag ble undersøkt hos voksne pasienter (N = 763) ved bruk av samlede data fra dobbeltblinde, placebokontrollerte studier TRA100773A og B, TRA102537 (RAISE) og TRA113765, hvor 403 pasienter ble eksponert for eltrombopag og 179 for placebo. I tillegg ble data fra de fullførte åpne studiene (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) og TRA112940 brukt (se pkt. 5.1). De mest alvorlige bivirkningene var levertoksisitet og trombotiske/tromboemboliske hendelser. De vanligste bivirkningene som forekom hos minst 10 % av pasientene inkluderte: kvalme, diaré, økt alaninaminotransferase og rygg smerter.

Sikkerhet av eltrombopag hos pediatriske pasienter (fra 1 til 17 år) med tidligere ITP-behandling er vist ved to studier (N = 171) (se pkt. 5.1). PETIT2 (TRA115450) var en todelt, dobbeltblindet og åpen, randomisert placebokontrollert studie. Pasienter ble randomisert 2:1 og fikk eltrombopag (n = 63) eller

placebo (n = 29) i opptil 13 uker i den randomiserte delen av studien. PETIT (TRA108062) var en tredelt, forskjøvet kohort, åpen og dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert studie. Pasientene ble randomisert 2:1 og fikk eltrombopag (n = 44) eller placebo (n = 21) i opptil 7 uker. Bivirkningsprofilen var lignende med det som ble sett hos voksne med noen tilleggsbivirkninger, markert med ♦ i tabellen under. De vanligste bivirkningene hos pediatriske pasienter i alderen 1 år og eldre ($\geq 3\%$ og hyppigere enn placebo) var øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, hoste, feber, abdominalsmerter, orofaryngeale smerter, tannverk og rhinoré.

Trombocytopeni med HCV-infeksjon hos voksne pasienter

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 behandlet med eltrombopag) og ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) var randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, multisenter studier som undersøkte effekt og sikkerhet av eltrombopag hos trombocytopeniske pasienter med HCV-infeksjon, som ellers ikke var kvalifisert for oppstart av antiviral behandling. I HCV-studiene besto sikkerhetspopulasjonen av kun randomiserte pasienter som fikk dobbeltblindet studielegemiddel under Del 2 av ENABLE 1 (eltrombopag-behandling n = 450, placebobehandling n = 232) og ENABLE 2 (eltrombopag-behandling n = 506, placebobehandling n = 252). Pasienter ble analysert i henhold til mottatt behandling (total dobbeltblindet sikkerhetspopulasjon, eltrombopag n = 955 og placebo n = 484). De mest alvorlige bivirkningene som ble identifisert var levertoksisitet og trombotiske/tromboemboliske hendelser. De vanligste bivirkningene som forekom hos minst 10 % av pasientene inkluderte hodepine, anemi, nedsatt appetitt, hoste, kvalme, diaré, hyperbilirubinemi, alopeci, kløe, myalgi, feber, fatigue, influensalignende sykdom, asteni, frysninger og ødem.

Alvorlig aplastisk anemi hos voksne pasienter

Sikkerheten til eltrombopag hos voksne med alvorlig aplastisk anemi ble vurdert i en enkeltarmet, åpen studie (N=43) hvor 11 pasienter (26 %) ble behandlet > 6 måneder og 7 pasienter (16 %) ble behandlet > 1 år. De vanligste bivirkningene som forekom hos minst 10 % av pasientene inkluderte: hodepine, svimmelhet, hoste, orofaryngeale smerter, rhinoré, kvalme, diaré, abdominalsmerter, forhøyede transaminaser, artralgi, smerter i ekstremitetene, muskelspasmer, fatigue og feber.

Alvorlig aplastisk anemi hos pediatriske pasienter

Sikkerheten ved bruk av eltrombopag ved refraktær/residiverende (kohort A; n = 14) eller behandlingsnaiv (kohort B; n = 37) alvorlig aplastisk anemi hos pediatriske pasienter er vurdert i en pågående, åpen, ukontrollert, individuell doseøkingsstudie (totalt N = 51). Bivirkninger av spesiell interesse, inkludert akutt nyreskade, levertoksisitet, tromboemboliske hendelser og klonal evolusjon eller cytogenetiske avvik, ble rapportert hos henholdsvis 29 (56,9 %), 39 (76,5 %), 2 (3,9 %) og 1 (2,0 %) pasienter. Totalt sett var frekvensen, type og alvorlighetsgraden av bivirkninger observert for eltrombopag hos pediatriske pasienter med alvorlig aplastisk anemi i samsvar med det som er observert hos voksne pasienter med alvorlig aplastisk anemi.

Bivirkningstabell

Bivirkningene i ITP-studiene hos voksne (N = 763), pediatriske ITP-studier (N = 171), HCV-studiene (N = 1 520), alvorlig aplastisk anemi-studiene hos voksne (N = 43), pediatrisk alvorlig aplastisk anemistudien (N = 51) og etter markedsføring er listet nedenfor i henhold til MedDRA organklasser og frekvens (tabell 3, 4 og 5). Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter hyppighet, med den hyppigste bivirkningen først. I tillegg er den korresponderende frekvenskategorien angitt for hver bivirkning ved bruk av følgende konvensjon (CIOMS III): svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 3 Bivirkninger hos ITP-studiepopulasjonen

| Organklassesytem | Frekvens | Bivirkning |
|---|----------------|--|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Svært vanlige | Nasofaryngitt*, øvre luftveisinfeksjon* |
| | Vanlige | Faryngitt, influensa, oral herpes, pneumoni, sinusitt, tonsillitt, luftveisinfeksjon, gingivitt |
| | Mindre vanlige | Hudinfeksjon |
| Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper) | Mindre vanlige | Tykkarmskreft |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Vanlige | Anemi, eosinofili, leukocytose, trombocytopeni, redusert hemoglobin, redusert konsentrasjon av hvite blodceller |
| | Mindre vanlige | Anisocytose, hemolytisk anemi, myelocytose, økt konsentrasjon av band nøytrofile celler, tilstedeværelse av myelocytter, økt konsentrasjon av blodplater, økt hemoglobin |
| Forstyrrelser i immunsystemet | Mindre vanlige | Overfølsomhet |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Vanlige | Hypokalemi, redusert appetitt, økt urinsyre i blod |
| | Mindre vanlige | Anoreksi, gikt, hypokalsemi |
| Psykiatriske lidelser | Vanlige | Søvnforstyrrelse, depresjon |
| | Mindre vanlige | Apati, endret humør, lett for å gråte |
| Nevrologiske sykdommer | Vanlige | Parestesi, hypoestesi, somnolens, migrene |
| | Mindre vanlige | Tremor, balanseforstyrrelser, dysestesi, hemiparese, migrene med aura, perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati, taleforstyrrelser, toksisk nevropati, vaskulær hodepine |
| Øyesykdommer | Vanlige | Tørre øyne, slørete syn, smerte i øyet, redusert skarpsyn |
| | Mindre vanlige | Linsefordunklinger, astigmatisme, kortikal katarakt, økt tåreflod, retinal blødning, retinapigmentering, redusert skarpsyn, tåkesyn, unormale synstester, betennelse i øyelokk, siccasyndrom |
| Sykdommer i øre og labyrint | Vanlige | Smerte i øret, vertigo |
| Hjertesykdommer | Mindre vanlige | Takykardi, akutt hjerteinfarkt, kardiovaskulære lidelser, cyanose, sinus takykardi, QT-forlengelse på EKG |
| Karsykdommer | Vanlige | Dyp venetrombose, hematom, varmfølelse |
| | Mindre vanlige | Emboli, overfladisk årebetennelse, rødming |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Svært vanlige | Hoste* |
| | Vanlige | Orofaryngeale smerter*, rhinoré* |
| | Mindre vanlige | Pulmonal emboli, pulmonal infarkt, ubehag i nesene, orofaryngeale blemmer, orofaryngeal smerte, sinusforstyrrelse, søvnapné syndrom |
| Gastrointestinale sykdommer | Svært vanlige | Kvalme, diaré |
| | Vanlige | Sår i munnen, tannverk*, oppkast, abdominal smerte*, blødning i munnen, flatulens * Svært vanlig ved ITP hos barn |

| | | |
|---|----------------|--|
| | Mindre vanlige | Munntørhet, smerte i tungen, abdominal ømhet, misfarget avføring, matforgiftning, økt tarmaktivitet, blodig oppkast, ubehag i munnen |
| Sykdommer i lever og galleveier | Svært vanlige | Økt alaninaminotransferase † |
| | Vanlige | Økt aspartataminotransferase †, hyperbilirubinemi, unormal leverfunksjon |
| | Mindre vanlige | Kolestase, hepatisk lesjon, hepatitt, legemiddelindusert leverskade |
| Hud- og underhudssykdommer | Vanlige | Utslett, alopeci, hyperhidrose, generell pruritus, petekkier |
| | Mindre vanlige | Urtikaria, dermatose, kaldsvette, erytem, melanose, pigmenteringsendringer, misfarging av hud, eksfoliering av hud |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Svært vanlige | Ryggsmerter |
| | Vanlige | Myalgi, muskelspasmer, smerter i muskel og skjelett, skjelettsmerter |
| | Mindre vanlige | Muskelsvakhet |
| Sykdommer i nyre og urinveier | Vanlige | Proteinuri, økt blodkreatinin, trombotisk mikroangiopati med nyresvikt‡ |
| | Mindre vanlige | Nyresvikt, leukocyturi, lupus nephritis, nokturni, økt blodurea, økt ratio av urinprotein/kreatinin |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | Vanlige | Menoragi |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Vanlige | Feber*, brystmerter, asteni *Svært vanlig ved ITP hos barn |
| | Mindre vanlige | Varmefølelse, blødning etter venepunksjon, nervøsitet, betennelse i sår, generell utilpasshet, følelse av fremmedlegeme i halsen |
| Undersøkelser | Vanlige | Økt alkalisk fosfatase i blod |
| | Mindre vanlige | Økt blodalbumin, økt total protein, redusert blodalbumin, økt pH i urin |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer | Mindre vanlige | Solbrenthet |

◆ Tilleggsbivirkninger observert i studier hos pediatriske pasienter (i alderen 1 til 17 år).

† Økning i alaninaminotransferase og aspartataminotransferase kan opptre samtidig, men med en lavere frekvens.

‡ Gruppert begrep med foretrukket begrep akutt nyreskade og nyresvikt

Tabell 4 Bivirkninger hos HCV-studiepopulasjonen (i kombinasjon med antiviral interferon og ribavirin behandling)

| Organklassesystem | Frekvens | Bivirkning |
|---|-----------------|--|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Vanlige | Urinveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, nasofaryngitt, influensa, oral herpes |
| | Mindre vanlige | Gastritt, faryngitt |
| Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper) | Vanlige | Ondartet leversvulst |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Svært vanlige | Anemi |
| | Vanlige | Lymfopeni |
| | Mindre vanlige | Hemolytisk anemi |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Svært vanlige | Redusert appetitt |
| | Vanlige | Hyperglykemi, unormalt vekttap |
| Psykiatriske lidelser | Vanlige | Depresjon, angst, søvnforstyrrelse |
| | Mindre vanlige | Forvirring, agitasjon |
| Nevrologiske sykdommer | Svært vanlige | Hodepine |
| | Vanlige | Svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysgeusi, leverencefalopati, letargi, hukommelsessvikt, parestesi |
| Øyesykdommer | Vanlige | Katarakt, retinasekret, tørre øyne, okulær ikterus, retinal blødning |
| Sykdommer i øre og labyrint | Vanlige | Vertigo |
| Hjertesykdommer | Vanlige | Palpitasjoner |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Svært vanlige | Hoste |
| | Vanlige | Dyspné, orofaryngeal smerte, anstrengelsesutløst dyspné, produktiv hoste |
| Gastrointestinale sykdommer | Svært vanlige | Kvalme, diaré |
| | Vanlige | Oppkast, ascites, abdominal smerter, smerter i øvre abdomen, dyspepsi, munntørhet, forstoppelse, oppblåst buk, tannpine, stomatitt, gastroøsofageal reflukssykdom, hemorroider, abdominalt ubehag, øsofagusvaricer |
| | Mindre vanlige | Blødende øsofagusvarice, gastritt, aftøs stomatitt |
| Sykdommer i lever og galleveier | Vanlige | Hyperbilirubinemi, gulsott, legemiddelindusert leverskade |
| | Mindre vanlige | Portvenetrombose, leversvikt |

| | | |
|---|----------------|---|
| Hud- og underhudssykdommer | Svært vanlige | Pruritus |
| | Vanlige | Utslett, tørr hud, eksem, kløende utslett, erytem, hyperhidrose, generell pruritus, alopeci |
| | Mindre vanlige | Hudlesjoner, misfarging av huden, hyperpigmentering, nattsvette |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Svært vanlige | Myalgi |
| | Vanlige | Artralgi, muskelspasmer, rygg smerter, smerter i ekstremiteter, muskelskjelettsmerter, skjelettsmerter |
| Sykdommer i nyre og urinveier | Mindre vanlige | Trombotisk mikroangiopati med nyresvikt [†] , dysuri |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Svært vanlige | Pyreksi, fatigue, influensalignende sykdom, asteni, frysninger |
| | Vanlige | Irritabilitet, smerte, uspesifikk sykdomsfølelse, reaksjoner på injeksjonsstedet, ikke-hjerterelatert brystsmerte, ødem, perifert ødem |
| | Mindre vanlige | Pruritus på injeksjonssted, utslett på injeksjonsstedet, ubehag i brystet |
| Undersøkelser | Vanlige | Økt bilirubin i blodet, nedsatt vekt, redusert antall hvite blodceller, redusert hemoglobin, redusert antall nøytrofile, økt International normalised ratio (INR), forlenget aktivert partiell tromboplastin-tid, økt glukose i blodet, redusert albumin i blodet |
| | Mindre vanlige | Elektrokardiogram QT-forlengelse |

[†] Gruppert begrep med foretrukket begrep oliguri, akutt nyreskade og nyresvikt

Tabell 5 Bivirkninger hos alvorlig aplastisk anemi-studiepopulasjon

| Organklassesystem | Frekvens | Bivirkning |
|---|---------------|---|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Vanlige | Nøytropeni, infarkt i milten |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Vanlige | Jernoverskudd, redusert appetitt, hypoglykemi, økt appetitt |
| Psykiatriske lidelser | Vanlige | Angst, depresjon |
| Nevrologiske sykdommer | Svært vanlige | Hodepine, svimmelhet |
| | Vanlige | Synkope |
| Øyesykdommer | Vanlige | Tørre øyne, katarakt, okulær ikterus, tåkesyn, nedsatt syn, «fluer» i synsfeltet (vitreous floaters) |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Svært vanlige | Hoste, orofaryngeale smerter, rhinoré |
| | Vanlige | Epistakse |
| Gastrointestinale sykdommer | Svært vanlige | Diaré, kvalme, abdominale smerter |
| | Vanlige | After (munnskold), smerter i munnen, oppkast, abdominalt ubehag, forstoppelse, gingival blødning, oppblåst mage, dysfagi, misfarget avføring, hoven tunge, gastrointestinal motilitetsforstyrrelse, flatulens |
| Sykdommer i lever og galleveier | Svært vanlige | Forhøyede transaminaser |
| | Vanlige | Forhøyet bilirubin i blodet (hyperbilirubinemi), gulsott |
| | Ikke kjent | Legemiddelindusert leverskade |
| Hud- og underhudssykdommer | Vanlige | Petekkier, utslett, pruritus, urtikaria, hudlesjoner, makulære utslett |
| | Ikke kjent | Misfarging av huden, hyperpigmentering |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Svært vanlige | Artralgi, smerter i ekstremiteter, muskelspasmer |
| | Vanlige | Ryggsmerter, myalgi, skjelettsmerter |
| Sykdommer i nyre og urinveier | Vanlige | Kromaturi |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Svært vanlige | Fatigue, pyreksi, frysninger |
| | Vanlige | Asteni, perifert ødem, sykdomsfølelse |
| Undersøkelser | Vanlige | Økt kreatin-fosfokinase i blodet |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Trombotiske/tromboemboliske hendelser (TEE)

I 3 kontrollerte og 2 ikke-kontrollerte kliniske studier av voksne pasienter med ITP som fikk eltrombopag (n = 446), fikk 17 pasienter totalt 19 tromboemboliske hendelser, som inkluderte (i synkende rekkefølge etter forekomst) dyp venetrombose (n = 6), pulmonal emboli (n = 6), akutt hjerteinfarkt (n = 2), cerebralt infarkt (n = 2), emboli (n = 1) (se pkt. 4.4).

I en placebokontrollert studie (n = 288, sikkerhetspopulasjon) fikk 6 av 143 (4 %) voksne pasienter med kronisk leversykdom 7 TEE i portvenesystemet etter 2 ukers behandling med eltrombopag som forberedelse for invasive prosedyrer. 2 av 145 (1 %) av pasientene i placebogruppen fikk 3 TEE. 5 av de 6 pasientene som ble behandlet med eltrombopag fikk TEE ved blodplatetall > 200 000/mikroliter.

Det ble ikke identifisert noen risikofaktor hos pasientene som fikk TEE bortsett fra blodplattetall > 200 000/mikroliter (se pkt. 4.4).

I kontrollerte, kliniske studier hos trombocytopenes pasienter med HCV (n = 1 439), opplevde henholdsvis 38 av 955 pasienter (4 %) behandlet med eltrombopag og 6 av 484 pasientene (1 %) behandlet med placebo, TEEer. Portalvenetrombose var den mest vanlige TEE i begge behandlingsgruppene (2 % hos pasientene behandlet med eltrombopag vs. < 1 % for placebo) (se pkt. 4.4). Pasienter med lave albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med MELD score ≥ 10 hadde dobbelt så stor risiko for TEEer sammenlignet med høyere albuminnivåer. Pasienter ≥ 60 år hadde to ganger så stor risiko for TEEer sammenlignet med yngre pasienter.

Leverdekompensasjon (bruk sammen med interferon)

Kroniske HCV-pasienter med cirrhose kan være utsatt for leverdekompensasjon når de får alfa-interferonbehandling. I to kontrollerte, kliniske studier hos trombocytopenes pasienter med HCV, ble leverdekompensasjon (ascites, leverencefalopati, blødende øsofagusvarice, spontan bakteriell peritonitt) rapportert oftere i eltrombopag-armen (11 %) enn i placebo-armen (6 %). Hos pasienter med lave albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med MELD score ≥ 10 ved baseline var det tre ganger så stor risiko for leverdekompensasjon og en økt risiko for fatale bivirkninger enn sammenlignet med mindre avansert leversykdom. Eltrombopag bør kun administreres til slike pasienter etter nøye overveielser av forventede fordeler sammenlignet med risikoene. Pasienter med disse egenskapene bør monitoreres nøye for tegn og symptomer på leverdekompensasjon (se pkt. 4.4).

Hepatotoksisitet

I kontrollerte, kliniske studier av ITP med eltrombopag ble det observert økninger i serum alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og bilirubin (se pkt. 4.4).

Disse funnene var for det meste milde (grad 1-2), reversible og ikke forbundet med klinisk signifikante symptomer som kunne indikere redusert leverfunksjon. I de tre placebokontrollerte studiene av voksne med ITP, fikk en pasient fra placebogruppen og en pasient fra eltrombopag-gruppen grad 4 levertest-abnormalitet. I to placebokontrollerte studier hos pediatrike pasienter (i alderen 1 til 17 år) med ITP, ble ALAT ≥ 3 ganger øvre normalgrense (\times ULN) rapportert hos 4,7 % og 0 % i henholdsvis eltrombopag- og placebogruppen.

I 2 kontrollerte, kliniske studier hos pasienter med HCV, ble ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN rapportert hos 34 % og 38 % i henholdsvis eltrombopag- og placebogruppen. De aller fleste pasienter som får eltrombopag i kombinasjon med peginterferon / ribavirin-behandling vil oppleve indirekte hyperbilirubinemi. Generelt ble total bilirubin $\geq 1,5 \times$ ULN rapportert hos 76 % og 50 % i henholdsvis eltrombopag- og placebogruppen.

I den enkeltarmede fase II-studien med monoterapi refraktær alvorlig aplastisk anemi ble ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN med total (indirekte) bilirubin $>1,5 \times$ ULN rapportert hos 5 % av pasientene. Total bilirubin $>1,5 \times$ ULN ble rapportert hos 14 % av pasientene.

Trombocytopeni etter seponering av behandling

I de 3 kontrollerte kliniske ITP-studiene ble det observert forbigående reduksjon i blodplattetall til nivåer lavere enn baseline etter seponering av behandling hos 8 % i eltrombopag-gruppen og 8 % i placebogruppen (se pkt. 4.4).

Økt benmargsretikulinnivå

Gjennom hele programmet viste ingen pasienter klinisk relevante abnormaliteter i benmarg eller hadde kliniske funn som kunne indikere benmargsdysfunksjon. Hos et lite antall ITP-pasienter ble eltrombopag seponert på grunn av benmargsretikulinnivå (se pkt. 4.4).

Cytogenetiske abnormaliteter

I fase II-studien med refraktær alvorlig aplastisk anemi med eltrombopag med en startdose på 50 mg/dag (doseøkning hver 2. uke inntil maksimalt 150 mg/dag) (ELT112523), var insidensen av nye

cytogenetiske abnormaliteter 17,1% hos voksne pasienter [7/41 (hvor 4 av dem hadde endringer i kromosom 7)]. Mediantiden i studien av cytogenetiske abnormaliteter var 2,9 måneder.

I den kliniske fase II-studien av alvorlig aplastisk anemi med eltrombopag med en dose på 150 mg/dag (med etnisk- eller aldersrelaterte tilpasninger som indisert) (ELT116826), ble insidensen av nye cytogenetiske abnormaliteter observert hos 22,6 % voksne pasienter [7/31 (hvor 3 av dem hadde forandringer i kromosom 7)]. Alle 7 pasienter hadde normal cytogenetikk ved baseline. Seks pasienter hadde cytogenetiske abnormaliteter ved måned 3 med eltrombopagbehandling, og én pasient hadde cytogenetisk abnormalitet ved måned 6.

Hematologiske maligniteter

I enkeltarmet, åpen studie av alvorlig aplastisk anemi ble tre pasienter (7 %) diagnostisert med MDS etter behandling med eltrombopag. I de to pågående studiene (ELT116826 og ELT116643) ble 1/28 (4 %) og 1/62 (2 %) pasienter diagnostisert med MDS eller AML i hver av studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Dersom en pasient tar overdose kan blodplatetallet stige veldig og resultere i trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner. Dersom noen tar overdose bør det vurderes å administrere oralt et metall-kationholdig preparat, som kalsium, aluminium eller magnesium for å danne et chelat med eltrombopag og dermed begrense absorpsjonen. Blodplatetallet bør overvåkes nøye. Behandling med eltrombopag bør startes opp igjen i henhold til anbefaling for dosering og administrering (se pkt. 4.2).

I de kliniske studiene var det en rapport om overdose hvor pasienten tok 5000 mg eltrombopag. De rapporterte bivirkningene var mildt utslett, forbigående bradykardi, økning i ALAT og ASAT, og fatigue. Levertenzymene som ble målt mellom dag 2 og 18 etter inntak viste en topp 1,6 ganger over øvre grense for normalverdi for ASAT, 3,9 ganger over øvre grense for normalverdi for ALAT, og 2,4 ganger over øvre normalverdi for total bilirubin. Blodplatetallet var 672 000/mikroliter på dag 18 etter inntak, og maksimum blodplatetall var 929 000/mikroliter. Alle bivirkningene gikk over uten følgetilstand.

Siden eltrombopag ikke har signifikant renal utskillelse, og har høy grad av proteinbinding til plasmaproteiner, kan det ikke forventes at hemodialyse er en effektiv metode for å eliminere eltrombopag.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, andre systemiske hemostatika, ATC kode: B02BX05

Virkningsmekanisme

TPO er det viktigste cytokinet involvert i regulering av megakaryopoese og blodplateproduksjon, og er den endogene liganden til TPO-R. Eltrombopag interagerer med det transmembrane domenet på den humane TPO-R og initierer signalkaskader tilsvarende, men ikke identisk med endoget trombopoietin (TPO), og induserer proliferasjon og differensiering fra stamceller i benmarg.

Klinisk effekt og sikkerhet

Immun (primær) trombocytopeni (ITP) studier

To fase III, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (RAISE (TRA102537) og TRA100773B) og to åpne studier (REPEAT (TRA108057) og EXTEND (TRA105325)) evaluerte effekt

og sikkerhet av eltrombopag hos voksne pasienter med tidligere behandlet ITP. Totalt ble eltrombopag administrert til 277 ITP-pasienter i minst 6 måneder, og til 202 pasienter i minst 1 år. Den enkeltarmede fase II-studien TAPER (CETB115J2411) evaluerte sikkerheten og effekten av eltrombopag og dets evne til å inducere vedvarende respons etter seponering av behandlingen hos 105 voksne ITP-pasienter som fikk tilbakefall eller ikke responderte på førstelinjebehandling med kortikosteroider.

Dobbelblindet placebokontrollerte studier

RAISE:

197 ITP pasienter ble randomisert 2:1, eltrombopag (n=135) til placebo (n=62), og randomiseringen ble stratifisert basert på splenektomistatus, bruk av ITP-legemidler ved baseline og blodplatetall ved baseline. Eltrombopagdoseringen ble justert i løpet av den 6 måneder lange behandlingsperioden basert på individuelle blodplatetall. Alle pasientene startet behandling med eltrombopag 50 mg. Fra dag 29 til slutten av behandlingen ble 15 til 28 % av de eltrombopagbehandlede pasientene vedlikeholdt på ≤ 25 mg og 29 til 53 % fikk 75 mg.

I tillegg kunne pasienter trappe ned samtidige ITP-legemidler og motta symptomatiske behandlinger i henhold til lokal standardbehandling. Mer enn halvparten av alle pasientene i hver behandlingsgruppe hadde ≥ 3 tidligere ITP-behandlinger, og 36 % hadde fått utført splenektomi.

Median blodplatetall ved baseline var 16 000/mikroliter for begge behandlingsgruppene. I eltrombopaggruppen ble blodplatetallet vedlikeholdt over 50 000/mikroliter ved alle behandlingsbesøk som startet på dag 15. I motsetning forble median blodplatetall i placebogruppen < 30 000/mikroliter gjennom hele studien.

Betraktelig flere pasienter i eltrombopagbehandlingsgruppen oppnådde blodplatetall-respons mellom 50 000 – 400 000/mikroliter i fravær av symptomatisk behandling i løpet av den 6 måneder lange behandlingsperioden, $p < 0,001$ (tabell 6). 54 % av de eltrombopagbehandlede pasientene og 13 % av de placebobehandlede pasientene oppnådde dette responsnivået etter 6 ukers behandling. En tilsvarende respons ble opprettholdt gjennom studien, med 52 % og 16 % av pasientene som responderte på slutten av den 6 måneder lange behandlingsperioden.

Tabell 6 Sekundære effektresultater fra RAISE

| | Eltrombopag N = 135 | Placebo N = 62 |
|--|--------------------------------|---------------------------|
| Sekundære endepunkter | | |
| Antall kumulative uker med blodplatetall ≥ 50 000- 400 000/mikroliter. Gjennomsnitt (standardavvik) | 11,3 (9,46) | 2,4 (5,95) |
| Pasienter med ≥ 75 % av målingene i målområdet (50 000 til 400 000/mikroliter) (%) | 51 (38) | 4 (7) |
| <i>p</i> -verdi ^a | $< 0,001$ | |
| Pasienter med blødning (WHO Grad 1-4) når som helst i løpet av 6 måneder, n (%) | 106 (79) | 56 (93) |
| <i>p</i> -verdi ^a | 0,012 | |
| Pasienter med blødning (WHO Grad 2-4) når som helst i løpet av 6 måneder, n (%) | 44 (33) | 32 (53) |
| <i>p</i> -verdi ^a | 0,002 | |
| Krever symptomatisk behandling, n (%) | 24 (18) | 25 (40) |
| <i>p</i> -verdi ^a | 0,001 | |
| Pasienter som fikk behandling for ITP ved baseline (n) | 63 | 31 |
| Pasienter som forsøkte å redusere eller seponere baseline behandling, n (%) ^b | 37 (59) | 10 (32) |
| <i>p</i> -verdi ^a | 0,016 | |

^a Logistisk regresjonsmodell justert for variabler i randomisering og stratifisering

^b 21 av 63 (33 %) pasienter behandlet med eltrombopag som fikk legemidler mot ITP ved baseline seponerte permanent alle legemidler mot ITP som ble brukt ved baseline.

Ved baseline rapporterte mer enn 70 % av ITP pasientene i hver behandlingsgruppe enhver blødning (WHO grad 1-4) og mer enn 20 % rapporterte klinisk signifikant blødning (WHO grad 2-4). Andelen av eltrombopagbehandlede pasienter med enhver blødning (grad 1-4) og klinisk signifikant blødning (grad 2-4) ble redusert fra baseline med omtrent 50 % fra dag 15 til slutten av behandlingsperioden på 6 måneder.

TRA100773B:

Det primære effekt endepunktet var andelen av respondere, definert som ITP-pasienter som hadde en økning i blodplattetallet fra < 30 000/mikroliter ved baseline til \geq 50 000/mikroliter ved dag 43; pasienter som avsluttet studien for tidlig på grunn av blodplattetall > 200 000/mikroliter ble ansett som respondere. Pasienter som seponerte av andre grunner, ble ansett som ikke-respondere uavhengig av blodplattetall. Totalt 114 pasienter med tidligere behandlet ITP ble randomisert 2:1 eltrombopag (n=76) til placebo (n=38) (tabell 7).

Tabell 7 Effekresultater fra TRA100773B

| | Eltrombopag N = 76 | Placebo N = 38 |
|--|-------------------------------|---------------------------|
| Primært endepunkt | | |
| Antall som møtte seleksjonskriterier for effektanalyse | 73 | 37 |
| Pasienter med blodplattetall \geq 50 000/mikroliter etter opptil 42 dager med dosering (sammenlignet med baseline på < 30 000/mikroliter), n (%) | 43 (59) | 6 (16) |
| <i>p</i> -verdi ^a | < 0,001 | |
| Sekundært endepunkt | | |
| Pasienter med utredning for blødninger på dag 43, n | 51 | 30 |
| Blødning (WHO grad 1-4) n (%) | 20 (39) | 18 (60) |
| <i>p</i> -verdi ^a | 0,029 | |

a – Logistisk regresjonsmodell justert for variabler i randomisering og stratifisering

I både RAISE og TRA100773B var respons til eltrombopag relativ til placebo tilsvarende uavhengig av legemidler mot ITP, splenektomistatus og baseline blodplattetall (\leq 15 000/mikroliter, > 15 000/mikroliter) ved randomisering.

I RAISE og TRA100773B studiene nådde ikke subgruppen av ITP-pasienter med baseline blodplattetall på \leq 15 000/mikroliter målnivået (> 50 000/mikroliter) målt i deres medianverdier av blodplattetall. 43 % av disse pasientene fra begge studiene responderte allikevel etter 6 ukers behandling. I RAISE-studien responderte i tillegg 42 % av de eltrombopagbehandlede pasientene med baseline blodplattetall \leq 15 000/mikroliter på slutten av 6 måneders perioden. 42 – 60 % av de eltrombopagbehandlede pasientene i RAISE-studien fikk 75 mg fra dag 29 til slutten av behandlingen.

Åpne ikke kontrollerte studier

REPEAT (TRA108057):

Denne åpne studien med gjentatt dosering (3 sykluser med 6 ukers behandling etterfulgt av 4 ukers behandlingspause) viste at periodevis bruk med flere eltrombopagbehandlinger ikke fører til tap av respons.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag ble gitt til 302 ITP-pasienter i denne åpne forlengelsesstudien der 218 pasienter fullførte 1 år, 180 fullførte 2 år, 107 fullførte 3 år, 75 fullførte 4 år, 34 fullførte 5 år og 18 fullførte 6 år. Median baseline blodplattetall var 19 000/mikroliter før administrering av eltrombopag. Median blodplattetall ved 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7 år i studien var henholdsvis 85 000/mikroliter, 85 000/mikroliter, 105 000/mikroliter, 64 000/mikroliter, 75 000/mikroliter, 119 000/mikroliter og 76 000/mikroliter.

TAPER (CETB115J2411):

Dette var en enkeltarm fase II-studie som inkluderte ITP-pasienter behandlet med eltrombopag etter svikt med førstelinje behandling med kortikosteroider uavhengig av tid siden diagnosen. Totalt 105 pasienter ble inkludert i studien og startet behandling med eltrombopag på 50 mg én gang daglig (25 mg én gang daglig for pasienter av øst-/sørøst-asiatisk opphav). Dosen av eltrombopag ble justert i løpet av behandlingsperioden basert på individuelle blodplatetall med mål om å oppnå et blodplateantall $\geq 100\ 000$ /mikroliter.

Av de 105 pasientene som ble inkludert i studien og som fikk minst én dose eltrombopag, fullførte 69 pasienter (65,7 %) behandlingen og 36 pasienter (34,3 %) avsluttet behandlingen tidlig.

Analyse av vedvarende respons etter behandlingslutt

Det primære endepunktet var andelen pasienter med vedvarende respons etter behandlingslutt frem til 12. måned. Pasienter som nådde et blodplateantall på $\geq 100\ 000$ /mikroliter og opprettholdt blodplatetall rundt $100\ 000$ /mikroliter i 2 måneder (ingen tall under $70\ 000$ /mikroliter) var kvalifisert for nedtrapping av eltrombopag og seponering av behandlingen. En pasient måtte opprettholde blodplatetall $\geq 30\ 000$ /mikroliter, med fravær av blødningshendelser eller bruk av symptomatisk behandling, både under nedtrappingsperioden og etter seponering av behandlingen frem til 12. måned for å bli ansett å ha oppnådd en vedvarende respons etter behandlingslutt.

Avhengig av startdosen og pasientens respons ble varigheten av nedtrappingen tilpasset individuelt. Nedtrappingsplanen anbefalte dosereduksjoner på 25 mg annenhver uke dersom blodplatetallet var stabilt. Etter at den daglige dosen var redusert til 25 mg i 2 uker, ble dosen på 25 mg kun administrert annenhverdag i 2 uker inntil behandlingen ble avsluttet. Nedtrappingen ble gjort i mindre doser på 12,5 mg annenhver uke for pasienter med øst-/sørøstasiatisk opphav. Hvis et tilbakefall (definert som blodplateantall $< 30\ 000$ /mikroliter) oppstod, fikk pasientene tilbud om en ny runde med eltrombopagbehandling med passende startdose.

Åttini pasienter (84,8 %) oppnådde en fullstendig respons (trombocytall $\geq 100\ 000$ /mikroliter) (trinn 1, tabell 8) og 65 pasienter (61,9 %) opprettholdt den fullstendige responsen i minst 2 måneder uten blodplatetall under $70\ 000$ /mikroliter (trinn 2, tabell 8). Førtifire pasienter (41,9 %) kunne seponere behandlingen med eltrombopag etter nedtrappingen mens blodplatetall $\geq 30\ 000$ /mikroliter ble opprettholdt i fravær av blødningshendelser eller bruk av symptomatisk behandling (trinn 3, tabell 8).

Studien oppnådde hovedmålet ved å demonstrere at eltrombopag var i stand til å indusere vedvarende respons etter behandlingslutt, i fravær av blødningshendelser eller bruk av symptomatisk behandling, innen 12. måned hos 32 av de 105 registrerte pasientene (30,5 %; $p < 0,0001$; 95 % KI: 21,9, 40,2) (trinn 4, tabell 8). Innen 24. måned opprettholdt 20 av de 105 registrerte pasientene (19,0 %; 95 % KI: 12,0, 27,9) vedvarende respons på behandling uten blødningshendelser eller bruk av symptomatisk behandling (trinn 5, tabell 8).

Median varighet av vedvarende respons etter seponering av behandling ved 12. måned var 33,3 uker (min-maks: 4-51), og median varighet av vedvarende respons etter seponering av behandling ved 24. måned var 88,6 uker (min-maks: 57-107).

Etter nedtrapping og seponering av behandling med eltrombopag, hadde 12 pasienter tap av respons, 8 av dem startet på ny med eltrombopag og 7 hadde en restitusjonsrespons.

Under oppfølgingen på 2 år opplevde 6 av 105 pasienter (5,7 %) TEE, hvorav 3 pasienter (2,9 %) opplevde dyp venetrombose, 1 pasient (1,0 %) opplevde overfladisk venetrombose, 1 pasient (1,0 %) opplevde sinus cavernosus trombose, 1 pasient (1,0 %) opplevde cerebrovaskulær ulykke og 1 pasient (1,0 %) opplevde lungeemboli. Av de 6 pasientene opplevde 4 pasienter TEE som ble rapportert ved eller høyere enn grad 3, og 4 pasienter opplevde TEE som ble rapportert som alvorlige. Ingen dødelige tilfeller ble rapportert.

Tjue av 105 pasienter (19,0 %) opplevde milde til alvorlige blødninger under behandling før nedtrappingen startet. Fem av 65 pasienter (7,7 %) som startet nedtrapping, opplevde milde til moderate blødninger under nedtrapping. Det oppstod ingen alvorlig blødning under nedtrappingen. To av 44

pasienter (4,5 %) som trappet ned og seponerte behandlingen med eltrombopag opplevde milde til moderate blødninger etter seponering av behandlingen frem til 12. måned. Ingen alvorlig blødning skjedde i denne perioden. Ingen av pasientene som sluttet med eltrombopag og gikk inn i andreaarsoppfølgingen, opplevde blødninger i løpet av det andre året. To fatale intrakranielle blødninger ble rapportert i løpet av 2 års oppfølgingen. Begge hendelsene skjedde under behandling, ikke i sammenheng med nedtrapping. Hendelsene ble ikke ansett å være relatert til studiebehandling.

Den overordnede sikkerhetsanalysen samsvarer med tidligere rapporterte data og risiko- nyttevurderingen forble uendret for bruk av eltrombopag hos pasienter med ITP.

Tabell 8 Andel av pasienter med vedvarende respons etter behandlingsslutt ved 12. måned og ved 24. måneden (fullt analysesett) i TAPER

| | Alle pasienter N = 105 | | Hypotesetesting | |
|--|---------------------------|--------------|-----------------|--------------|
| | n (%) | 95 % KI | p-verdi | For kaste H0 |
| Trinn 1: Pasienter som nådde blodplatetall $\geq 100\ 000$ /mikroliter minst én gang | 89 (84,8) | (76,4, 91,0) | | |
| Trinn 2: Pasienter som opprettholdt stabilt antall blodplater i 2 måneder etter å ha nådd 100 000/mikroliter (ingen tall < 70 000/mikroliter) | 65 (61,9) | (51,9, 71,2) | | |
| Trinn 3: Pasienter som kunne seponere eltrombopag etter nedtrappingen, med opprettholdelse av blodplateantall $\geq 30\ 000$ /mikroliter i fravær av blødning eller bruk av symptomatisk behandling. | 44 (41,9) | (32,3, 51,9) | | |
| Trinn 4: Pasienter med vedvarende respons etter behandlingsslutt ved 12. måned med opprettholdt antall blodplater $\geq 30\ 000$ /mikroliter i fravær av blødning eller bruk av symptomatisk behandling. | 32 (30,5) | (21,9, 40,2) | <0,0001* | Ja |
| Trinn 5: Pasienter med vedvarende respons etter behandlingsslutt ved 12. måned til 24. måned med opprettholdt antall blodplater $\geq 30\ 000$ /mikroliter i fravær av blødning eller bruk av symptomatisk behandling. | 20 (19,0) | (12,0, 27,9) | | |

N: Totalt antall pasienter i behandlingsgruppen. Dette er nevneren for prosentvis (%) beregning. n: Antall pasienter i tilsvarende kategori.

KI 95 % for frekvensfordelingen ble beregnet ved bruk av Clopper-Pearson eksakte metode. Clopper-Pearson-test ble brukt for å teste om andelen respondere var > 15 %. KI og p-verdier er rapportert.

* Indikerer statistisk signifikans (ensidig) på 0,05-nivå.

Resultater av respons på tidsestimert behandlingsanalyse etter ITP diagnose

En ad-hoc-analyse ble utført på n = 105 pasienter etter tid siden ITP-diagnose, for å vurdere respons på eltrombopag på tvers av fire forskjellige ITP kategorier basert på tid etter diagnose (nydiagnostisert ITP < 3 måneder, persisterende ITP 3 til < 6 måneder, persisterende ITP 6 til ≤ 12 måneder, og kronisk ITP > 12 måneder). Av pasientene (n = 51) hadde 49 % en ITP-diagnose på < 3 måneder, 20 % (n = 21) på 3 til < 6 måneder, 17 % (n=18) på 6 til ≤ 12 måneder og 14 % (n = s15) på > 12 måneder.

Frem til cut-off dato (22. oktober 2021) ble pasientene eksponert for eltrombopag i en median (Q1-Q3) varighet på 6,2 måneder (2,3-12 måneder). Median (Q1-Q3) blodplatetall ved baseline var 16 000/mikroliter (7 800-28 000/mikroliter).

Blodplaterespons, definert som et blodplatetall $\geq 50\ 000$ /mikroliter minst én gang innen uke 9 uten bruk

av annen behandling, ble oppnådd hos 84 % (95 % KI: 71 % til 93 %) av nydiagnostiserte ITP- pasienter, 91 % (95 % KI: 70 % til 99 %) og 94 % (95 % KI: 73 % til 100 %) av persisterende ITP- pasienter (dvs. med ITP-diagnose henholdsvis 3 til < 6 måneder og 6 til ≤ 12 måneder), og i 87 % (95 % KI: 60 % til 98 %) av kroniske ITP-pasienter.

Frekvensen av fullstendig respons, definert som blodplattetall ≥ 100 000/mikroliter minst én gang innen uke 9 uten bruk av annen behandling, var 75 % (95 % KI: 60 % til 86 %) hos nylig diagnostiserte ITP-pasienter, 76 % (95 % KI: 53 % til 92 %) og 72 % (95 % KI: 47 % til 90 %) hos persisterende ITP-pasienter (ITP diagnose henholdsvis 3 til < 6 måneder og 6 til ≤ 12 måneder), og 87 % (95 % KI: 60 % til 98 %) hos kroniske ITP-pasienter.

Frekvensen av varig respons, definert som et blodplattetall ≥ 50 000/mikroliter for minst 6 av 8 påfølgende vurderinger uten bruk av annen behandling i løpet av de første 6 månedene av studien, var 71 % (95 % KI: 56 % til 83 %) hos nydiagnostiserte ITP-pasienter, 81 % (95 % KI: 58 % til 95 %) og 72 % (95 % KI: 47 % til 90,3 %) hos persisterende ITP-pasienter (ITP diagnose henholdsvis 3 til < 6 måneder og 6 til ≤ 12 måneder), og 80 % (95 % KI: 52 % til 96 %) hos kroniske ITP-pasienter.

Når pasienter ble vurdert med WHO's blødningsskala, varierte andelen nylig diagnostiserte og persisterende ITP-pasienter uten blødning ved uke 4 fra 88 % til 95 % sammenlignet med 37 % til 57 % ved baseline. For kroniske ITP-pasienter var det 93 % sammenlignet med 73 % ved baseline.

Sikkerheten til eltrombopag var konsistent på tvers av alle ITP-kategorier og i tråd med den kjente sikkerhetsprofilen.

Det er ikke utført kliniske studier som sammenligner eltrombopag med andre behandlingsalternativer (f.eks. splenektomi). Den langsiktige sikkerheten av eltrombopag bør vurderes før behandlingsstart.

Pediatrik populasjon (i alderen 1 til 17 år)

Sikkerhet og effekt av eltrombopag hos pediatriske pasienter har blitt undersøkt i to studier.

TRA115450 (PETIT2):

Det primære endepunktet var en vedvarende respons, definert som andel av pasienter som fikk eltrombopag, sammenlignet med placebo, som oppnådde blodplattetall ≥ 50 000/mikroliter i minst 6 av 8 uker (uten bruk av annen behandling), mellom uke 5 til 12 i løpet av den dobbeltblinde randomiserte perioden. Pasientene hadde hatt diagnosen kronisk ITP i minst 1 år og var refraktære eller residiverende til minst én tidligere ITP-behandling eller ikke i stand til å fortsette andre ITP- behandlinger av medisinske årsaker, og hadde blodplattetall < 30 000/mikroliter. 92 pasienter ble stratifisert i tre kohorter ut fra alder og randomisert (2:1) til eltrombopag (n = 63) eller placebo (n = 29). Dosejustering var tillatt ut fra individuelle blodplattetall.

Totalt sett oppnådde en betydelig større andel av pasientene behandlet med eltrombopag (40 %) sammenlignet med placebogruppen (3 %) det primære endepunktet (Odds Ratio: 18,0 [95 % KI: 2,3, 140,9] p < 0,001) som var det samme på tvers av de tre alderskohorter (tabell 9).

Tabell 9 Vedvarende blodplateresponsrater etter alderskohort hos pediatriske pasienter med kronisk ITP

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

Sammenlignet med placebogruppen var det statistisk færre pasienter behandlet med eltrombopag som trengte annen behandling i løpet av den randomiserte perioden (19 % [12/63] vs. 24 % [7/29], $p = 0,032$).

Ved baseline rapporterte 71 % av pasientene i eltrombopaggruppen og 69 % i placebogruppen om tilfeller av blødning (WHO grad 1-4). Ved uke 12 var andelen pasienter behandlet med eltrombopag som rapporterte om blødning redusert til halvparten av baseline (36 %). Til sammenligning rapporterte 55 % av placebogruppen om blødninger i uke 12.

Reduksjon i eller avslutning av baseline ITP-behandling var kun tillatt i den åpne fasen av studien. 53 % (8/15) av pasientene reduserte ($n = 1$) eller avsluttet ($n = 7$) baseline ITP-behandlingen, uten behov for annen samtidig behandling. I hovedsak dreide dette seg om kortikosteroider.

TRA108062 (PETIT):

Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde blodplattetall $\geq 50\ 000$ /mikroliter minst én gang mellom uke 1 og 6 i den randomiserte perioden. Pasientene hadde blitt diagnostisert med ITP minst 6 måneder tidligere og var refraktære eller residiverende til minst én tidligere ITP-behandling med et blodplattetall $< 30\ 000$ /mikroliter ($n = 67$). I den randomiserte delen av studien ble pasientene stratifisert i tre kohorter ut fra alder og randomisert (2:1) til eltrombopag ($n = 45$) eller placebo ($n = 22$). Dosejustering var tillatt ut fra individuelle blodplattetall.

Totalt sett oppnådde en betydelig større andel av pasientene behandlet med eltrombopag (62 %) sammenlignet med placebogruppen (32 %) det primære endepunktet (Odds Ratio: 4.3 [95 % KI: 1,4, 13,3] $p = 0,011$).

Vedvarende respons ble sett hos 50 % av de initielle responderne i 20 av 24 uker i PETIT 2-studien og 15 av 24 uker i PETIT-studien.

Kronisk hepatitt C assosiert trombocytopeni studier

Effekten og sikkerheten av eltrombopag ved behandling av trombocytopeni hos pasienter med HCV-infeksjon er vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde placebokontrollerte studier. I ENABLE 1 ble peginterferon alfa-2a pluss ribavirin benyttet som antiviral behandling og i ENABLE 2 ble peginterferon alfa-2b pluss ribavirin benyttet. Pasientene fikk ingen direktevirkende antivirale legemidler. I begge studiene ble pasienter med blodplattetall på $< 75\ 000$ /mikroliter inkludert og inndelt i henhold til blodplattetall ($< 50\ 000$ /mikroliter og $\geq 50\ 000$ /mikroliter til $< 75\ 000$ /mikroliter), HCV-RNA screening ($< 800\ 000$ IE/ml og $\geq 800\ 000$ IE/ml) og HCV genotype (genotype 2/3 og genotype 1/4/6).

Baseline sykdomskarakteristika var tilsvarende for begge studiene og var i overensstemmelse med HCV pasientpopulasjonen med kompensert cirrhose. Størstedelen av pasientene var HCV genotype 1 (64 %) og hadde begynnende fibrose/cirrhose. Trettien prosent av pasientene hadde tidligere fått HCV-behandling, primært pegylert interferon pluss ribavirin. Median baseline blodplattetall var 59 500/mikroliter hos begge behandlingsgruppene: 0,8 %, 28 % og 72 % av de rekrutterte pasientene hadde blodplattetall på henholdsvis $< 20\ 000$ /mikroliter, $< 50\ 000$ /mikroliter og $\geq 50\ 000$ /mikroliter

Studiene bestod av to faser – en pre-antiviral behandlingsfase og en antiviral behandlingsfase. I den pre-antivirale behandlingsfasen fikk pasientene ublindert eltrombopag for å øke blodplattetallet til $\geq 90\ 000$ /mikroliter i ENABLE 1 og $\geq 100\ 000$ /mikroliter i ENABLE 2. Median tid til oppnåelse av det tilsiktede blodplattetallet på $\geq 90\ 000$ /mikroliter (ENABLE 1) eller $\geq 100\ 000$ /mikroliter i (ENABLE 2) var 2 uker.

Det primære effektendepunktet for begge studiene var vedvarende virologisk respons (SVR) definert som antall pasienter med udetekterbar HCV-RNA 24 uker etter at den planlagte behandlingsperioden var avsluttet.

I begge HCV-studiene oppnådde en signifikant større andel av pasientene som ble behandlet med eltrombopag SVR sammenlignet med dem som ble behandlet med placebo ($n=65$, 13 %) (se tabell 10). Forbedringen av antall pasienter som oppnådde SVR var lik for alle undergruppene i den randomiserte

strata (baseline blodplattetall (< 50 000 vs. > 50 000), virusmengde (< 800 000 IE/ml vs. ≥ 800 000 IE/ml) og genotype (2/3 vs. 1/4/6)).

Tabell 10 Virologisk respons hos HCV-pasienter i ENABLE 1 og ENABLE 2

| | Sammenslåtte data | | ENABLE 1 ^a | | ENABLE 2 ^b | |
|--|--|---------|-----------------------|---------|-----------------------|---------|
| Pasienter som oppnår tilsiktet blodplattetall og initierer antiviral behandling ^c | 1 439/1 520 (95 %) | | 680/715 (95 %) | | 759/805 (94 %) | |
| | Eltrombopag | Placebo | Eltrombopag | Placebo | Eltrombopag | Placebo |
| Antall pasienter inkludert i den antivirale behandlingsfasen | n = 956 | n = 485 | n = 450 | n = 232 | n = 506 | n = 253 |
| | % pasienter som oppnår virologisk respons | | | | | |
| Generell SVR ^d | 21 | 13 | 23 | 14 | 19 | 13 |
| <i>HCV RNA Genotype</i> | | | | | | |
| Genotype 2/3 | 35 | 25 | 35 | 24 | 34 | 25 |
| Genotype 1/4/6 ^e | 15 | 8 | 18 | 10 | 13 | 7 |
| <i>Albumin nivå^f</i> | | | | | | |
| ≤ 35g/l | 11 | 8 | | | | |
| > 35g/l | 25 | 16 | | | | |
| <i>MELD verdi^f</i> | | | | | | |
| ≥ 10 | 18 | 10 | | | | |
| < 10 | 23 | 17 | | | | |

- a Eltrombopag gitt i kombinasjon med peginterferon alfa-2a (180 mikrog en gang ukentlig i 48 uker for genotype 1/4/6; 24 uker for genotype 2/3) pluss ribavirin (800 til 1200 mg peroralt daglig i 2 delte doser)
- b Eltrombopag gitt i kombinasjon med peginterferon alfa-2b (1,5 mikrog/kg en gang ukentlig i 48 uker for genotype 1/4/6; 24 uker for genotype 2/3) pluss ribavirin (800 til 1200 mg peroralt daglig i 2 delte doser)
- c Ønsket blodplattetall var ≥ 90 000/mikroliter for ENABLE 1 og ≥ 100 000/mikroliter for ENABLE 2. I ENABLE 1 ble 682 pasienter randomisert til den antivirale behandlingsfasen, men 2 pasienter trakk imidlertid sitt samtykke før de fikk antiviral behandling.
- d *p*-verdi < 0,05 for eltrombopag vs. placebo
- e 64 % av pasientene i ENABLE 1 og ENABLE 2 var genotype 1
- f Post-hoc analyser

Andre sekundære funn i studiene inkluderte følgende: signifikant færre pasienter behandlet med eltrombopag seponerte den antivirale behandlingen prematurt sammenlignet med placebo (45 % vs. 60 %, *p* = < 0,0001). En større andel av pasientene som fikk eltrombopag hadde ikke behov for antiviral dosereduksjon sammenlignet med placebo (45 % vs. 27 %). Behandlingen med eltrombopag forsinket og reduserte antall dosereduksjoner av peginterferon.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med eltrombopag i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved sekundær trombocytopeni (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk

Plasmaverdiene for eltrombopags konsentrasjon-tid data ble samlet fra 88 pasienter med ITP i studiene

TRA100773A og TRA100773B og ble kombinert med data fra 111 friske frivillige voksne personer i en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Plasma eltrombopag AUC_(0-τ) og C_{max} estimater for ITP pasientene er vist i tabell 11.

Tabell 11 Geometrisk gjennomsnitt (95 % konfidensintervall) av steady-state plasma eltrombopag parametere hos voksne med ITP

| Eltrombopagdose en gang daglig | N | AUC_(0-τ)^a, mikrog*t/ml | C_{max}^a, mikrog/ml |
|---------------------------------------|----------|---|---|
| 30 mg | 2 8 | 47 (39, 58) | 3,78 (3,18, 4,49) |
| 50 mg | 3 4 | 108 (88, 134) | 8,01 (6,73, 9,53) |
| 75 mg | 2 6 | 168 (143, 198) | 12,7 (11,0, 14,5) |

a AUC_(0-τ) og C_{max} basert på populasjon PK post-hoc estimater.

Konsentrasjon-tid dataene innsamlet for eltrombopag i plasma hos 590 pasienter med HCV inkludert i fase III-studiene TPL103922/ENABLE 1 og TPL108390/ENABLE 2 ble kombinert med data fra pasienter med HCV inkludert i fase II-studien TPL102357 og voksne, friske forsøkspersoner i en farmakokinetisk populasjonsanalyse. C_{max} og AUC_(0-τ) estimatene for eltrombopag i plasma hos voksne pasienter med HCV inkludert i fase III-studiene er presentert for hver undersøkte dose i tabell 12.

Tabell 12 Geometrisk gjennomsnittlige (95 % KI) steady-state farmakokinetiske parametre av eltrombopag i plasma hos pasienter med kronisk HCV

| Eltrombopag dose (en gang daglig) | N | AUC_(0-τ) (mikrog*t/ml) | C_{max} (mikrog/ml) |
|--|----------|--|------------------------------------|
| 25 mg | 33 0 | 118 (109, 128) | 6,40 (5,97, 6,86) |
| 50 mg | 11 9 | 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-τ) og C_{max} basert på PK post-hoc estimater ved høyeste dose i dataene for hver pasient.

Absorpsjon og biotilgjengelighet

Eltrombopag absorberes med en toppkonsentrasjon 2 til 6 timer etter oral administrering. Administrering av eltrombopag sammen med antacida og andre produkter som inneholder polyvalente kationer som melkeprodukter og mineraltilskudd reduserer signifikant eksponeringen av eltrombopag (se pkt. 4.2). I en relativ biotilgjengelighetsstudie hos voksne, resulterte eltrombopag pulver til mikstur, suspensjon i 22 % høyere plasma AUC_(0-∞) enn den filmdrasjerte tablettformuleringen. Den absolutte orale biotilgjengeligheten for eltrombopag etter administrering til mennesker er ikke klarlagt. Basert på sekresjon i urin og metabolitter eliminert i feces, ble absorpsjon av legemiddelrelatert materiale etter administrering av en enkelt dose 75 mg eltrombopag-oppløsning estimert til å være minst 52 %.

Distribusjon

Eltrombopag har høy grad av proteinbinding til plasmaproteiner (> 99,9 %), hovedsakelig til albumin. Eltrombopag er et substrat for BCRP, men er ikke substrat for P-glykoprotein eller OATP1B1.

Biotransformasjon

Eltrombopag metaboliseres hovedsakelig gjennom spalting, oksidering og konjugering med glukuronsyre, glutation eller cystein. I en studie med radiomerket legemiddel, stod eltrombopag for omtrent 64 % av

plasma radiokarbon $AUC_{0-\infty}$. Det er også påvist en mindre mengde metabolitter på grunn av glukuronidering og oksidering. *In vitro* studier antyder at CYP1A2 og CYP2C8 er ansvarlige for oksidativ metabolisme av eltrombopag. Uridin difosfoglukuronyltransferase UGT1A1 og UGT1A3 er ansvarlige for glukuronideringen, og bakterier i lavere deler av gastrointestinaltraktus kan være ansvarlig for metabolisme via spalting.

Eliminering

Absorbert eltrombopag metaboliseres i stor utstrekning. Den viktigste ekskresjonsveien for eltrombopag er via feces (59 %) med 31 % av dosen gjenfunnet i urin som metabolitter. Uforandret eltrombopag er ikke detektert i urin. Uforandret eltrombopag utskilt i feces står for omtrent 20 % av dosen. Halveringstiden for eltrombopag i plasma er omtrent 21-32 timer.

Farmakokinetiske interaksjoner

Basert på en studie på mennesker med radiomerket eltrombopag, spiller glukuronidering en liten rolle i metabolismen av eltrombopag. Studier med humane levermikrosomer identifiserte UGT1A1 og UGT1A3 som enzymene som er ansvarlige for glukuronidering av eltrombopag. *In vitro* var eltrombopag en hemmer av flere av UGT-enzymene. Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner på grunn av glukuronidering er ikke forventet på grunn av begrenset bidrag fra hvert av UGT-enzymene i glukuronideringen av eltrombopag.

Omtrent 21 % av en eltrombopagdose kan metaboliseres oksidativt. Studier med humane levermikrosomer identifiserte CYP1A2 og CYP2C8 som enzymene som er ansvarlige for oksidering av eltrombopag. Eltrombopag verken hemmer eller inducerer CYP enzymene basert på *in vitro* og *in vivo* data (se pkt. 4.5).

In vitro studier viste at eltrombopag er en hemmer av OATP1B1 transporter og en hemmer av BCRP transporter og eltrombopag økte eksponeringen av OATP1B1 og BCRP substratene rosuvastatin i en klinisk interaksjonsstudie (se pkt. 4.5). I kliniske studier med eltrombopag, ble det anbefalt en dosereduksjon på 50 % for statiner.

Eltrombopag danner chelat med polyvalente kationer som jern, kalsium, magnesium, aluminium, selen og sink (se pkt. 4.2 og 4.5).

In vitro-studier viste at eltrombopag ikke er et substrat for organisk aniontransporter polypeptid, OATP1B1, men er en hemmer av denne transporteren (IC_{50} verdi av 2,7 mikrom [1,2 mikrog/ml]). *In vitro*-studier viste også at eltrombopag er substrat og hemmer av "breast cancer resistance protein" (BCRP) (IC_{50} verdi på 2,7 mikrom [1,2 mikrog/ml]).

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til eltrombopag er studert etter administrering av eltrombopag til voksne personer med nedsatt nyrefunksjon. Etter administrering av en enkelt 50 mg dose var $AUC_{0-\infty}$ for eltrombopag 32 % til 36 % lavere hos personer med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon, og 60 % lavere hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske frivillige. Det var betydelig variabilitet og signifikant overlapp i eksponeringer mellom pasienter med nedsatt nyrefunksjon og friske frivillige. Eltrombopag er et legemiddel med høy grad av proteinbinding og konsentrasjoner av ubundet (aktivt) eltrombopag er ikke undersøkt. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal bruke eltrombopag med forsiktighet og tett oppfølging, for eksempel med testing av serumkreatinin og/eller utføre urinanalyser (se pkt. 4.2). Effekt og sikkerhet av eltrombopag er ikke fastslått hos pasienter med både moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon og leverfunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til eltrombopag er studert etter administrering av eltrombopag til voksne personer med nedsatt leverfunksjon. Etter administrering av en enkelt 50 mg dose var $AUC_{0-\infty}$ for eltrombopag 41 % høyere hos personer med lett nedsatt leverfunksjon, og 80 – 93 % høyere hos personer med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Det var betydelig variabilitet og

signifikant overlapp i eksponeringer mellom pasienter med nedsatt leverfunksjon og friske frivillige. Eltrombopag er et legemiddel med høy grad av proteinbinding og konsentrasjoner av ubundet (aktivt) eltrombopag er ikke undersøkt.

Betydningen av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til eltrombopag ved gjentatt administrering ble undersøkt ved en populasjons-farmakokinetisk analyse av 28 friske voksne og 714 pasienter med nedsatt leverfunksjon (673 pasienter med HCV og 41 pasienter med kronisk leversykdom av annen etiologi). Blant de 714 pasientene hadde 642 lett nedsatt leverfunksjon, 67 hadde moderat nedsatt leverfunksjon og 2 hadde alvorlig nedsatt leverfunksjon. Sammenlignet med friske frivillige hadde pasientene med lett nedsatt leverfunksjon ca. 111 % (95 % KI: 45 % til 283 %) høyere eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ verdier i plasma og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon hadde ca. 183 % (95 % KI: 90 % til 459 %) høyere eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ verdier i plasma.

Eltrombopag skal derfor ikke brukes hos ITP pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 5) med mindre den forventede nytten overstiger den identifiserte risikoen for trombose i portalvenen. (se pkt. 4.2 og 4.4). For pasienter med HCV skal eltrombopag startdose være 25 mg en gang daglig (se pkt. 4.2).

Etnisitet

Påvirkningen av østasiatisk etnisitet på farmakokinetikken til eltrombopag ble evaluert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 111 friske voksne (31 østasiatiske) og 88 pasienter med ITP (18 østasiatiske). Basert på estimater fra den populasjonsfarmakokinetiske analysen, hadde østasiatiske ITP pasienter omtrent 49 % høyere plasma eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ verdier sammenlignet med ikke- østasiatiske pasienter som hovedsakelig var kaukasere (se pkt. 4.2).

Påvirkningen av øst-/sørøst-asiatisk etnisitet på farmakokinetikken til eltrombopag ble evaluert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 635 pasienter med HCV (145 østasiatiske og 69 sørøstasiatiske). Basert på estimater fra den populasjonsfarmakokinetiske analysen, hadde øst-/sørøst-asiatiske pasienter omtrent 55 % høyere plasma eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ verdier sammenlignet med andre etnisiteter som hovedsakelig var kaukasere (se pkt. 4.2).

Kjønn

Påvirkningen av kjønn på farmakokinetikken til eltrombopag ble evaluert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 111 friske voksne (14 kvinner) og 88 pasienter med ITP (57 kvinner). Basert på estimater fra den populasjonsfarmakokinetiske analysen hadde kvinnelige ITP pasienter omtrent 23 % høyere eltrombopag plasma $AUC_{(0-\tau)}$ sammenlignet med mannlige pasienter, uten justering for forskjeller i kroppsvekt.

Påvirkningen av kjønn på farmakokinetikken til eltrombopag ble evaluert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 635 pasienter med HCV (260 kvinner). Basert på modellestimater hadde kvinnelige HCV-pasienter omtrent 41 % høyere eltrombopag plasma $AUC_{(0-\tau)}$ sammenlignet med mannlige pasienter.

Alder

Påvirkningen av kjønn på farmakokinetikken til eltrombopag ble evaluert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 28 friske frivillige, 673 pasienter med HCV og 41 pasienter med kronisk leversykdom av annen etiologi i alderen 19 til 74 år. Det foreligger ingen PK data på bruk av eltrombopag hos pasienter ≥ 75 år. Basert på modellestimater hadde eldre (≥ 65 år) pasienter omtrent 41 % høyere eltrombopag plasma $AUC_{(0-\tau)}$ sammenlignet med yngre pasienter (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon (i alderen 1 til 17 år)

Farmakokinetikken til eltrombopag er undersøkt i to studier, TRA108062/PETIT og TRA115450/PETIT-2, hos 168 pediatrike ITP-pasienter som er dosert én gang daglig. Clearance av eltrombopag i plasma etter oral administrasjon (CL/F) økte med økende kroppsvekt. Effektene av etnisitet og kjønn på CL/F-estimatene av eltrombopag i plasma var konsistente mellom barn og voksne pasienter. Øst-/sørøst-asiatiske pediatrike ITP-pasienter hadde ca. 43 % høyere plasma

AUC_(0-τ) verdier av eltrombopag sammenlignet med ikke-asiatiske pasienter. Kvinnelige pediatrike ITP-pasienter hadde ca. 25 % høyere plasma AUC_(0-τ) verdier av eltrombopag i forhold til mannlige pasienter.

De farmakokinetiske parametrene for eltrombopag hos pediatrike pasienter med ITP er vist i tabell 13.

Tabell 13 Geometrisk gjennomsnitt (95 % KI) av farmakokinetiske parametre for eltrombopag i plasma ved steady-state hos pediatrike pasienter med ITP (50 mg én gang daglig doseringsregime)

| Alder | C _{max} (mikrog/ml) | AUC _(0-τ) (mikrog.t/ml) |
|-----------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| 12 til 17 år (n = 62) | 6,80 (6,17, 7,50) | 103 (91,1, 116) |
| 6 til 11 år (n = 68) | 10,3 (9,42, 11,2) | 153 (137, 170) |
| 1 til 5 år (n = 38) | 11,6 (10,4, 12,9) | 162 (139, 187) |

Data presentert som geometrisk gjennomsnitt (95 % KI). AUC_(0-τ) og C_{max} basert på populasjons PK post-hoc estimater.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerhetsfarmakologi og toksisitet ved gjentatt dosering

Eltrombopag stimulerer ikke produksjonen av blodplater hos mus, rotter eller hunder på grunn av den unike spesifisiteten til TPO-reseptoren. Derfor kan ikke data fra disse dyrene fullt ut brukes til å estimere bivirkninger relatert til farmakologi av eltrombopag hos mennesker, inkludert reproduksjon og karsinogenitetsstudier.

Behandlingsrelatert katarakt ble påvist hos gnagere og var dose- og tidsavhengig. Ved eksponering ≥ 6 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 3 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC, ble katarakt observert hos mus etter 6 uker og hos rotter etter 28 ukers dosering. Ved eksponering ≥ 4 ganger den humane kliniske eksponering hos ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC, ble katarakt observert hos mus etter 13 uker og hos rotter etter 39 ukers dosering. Ved ikke-tolererbare doser hos unge diende rotter dosert fra dag 4-32 (sammenlignbart med et 2 år gammelt barn på slutten av doseringsperioden), ble okulære uklarheter observert (histologi ikke utført) ved 9 ganger maksimal human klinisk eksponering hos pediatrike ITP-pasienter ved 75 mg/dag, basert på AUC. Katarakt ble imidlertid ikke observert hos unge rotter som fikk tolererbare doser 5 ganger den humane kliniske eksponeringen hos pediatrike ITP-pasienter, basert på AUC. Katarakt har ikke blitt observert hos voksne hunder etter 52 ukers dosering ved 2 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne eller pediatrike ITP-pasienter ved 75 mg/dag og tilsvarende den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Renal tubulær toksisitet ble observert i studier av opptil 14 dagers varighet hos mus og rotter ved eksponeringer som generelt ble assosiert med morbiditet og mortalitet. Tubulær toksisitet ble også observert i en 2 års oral karsinogenitetsstudie på mus ved doser på 25, 75 og 150 mg/kg/dag. Effektene var mindre alvorlige ved lavere doser og var karakterisert av et spektrum av regenerative forandringer. Eksponeringen ved den laveste dosen var 1,2 eller 0,8 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 0,6 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC. Renale effekter ble ikke observert hos rotter etter 28 uker eller hos hunder etter 52 uker ved eksponeringer 4 og 2 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne ITP-pasienter og 3 og 2 ganger human klinisk eksponering hos pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Det ble observert hepatocyttdenering og/eller -nekrose, ofte forbundet med økte serum leverenzymmer hos mus, rotter og hunder ved doser som ble forbundet med morbiditet og mortalitet eller var dårlig tolerert. Ingen effekter på lever ble observert etter kronisk dosering hos rotter (28 uker) og hos hunder (52 uker) ved eksponeringer 4 og 2 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne ITP-pasienter og 3 eller 2 ganger human klinisk eksponering hos pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Ved dårlig tolererte doser hos rotter og hunder (> 10 eller > 7 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og > 4 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC) ble det observert redusert retikulocyttkonsentrasjon og regenerativ benmargerytroid hyperplasi (kun rotter). Det ble ikke registrert noen effekt på rød cellemasse eller retikulocyttkonsentrasjon etter dosering opptil 28 uker hos rotter, 52 uker hos hunder og 2 år hos mus eller rotter ved maks tolererte doser som var 2 til 4 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 3 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Endostal hyperostose ble observert i en 28 ukers toksisitetsstudie av rotter ved en ikke-tolerert dose på 60 mg/kg/dag (6 ganger eller 4 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 3 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC). Det ble ikke observert endringer i ben hos mus eller rotter etter livstidseksponering (2 år) ved 4 ganger eller 2 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Karsinogenisitet og mutagenisitet

Eltrombopag var ikke karsinogent hos mus ved doser opptil 75 mg/kg/dag eller hos rotter ved doser opptil 40 mg/kg/dag (eksponeringer opptil 4 eller 2 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC). Eltrombopag var ikke mutagent eller klastogent i bakterielle mutasjons-analyser eller i to *in vivo* analyser hos rotter (mikronukleus og ukontrollert DNA-syntese, 10 ganger eller 8 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 7 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på C_{max}). I en *in vitro* analyse på muselymfom var eltrombopag marginalt positiv (< 3 ganger økning i mutasjonsfrekvens). Disse *in vitro* og *in vivo* funnene antyder at eltrombopag ikke utgjør en gentoksisk risiko for mennesker.

Reproduksjonstoksisitet

Eltrombopag hadde ingen innvirkning på kvinnelig fertilitet, tidlig embryonal utvikling eller embryoføtal utvikling hos rotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag (2 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller unge (12–17 år) ITP-pasienter ved 75 mg/dag og tilsvarende den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC). Det var heller ingen effekt på embryoføtal utvikling hos kaniner ved doser opp til 150 mg/kg/dag, den høyeste dosen testet (0,3 til 0,5 ganger den humane kliniske eksponeringen hos ITP-pasienter ved 75 mg/dag og HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC). Ved en maternal toksisk dose på 60 mg/kg/dag (6 ganger den humane kliniske eksponeringen hos ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 3 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-

pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC) hos rotter, var allikevel eltrombopagbehandlingen assosiert med embryoletalitet (økt pre- og postimplantasjonstap), redusert fødselsvekt og vekt av gravid livmor i fertilitetsstudien for hunkjønn, og en lav insidens av cervikalribbe og redusert føtal kroppsvekt i den embryoføtale utviklingsstudien. Eltrombopag bør kun brukes under graviditet hvis forventet fordel veier opp for den mulige risiko for fosteret (se pkt. 4.6). Eltrombopag hadde ingen innvirkning på mannlig fertilitet hos rotter ved doser opp til 40 mg/kg/dag, den høyeste dosen testet (3 ganger den humane kliniske eksponeringen hos ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC)). I den pre- og postnatale utviklingsstudien hos rotter var det ingen uønskede effekter på graviditet, kalving eller amming på F₀ hunnrotter ved maternale ikke-toksiske doser (10 og 20 mg/kg/dag) og ingen effekter på vekst, utvikling, nevrooppførsel eller reproduktiv funksjon hos avkommet (F₁). Eltrombopag ble detektert i plasma hos alle F₁ rottevalpene i hele den 22 timers prøvetaksperioden etter administrering av legemidlet til F₀ moren, noe som viser at rottevalpenes eksponering for eltrombopag sannsynligvis var via amming.

Fototoksisitet

In vitro-studier av eltrombopag antyder en potensiell risiko for fototoksisitet. Det ble allikevel ikke funnet bevis for kutan fototoksisitet (10 eller 7 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 5 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC) eller okulær fototoksisitet (≥ 4 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 3 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC) hos gnagere. Videre viste en klinisk farmakologistudie hos 36 personer ingen bevis for økt fotosensitivitet etter administrering av 75 mg eltrombopag. Dette ble målt ved ”delayed phototoxic index”. En potensiell risiko for fotoallergi kan allikevel ikke utelukkes siden det ikke var mulig å gjennomføre preklinisk studie for dette.

Juvenile dyrestudier

Ved ikke-tolererbare doser hos unge diende rotter ble okulære uklarheter observert. Ved tolererbare doser ble ikke-okulære uklarheter observert (se avsnitt over ‘Sikkerhetsfarmakologi og toksisitet ved gjentatt dosering’). Tatt i betraktning eksponeringsmarginene basert på AUC, kan det derfor ikke utelukkes en risiko for eltrombopag-relatert katarakt hos pediatriske pasienter. Det er ingen funn hos unge rotter som tyder på en større risiko for toksisitet ved eltrombopagbehandling hos pediatriske pasienter i forhold til voksne ITP-pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpemidler

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Mannitol

Povidon

Isomalt (E 953)

Kalsiumsilikat

Natriumstivelsesglykolat

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Eltrombopag Zentiva 25 mg og 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Jernoksid, rødt (E 172)

Jernoksid, gult (E 172)

Triacetin

Eltrombopag Zentiva 75 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose

Titandioksid (E171)
Jernoksid, rødt (E 172)
Triacetin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Eltrombopag Zentiva 25 mg, 50 mg og 75 mg filmdrasjerte tablett
oPA/Al/PVC-aluminium blister i esker som inneholder 14, 28 eller 84 filmdrasjerte tablett,
endoseblister i esker som inneholder 14x1, 28x1 or 84x1 filmdrasjerte tablett.

Ikke alle pakningsstørrelsene blir nødvendigvis markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy,
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-15171
22-15172
22-15173

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. februar 2024

10. OPPDATERINGSDATO

09.02.2026