

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eltrombopag Teva 25 mg filmdrasjerte tabletter
Eltrombopag Teva 50 mg filmdrasjerte tabletter
Eltrombopag Teva 75 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Eltrombopag Teva 25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 25 mg eltrombopag.

Eltrombopag Teva 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 50 mg eltrombopag.

Eltrombopag Teva 75 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 75 mg eltrombopag.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Eltrombopag Teva 25 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit, rund filmdrasjert tablett (omtrent 10,5 mm i diameter) preget med «25» på den ene siden og delestrek på den andre siden.

Eltrombopag Teva 50 mg filmdrasjerte tabletter

Lysebrun, rund filmdrasjert tablett (omtrent 10,5 mm i diameter) preget med «50» på den ene siden og delestrek på den andre siden.

Eltrombopag Teva 75 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, rund filmdrasjert tablett (omtrent 10,5 mm i diameter) preget med «75» på den ene siden.

Eltrombopag Teva 25 mg tablett kan deles i like doser.

Eltrombopag Teva 50 mg tablett kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

Eltrombopag Teva er indisert til behandling av trombocytopeni hos voksne pasienter med kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon, hvor graden av trombocytopeni er hovedårsaken som hindrer initiering av 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 skje under tilsyn av lege med erfaring fra 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. Den kan gi høyere eksponering for eltrombopag enn tablettformuleringen (se pkt. 5.2). Ved bytte mellom tablett og pulver til mikstur, suspensjon, bør blodplatetallet overvåkes ukentlig i 2 uker.

Immunologisk (primær) trombocytopeni

Bruk lavest mulig dose eltrombopag for å oppnå og vedlikeholde et blodplatetall $\geq 50\,000$ /mikroliter. Dosejusteringer baseres på responsen på blodplatetallet. Eltrombopag skal ikke brukes for å normalisere blodplatetallet. Generelt i kliniske studier økte blodplatetallet i løpet av 1-2 uker etter eltrombopag-initiering og ble redusert i løpet av 1-2 uker etter seponering.

Voksne og pediatrisk populasjon i alderen 6 til 17 år

Den anbefalte startdosen for eltrombopag er 50 mg én gang daglig. For pasienter med øst-/sørøst-asiatisk opphav bør eltrombopag initieres ved 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 etter behov, for å oppnå og beholde et blodplatetall på $\geq 50\,000$ /mikroliter, for å redusere risikoen for blødninger. En daglig dose på 75 mg skal ikke overskrides.

Klinisk hematologi og leverprøver bør monitoreres regelmessig gjennom hele 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 fullstendige 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 beholde blodplatetallet på et nivå som forhindrer 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 senere 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, start opp behandlingen igjen med en daglig 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 det vurderes en dosering på 12,5 mg én gang daglig eller alternativt en dose på 25 mg én gang annenhver dag.

Eltrombopag kan administreres i tillegg til andre ITP-legemidler. Doseregimet for samtidig brukte ITP-legemidler bør justeres basert på hva som er medisinsk hensiktsmessig, for å unngå overdreven økning i blodplatetall under behandling med eltrombopag.

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

Standard dosejustering for eltrombopag, enten økning eller reduksjon, er 25 mg én gang daglig.

Seponering

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

Pasienten skal jevnlig evalueres klinisk, og behandlende lege må avgjøre på individuell basis om behandlingen skal fortsette. Hos ikke-splenektomerte pasienter bør det også vurderes opp mot splenektomi. Tilbakefall av trombocytopeni er mulig etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Kronisk hepatitt C (HCV)-assosiert trombocytopeni

Når eltrombopag gis i kombinasjon med antivirale legemidler henvises det til preparatomtalen for de respektive legemidler som brukes samtidig for utfyllende detaljer om relevant sikkerhetsinformasjon eller kontraindikasjoner.

I kliniske studier begynte blodplatetallet vanligvis å øke innen 1 uke etter oppstart med eltrombopag. Målet for behandlingen med eltrombopag bør være å oppnå minimumsnivået for blodplatetall som er nødvendig for å initiere antiviral behandling, i samsvar med kliniske anbefalinger. Underveis i den antivirale behandlingen bør behandlingsmålet 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 baseres på responsen på blodplatetallet.

Initialt doseregime

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

Monitorering og dosejustering

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

Under den antivirale behandlingen bør eltrombopagdosen justeres etter behov, for å unngå dosereduksjoner av peginterferon som følge av redusert blodplatetall som kan gi pasientene økt risiko for blødning (se tabell 2). Monitorer blodplatetallet hver uke under antiviral behandling inntil et stabilt blodplatetall er oppnådd, normalt rundt 50 000-75 000/mikroliter. Fullstendige blodtelling (FBC), inkludert blodplatetall og utstryk av perifert blod, bør deretter utføres månedlig. Dosereduksjoner 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 dosejusteringen og eventuelle påfølgende dosejusteringer.

En dose på 100 mg eltrombopag én gang daglig skal 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 forhindre 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 senere dosejusteringer*.
> 150 000/mikroliter	Stopp behandlingen med eltrombopag og øk frekvensen av blodplatemonitorering til to ganger i uken. Så snart blodplatetallet er ≤ 100 000/mikroliter, start opp behandlingen igjen med en daglig dose redusert med 25 mg*.

* For pasienter som bruker 25 mg eltrombopag én gang daglig bør det vurderes å re-initiere behandlingen med 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 eltrombopag-behandling ved 100 mg én gang daglig.

Behandling med eltrombopag bør avsluttes ved seponering av den antivirale behandlingen, med mindre det finnes andre grunner til å fortsette.. Overdreven respons på blodplatetallet eller viktige, unormale leververdier 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 ved å måle serumkreatinin og/eller utføre urinalyser (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 trombose i portvenen (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 pasienter med kronisk HCV 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 leverdekompensasjon og tromboemboliske hendelser (TEE), hos trombocytopenie pasienter med avansert kronisk leversykdom som får behandling med eltrombopag, enten i forbindelse med forberedelse til invasive prosedyrer eller hos HCV-pasienter som gjennomgår 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 med 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 pediatriske pasienter med øst-/sørøst-asiatisk opphav, inkludert de med nedsatt leverfunksjon, bør startdosen med eltrombopag være 25 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

Pasientens blodplatetall skal fortsatt monitoreres og standardkriterier for dosejustering skal følges.

Pediatrisk 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 hos barn og ungdom (< 18 år) med kronisk HCV-relatert trombocytopeni har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det er økt risiko for bivirkninger, inkludert potensielt fatal leverdekompensasjon og tromboemboliske hendelser hos trombocytopen 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. Nytt av behandling med hensyn til andelen pasienter som oppnådde vedvarende virologisk respons (SVR) sammenlignet med placebo var i tillegg beskjedne 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 for trombocytopeni eller utsettelse av antiviral behandling nødvendiggjør intervensjon. Disse pasientene må monitoreres nøye hvis behandlingen anses å være 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).

Alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og bilirubin i serum skal måles før oppstart av behandling med eltrombopag, annenhver uke under dosejusteringsfasen, og månedlig etter etablering av stabil dose. Eltrombopag hemmer UGT1A1 og OATP1B1, noe som kan føre til indirekte hyperbilirubinemi. Ved forhøyet bilirubin bør fraksjonering utføres. Unormale serum-leverprøver skal vurderes med gjentatte prøver innenfor 3-5 dager. Dersom de unormale prøvene bekreftes, skal serum-leverprøver monitoreres til de unormale prøvesvarene opphører, stabiliseres, eller returnerer til baseline-nivå. Seponer eltrombopag dersom ALAT-nivået øker (≥ 3 ganger øvre normalgrense [$\times$ ULN] hos pasienter med normal leverfunksjon, eller $\geq 3 \times$ baseline eller $> 5 \times$ ULN, den verdien som er lavest, hos pasienter med forhøyede transaminaser før behandling) og:

- er progressivt, eller
- er vedvarende i ≥ 4 uker, eller
- opptrer sammen med økt direkte bilirubin, eller
- opptrer sammen med kliniske symptomer på leverskade eller holdepunkter 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.

Kronisk HCV-pasienter med levercirrhose kan ha risiko for å utvikle leverdekompensasjon når de får alfa-interferonbehandling. I to kontrollerte kliniske studier hos trombocytopen pasienter med HCV, forekom leverdekompensasjon (ascites, leverencefalopati, variceblødning, 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 sammenlignet med de som hadde mindre avansert leversykdom. Nyttene av behandling med hensyn til andelen pasienter som oppnådde SVR sammenlignet med placebo var i tillegg beskjeden 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 overveieelse av forventet nytte sammenlignet med risikoene. Pasienter med disse karakteristika 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 studier hos trombocytopeniske 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 %) i placebo-gruppen. Rapporterte trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner inkluderte både venøse og arterielle hendelser. Størstedelen av TEE-ene var ikke-alvorlige og var eliminert innen studieslutt. Portvenetrombose 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 TEE-er sammenlignet med de med høyere albuminnivåer. Pasienter ≥ 60 år hadde to ganger så stor risiko for TEE-er sammenlignet med yngre pasienter. Eltrombopag bør kun administreres til slike pasienter etter nøye overveieelse av forventet nytte 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 portvenesystemet), og to av de 145 (1 %) pasientene i placebogruppen fikk TEE (ett tilfelle i portvenesystemet og ett hjerteinfarkt). 5 av de 6 pasientene som ble behandlet med eltrombopag opplevde den trombotiske komplikasjonen ved blodplatetall $> 200\,000$ /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 med eltrombopag ved ITP ble det observert tromboemboliske hendelser ved lave og normale blodplatetall. Forsiktighet må utvises når eltrombopag administreres til pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme, inkludert, men ikke begrenset til arvede (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, fedme og røyking. Blodplatetallet skal overvåkes nøye og dosereduksjon eller seponering av eltrombopag må vurderes hvis blodplatetallet overskrider målnivået (se pkt. 4.2). Nytte-risiko-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 hendelser kan imidlertid ikke utelukkes i 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 i 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 trombose i portvenen. Dersom behandling vurderes som hensiktsmessig 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 residiverer hos ITP-pasienter etter seponering av eltrombopagbehandlingen. Etter seponering av eltrombopag returnerer blodplatetallet 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 antikoagulantia eller blodplatehemmere gis. Dersom eltrombopag seponeres anbefales det at ITP-behandlingen gjenopptas i henhold til gjeldende retningslinjer for behandling. Ytterligere medisinsk støtte kan inkludere seponering av antikoagulantia og/eller blodplatehemmere, reversering av antikoagulering, eller trombocyttransfusjon. Blodplatetallet må overvåkes ukentlig i 4 uker etter seponering av eltrombopag.

En høyere insidens av gastrointestinal blødning (inkludert alvorlige og fatale tilfeller) er rapportert etter seponering av peginterferon, ribavirin og eltrombopag i kliniske studier ved HCV. 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 retikulinfibre i benmarg. Som for andre trombopoietinreseptor (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 abnormiteter. Etter identifisering av stabil dose for 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 abnormiteter (f.eks. "teardrop" og røde blodceller med kjerne, umodne hvite blodceller) eller cytopeni(er). Hvis pasienten utvikler nye eller forverrede morfologiske abnormiteter eller cytopeni(er), seponer eltrombopag og vurder benmargsbiopsi, inkludert fibrosefarging.

Progresjon av eksisterende myelodysplastisk syndrom (MDS)

Det er en teoretisk bekymring 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 myelogen 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 benmargsaspirat og -biopsi i løpet av sykdomsutviklingen og behandlingsforløpet, spesielt hos pasienter over 60 år og hos pasienter med systemiske symptomer eller 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. Eltrombopag skal utenfor kliniske studier ikke brukes til behandling av trombocytopeni forårsaket av MDS.

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

Cytogenetiske abnormiteter er kjent for å forekomme hos pasienter med alvorlig aplastisk anemi. Det er ikke kjent om eltrombopag øker risikoen for cytogenetiske abnormiteter hos pasienter med alvorlig aplastisk anemi. I den kliniske fase II-studien ved 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 abnormiteter observert hos 17,1 % av voksne pasienter [7/41 (hvor 4 av dem hadde forandringer i kromosom 7)]. Mediantiden i studien frem til en cytogenetisk abnormitet var 2,9 måneder.

I den kliniske fase II-studien ved refraktær alvorlig aplastisk anemi med eltrombopag med en dose på 150 mg/dag (med etnisitets- eller aldersrelaterte tilpasninger som indisert) (ELT116826), ble insidensen av nye cytogenetiske abnormiteter 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 cytogenetisk abnormitet ved måned 3 av eltrombopagbehandlingen, og én pasient hadde cytogenetisk abnormitet ved måned 6.

I kliniske studier med eltrombopag ved 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 som er 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 abnormiteter 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 studier hos trombocytopeniske pasienter med HCV som fikk interferonbehandling (n = 1 439) ble progresjon av eksisterende baseline katarakt(er) 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 (preretinal), under retina (subretinal) eller i 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 trombocytopeniske pasienter med HCV. Den kliniske signifikansen av disse hendelsene med QTc-forlengelse er ikke kjent.

Tap av respons overfor eltrombopag

Tap av respons eller manglende opprettholdelse av blodplaterespons med eltrombopagbehandling innenfor det anbefalte doseområdet, må etterfølges av undersøkelse av forårsakende faktorer, inkludert økt benmargsretikulinn.

Pediatrisk populasjon

Advarslene og forsiktighetsreglene for ITP beskrevet ovenfor gjelder også for den pediatriske populasjonen.

Påvirkning på laboratorietester

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

Natriuminnhold

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 forsøkspersoner, økte rosuvastatin plasma $C_{\max}$ 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 nøye for statinbivirkninger (se pkt. 5.2).

Substrater for OATP1B1 og BCRP

Administrering av eltrombopag sammen med substrater for OATP1B1 (f.eks. metotreksat) og BCRP (f.eks. topotekan og metotreksat) bør gjøres med forsiktighet (se pkt. 5.2).

Cytokrom P450-substrater

I studier der det ble benyttet humane levermikrosomer viste eltrombopag (opptil 100 mikromolar) ingen *in vitro* hemming av CYP450-enzymene 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 og 4A9/11. Eltrombopag 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 mannlige forsøkspersoner 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 for telaprevir.

Samtidig administrering av en enkeltdose på 200 mg eltrombopag 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 reduksjonen i $C_{\min}$ har ikke blitt klarlagt, og økt klinisk monitorering og laboratoriemonitorering 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 senket eltrombopag $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ med henholdsvis 25 % og 18 %. Samtidig administrering av 600 mg ciklosporin senket eltrombopag $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ med henholdsvis 39 % og 24 %. Dosen av eltrombopag kan justeres under behandlingen ut ifra pasientens blodplatetall (se pkt. 4.2). Blodplatetallet bør overvåkes minst ukentlig i 2 til 3 uker når eltrombopag administreres sammen med ciklosporin. Dosen av eltrombopag må kanskje økes basert på disse blodplatetallene.

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 som inneholder polyvalente kationer (1 524 mg aluminiumhydroksid og 1 425 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 produkter som syrenøytraliserende, 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 med 40 friske frivillige viste at samtidig administrering av en enkelt 100 mg dose eltrombopag sammen med gjentatte doser 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 overvåkes nøye for å sikre riktig medisinsk håndtering av eltrombopagdosene når lopinavir/ritonavir initieres eller seponeres.

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 multiple enzymer potensielt kan øke (f.eks. fluvoksamin) eller redusere (f.eks. rifampicin) konsentrasjonen av eltrombopag.

HCV-proteasehemmere

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

Legemidler til behandling av ITP

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

Interaksjoner med mat

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

Administrering av en 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 en 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 25 mg dose eltrombopag som 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), ikke-beriket soyamelk og ikke-beriket korn påvirket ikke eksponeringen for eltrombopag i plasma signifikant, uavhengig av kalori- og fettinnhold (se pkt. 4.2 og 4.5).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av eltrombopag hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent.

Eltrombopag Teva er ikke anbefalt under graviditet.

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

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

Amming

Det er ukjent om eltrombopag/metabolitter blir skilt 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 diende barnet utsettes for risiko. Det må avgjøres om pasienten skal slutte å amme eller fortsette med / avstå fra eltrombopagbehandling, ved å ta i betraktning barnets nytte av ammingen og kvinnens nytte av behandlingen.

Fertilitet

Fertiliteten hos hann- og hunnrotter ble ikke påvirket ved eksponeringer som er sammenlignbare med eksponeringen hos 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 tas hensyn til pasientens kliniske status samt bivirkningsprofilen til eltrombopag (inkludert svimmelhet og redusert årvåkenhet) 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 de dobbeltblindede, placebokontrollerte studiene 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). Pasientene fikk studielegemiddel i opptil 8 år (i EXTEND). De viktigste alvorlige bivirkningene var levertoksisitet og trombotiske/tromboemboliske hendelser. De vanligste bivirkningene som forekom hos minst 10 % av pasientene inkluderte kvalme, diaré, økt alaninaminotransferase og ryggsmerten.

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 sammenlignbar med det som ble sett hos voksne med noen tilleggsvirkninger, markert med ♦ i tabellen under. De vanligste bivirkningene hos pediatriske ITP-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, dobbeltblindede, placebokontrollerte, multisenter-studier som undersøkte effekt og sikkerhet av eltrombopag hos trombocytopeni pasienter med HCV-infeksjon, som for øvrig var kvalifisert for oppstart av antiviral behandling. I HCV-studiene besto sikkerhetspopulasjonen av alle randomiserte pasienter som fikk dobbeltblindet studielegemiddel under Del 2 av ENABLE 1 (eltrombopagbehandling n = 450, placebobehandling n = 232) og ENABLE 2 (eltrombopagbehandling n = 506, placebobehandling n = 252). Pasienter ble analysert i henhold til mottatt behandling (total dobbeltblindet sikkerhetspopulasjon, eltrombopag n = 955 og placebo n = 484). De viktigste 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, alopesi, kløe, myalgi, feber, fatigue, influensalignende sykdom, asteni, frysninger og ødem.

Alvorlig aplastisk anemi hos voksne pasienter

Sikkerheten til eltrombopag ved alvorlig aplastisk anemi ble vurdert i en enkeltarmet, åpen studie (N = 43) hvor 11 pasienter (26 %) ble behandlet i > 6 måneder og 7 pasienter (16 %) ble behandlet i > 1 år (se pkt. 5.1). 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.

Liste over bivirkninger

Bivirkningene i ITP-studiene hos voksne (N = 763), pediatriske ITP-studier (N = 171), HCV-studiene (N = 1 520), alvorlig aplastisk anemi-studiene (N = 43) og fra rapporter etter markedsføring er listet opp nedenfor i henhold til MedDRA organklasser og frekvens. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter hyppighet, med de hyppigste bivirkningene først. Frekvenskategorien er 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 $< 1/1\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

ITP-studiepopulasjonen

Organklasser	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	Rektosigmoid kreft

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi, eosinofili, leukocytose, trombocytopeni, redusert hemoglobin, redusert antall hvite blodceller
	Mindre vanlige	Anisocytose, hemolytisk anemi, myelocytose, økt stavkjernet nøytrofiltall, myelocytter påvist, økt blodplatetall, økt hemoglobin
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hypokalemi, redusert appetitt, økt urinsyre i blod
	Mindre vanlige	Anoreksi, urinsyregikt, hypokalsemi
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Søvnforstyrrelse, depresjon
	Mindre vanlige	Apati, humørforandringer, lett for å gråte
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Parestesi, hypoestesi, somnolens, migrene
	Mindre vanlige	Tremor, balanseforstyrrelse, dysestesi, hemiparese, migrene med aura, perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati, taleforstyrrelse, toksisk nevropati, vaskulær hodepine
Øyesykdommer	Vanlige	Tørre øyne, tåkesyn, øyesmerter, redusert synsskarphet
	Mindre vanlige	Uklarheter i linsen, astigmatisme, kortikal katarakt, økt tåreflod, retinal blødning, retinal pigmentepiteliopati, synssvekkelse, unormale synsskarphetstester, blefaritt, keratoconjunctivitis sicca
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Øresmerter, vertigo
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Takykardi, akutt hjerteinfarkt, kardiovaskulær lidelse, cyanose, sinustakykardi, forlenget QT-tid på EKG
Karsykdommer	Vanlige	Dyp venetrombose, hematom, hetetokter
	Mindre vanlige	Embolisme, overflatisk tromboflebitt, flushing
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste*
	Vanlige	Smerter i orofarynks*, rhinoré*
	Mindre vanlige	Lungeembolisme, lungeinfarkt, ubehag i nesen, blemme i orofarynks, bihulelidelse, søvnapné syndrom
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, diaré
	Vanlige	Sår i munnen, tannpine*, oppkast, abdominalsmerter*, blødning i munnen, flatulens *Svært vanlig ved ITP hos barn
	Mindre vanlige	Munntørhet, glossodyn, 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, leverlesjon, hepatitt, legemiddelindusert leverskade
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett, alopesi, hyperhidrose, generalisert pruritus, petekkier
	Mindre vanlige	Urtikaria, dermatose, kaldsvette, erytem, melanose, pigmenteringslidelse, misfarging av hud, hudeksfoliasjon

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Ryggsmerter
	Vanlige	Myalgi, muskelspasmer, muskel-skjelettsmerter, skjelettsmerter
	Mindre vanlige	Muskelsvakhet
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Proteinuri, økt kreatinin i blod, trombotisk mikroangiopati med nyresvikt [†]
	Mindre vanlige	Nyresvikt, leukocyturi, lupusnefritt, nokturni, økt urea i blod, økt protein-/kreatininratio i urin
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 på karpunksjonsstedet, føle seg skjelven, betennelse i sår, malaise, følelse av fremmedlegeme
Undersøkelser	Vanlige	Økt alkalisk fosfatase i blod
	Mindre vanlige	Økt albumin i blod, økt totalprotein, redusert albumin i blod, 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 de foretrukne betegnelse akutt nyreskade og nyresvikt

HCV-studiepopulasjonen (i kombinasjon med antiviral interferon- og ribavirinbehandling)

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Urinveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, nasofaryngitt, influensa, oral herpes
	Mindre vanlige	Gastroenteritt, 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 vektapp
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Depresjon, angst, søvnforstyrrelse
	Mindre vanlige	Forvirringstilstand, agitasjon
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysgeusi, leverencefalopati, letargi, svekket hukommelse, parestesi

Øyesykdommer	Vanlige	Katarakt, retinale eksudater, 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, smerter i orofarynks, anstrengelsesdyspné, produktiv hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, diaré
	Vanlige	Oppkast, ascites, abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, dyspepsi, munntørhet, forstoppelse, abdominal distensjon, tannpine, stomatitt, gastroøsofageal reflukssykdom, hemoroider, abdominalt ubehag, øsofagusvaricer
	Mindre vanlige	Blødende øsofagusvaricer, 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, generalisert pruritus, alopeci
	Mindre vanlige	Hudlesjon, misfarging av hud, hyperpigmentering av hud, nattesvette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi
	Vanlige	Artralgi, muskelspasmer, ryggsmarter, smerter i ekstremitet, muskel-skjelettsmerter, skjelettsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Trombotisk mikroangiopati med akutt nyresvikt [†] , dysuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Feber, fatigue, influensaliknende sykdom, asteni, frysninger
	Vanlige	Irritabilitet, smerter, malaise, reaksjon på injeksjonsstedet, ikke-hjerterelaterte brystsmarter, ødem, perifert ødem
	Mindre vanlige	Pruritus på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet, ubehag i brystet
Undersøkelser	Vanlige	Økt bilirubin i blod, redusert vekt, redusert antall hvite blodceller, redusert hemoglobin, redusert antall nøytrofile, økt INR (International normalised ratio), forlenget aktivert partiell tromboplastin-tid, økt glukose i blod, redusert albumin i blod
	Mindre vanlige	Forlenget QT-tid på EKG

[†] Gruppert begrep med de foretrukne betegnelsene oliguri, nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon

Alvorlig aplastisk anemi-studiepopulasjon

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Nøytropeni, miltinfarkt
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, synssvekkelse, «fluer» i synsfeltet (vitreous floaters)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste, smerter i orofarynx, rhinoré
	Vanlige	Epistakse
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, kvalme, gingival blødning, abdominalsmerter
	Vanlige	Orale slimhinneblemmer, smerter i munnen, oppkast, abdominalt ubehag, forstoppelse, abdominal distensjon, dysfagi, misfarget avføring, hoven tunge, gastrointestinal motilitetsforstyrrelse, flatulens
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Økte transaminaser
	Vanlige	Økt bilirubin i blod (hyperbilirubinemi), gulsott
	Ikke kjent	Legemiddelindusert leverskade* *Tilfeller av legemiddelindusert leverskade er rapportert hos pasienter med ITP og HCV
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Petekkier, utslett, pruritus, urtikaria, hudlesjon, makuløst utslett
	Ikke kjent	Misfarging av hud, hyperpigmentering av hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, smerter i ekstremitet, muskelspasmer
	Vanlige	Ryggsmerter, myalgi, skjelettsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Kromaturi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue, feber, frysninger
	Vanlige	Asteni, perifert ødem, malaise
Undersøkelser	Vanlige	Økt kreatinfosfokinase i blod

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Trombotiske/tromboemboliske hendelser (TEE)

I 3 kontrollerte og 2 ikke-kontrollerte kliniske studier med 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), lungeembolisme (n = 6), akutt hjerteinfarkt (n = 2), hjerneinfarkt (n = 2), embolisme (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 spesifikk risikofaktor hos pasientene som fikk TEE bortsett fra blodplatetall $\geq$ 200 000/mikroliter (se pkt. 4.4).

I kontrollerte studier hos trombocytopenie pasienter med HCV (n = 1 439), var det henholdsvis 38 av 955 pasienter (4 %) behandlet med eltrombopag og 6 av 484 pasienter (1 %) i placebogruppen som opplevde TEE-er. Portvenetrombose 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 ($\leq$ 35 g/l) eller med MELD-score $\geq$ 10 hadde dobbelt så stor risiko for TEE-er

sammenlignet med de med høyere albuminnivåer. Pasienter ≥ 60 år hadde to ganger så stor risiko for TEE-er sammenlignet med yngre pasienter.

Leverdekompensasjon (bruk sammen med interferon)

Kronisk HCV-pasienter med cirrhose kan ha risiko for å utvikle leverdekompensasjon når de får alfa-interferonbehandling. I to kontrollerte kliniske studier hos trombocytopeniske pasienter med HCV, ble leverdekompensasjon (ascites, leverencefalopati, variceblødning, spontan bakteriell peritonitt) rapportert hyppigere 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 en fatal bivirkning sammenlignet med de som hadde mindre avansert leversykdom. Eltrombopag bør kun administreres til slike pasienter etter nøye overveielse av forventet nytte sammenlignet med risikoene. Pasienter med disse karakteristika bør monitoreres nøye for tegn og symptomer på leverdekompensasjon (se pkt. 4.4).

Hepatotoksitet

I kontrollerte, kliniske studier av eltrombopag ved kronisk ITP ble det observert økninger i alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og bilirubin i serum (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. På tvers av de tre placebokontrollerte studiene hos voksne med kronisk ITP, fikk én pasient fra placebogruppen og én pasient fra eltrombopaggruppen grad 4 unormal leververdi. I to placebokontrollerte studier hos pediatriske pasienter (i alderen 1 til 17 år) med kronisk 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. Totalt sett ble totalbilirubin $\geq 1,5 \times$ ULN rapportert hos 76 % og 50 % i henholdsvis eltrombopag- og placebogruppen.

I den enkeltarmede fase II-studien med monoterapi ved refraktær alvorlig aplastisk anemi ble ALAT eller ASAT $> 3 \times$ ULN med total- (indirekte) bilirubin $> 1,5 \times$ ULN rapportert hos 5 % av pasientene. Totalbilirubin $> 1,5 \times$ ULN forekom 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 eltrombopaggruppen og 8 % i placebogruppen (se pkt. 4.4).

Økt benmargsretikulin

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

Cytogenetiske abnormiteter

I den kliniske fase II-studien ved refraktær alvorlig aplastisk anemi med eltrombopag med en startdose på 50 mg/dag (doseøkning hver 2. uke inntil maksimalt 150 mg/dag) (ELT112523), var den observerte insidensen av nye cytogenetiske abnormiteter 17,1 % hos voksne pasienter [7/41 (hvor 4 av dem hadde endringer i kromosom 7)]. Mediantiden i studien frem til en cytogenetisk abnormitet var 2,9 måneder.

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

Hematologiske maligniteter

I en enkeltarmet, åpen studie ved alvorlig aplastisk anemi ble tre pasienter (7 %) diagnostisert med MDS etter behandling med eltrombopag. I de to pågående studiene (ELT116826 og ELT116643) har 1/28 (4 %) og 1/62 (2 %) pasienter blitt 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

Ved en overdose kan blodplatetallet stige veldig og resultere i trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner. Ved en 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 anbefalinger for dosering og administrering (se pkt. 4.2).

I de kliniske studiene var det én rapport om overdose hvor pasienten tok 5 000 mg eltrombopag. De rapporterte bivirkningene var lett 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 grense for normalverdi for totalbilirubin. Blodplatetallet var 672 000/mikroliter på dag 18 etter inntak, og maksimalt blodplatetall var 929 000/mikroliter. Alle bivirkningene gikk over uten følgetilstander etter behandling.

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 øke eliminasjonen av eltrombopag.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, andre systemiske hemostatika, ATC-kode: B02B X05

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 som ligner, men ikke er identisk med, signalkaskaden fra det endogene trombopoietin (TPO), og induserer proliferasjon og differensiering fra progenitorceller i benmarg.

Klinisk effekt og sikkerhet

Immunologisk (primær) trombocytopeni (ITP)-studier

To fase III randomiserte, dobbeltblindede, 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 indusere vedvarende respons etter seponering av behandlingen hos 105 voksne ITP-pasienter som fikk tilbakefall eller ikke responderte på førstelinjebehandling med kortikosteroider.

Dobbeltblindede 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 redningsbehandlinger 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 opprettholdt over 50 000/mikroliter ved alle besøkene under behandlingen, 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 og 400 000/mikroliter i fravær av redningsbehandling i løpet av den 6 måneder lange behandlingsperioden, $p < 0,001$. 54 % av de eltrombopagbehandlede pasientene og 13 % av de placebobehandlede pasientene oppnådde dette responsnivået etter 6 ukers behandling. En tilsvarende blodplaterespons ble opprettholdt gjennom studien, med 52 % og 16 % av pasientene som responderte på slutten av den 6 måneder lange behandlingsperioden.

Tabell 3 Sekundære effektresultater fra RAISE

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Sentrale 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), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p-verdi</i> ^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-verdi</i> ^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-verdi</i> ^a	0,002	
Krever redningsbehandling, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p-verdi</i> ^a	0,001	
Pasienter som fikk behandling for ITP ved baseline (n)	63	31
Pasienter som forsøkte å redusere eller seponere	37 (59)	10 (32)

baseline-behandling, n (%) ^b	0,016
<i>p-verdi</i> ^a	
a Logistisk regresjonsmodell justert for variabler i den stratifiserte randomiseringen	
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 effektendepunktet var andelen respondere, definert som ITP-pasienter som hadde en økning i blodplatetallet fra < 30 000/mikroliter ved baseline til ≥ 50 000/mikroliter ved dag 43. Pasienter som forlot studien for tidlig på grunn av blodplatetall > 200 000/mikroliter ble ansett som respondere. Pasienter som seponerte av andre grunner ble ansett som ikke-respondere uavhengig av blodplatetall. Totalt 114 pasienter med tidligere behandlet ITP ble randomisert 2:1 eltrombopag (n=76) til placebo (n=38).

Tabell 4 Effekteresultater fra TRA100773B

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
Sentrale primære endepunkter		
Antall som møtte seleksjonskriterier for effektanalyse	73	37
Pasienter med blodplatetall ≥ 50 000/mikroliter etter opptil 42 dager med dosering (sammenlignet med baseline på < 30 000/mikroliter), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p-verdi</i> ^a	< 0,001	
Sentrale sekundære endepunkter		
Pasienter med utredning for blødninger på dag 43, n	51	30
Blødning (WHO grad 1-4), n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p-verdi</i> ^a	0,029	

a Logistisk regresjonsmodell justert for variabler i den stratifiserte randomiseringen

I både RAISE og TRA100773B var respons overfor eltrombopag relativ til placebo lik uavhengig av legemidler mot ITP, splenektomistatus og baseline blodplatetall (≤ 15 000/mikroliter, > 15 000/mikroliter) ved randomisering.

I RAISE- og TRA100773B-studiene, i subgruppen av ITP-pasienter med baseline blodplatetall på ≤ 15 000/mikroliter, nådde ikke median blodplatetall målnivået (> 50 000/mikroliter), selv om det i begge studiene var 43 % av disse pasientene som fikk eltrombopag som responderte etter 6 ukers behandling. I RAISE-studien var det i tillegg 42 % av de eltrombopagbehandlede pasientene med baseline blodplatetall ≤ 15 000/mikroliter som responderte ved slutten av den 6 måneder lange behandlingsperioden. 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 runder med eltrombopagbehandling 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 blodplatetall var 19 000/mikroliter før administrering av

eltrombopag. Median blodplatetall ved 1, 2, 3, 4, 5, 6 og 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 enkeltarmet fase II-studie som inkluderte ITP-pasienter behandlet med eltrombopag etter svikt med førstelinjebehandling 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 blodplatetall $\geq 100\,000$ /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 behandlingsslutt

Det primære endepunktet var andelen pasienter med vedvarende respons etter behandlingsslutt frem til 12. måned. Pasienter som nådde et blodplatetall 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 redningsbehandling, både under nedtrappingsperioden og etter seponering av behandlingen frem til 12. måned, for å bli ansett å ha oppnådd en vedvarende respons etter behandlingsslutt.

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 deretter kun administrert annenhver dag i 2 uker inntil behandlingen ble avsluttet. Nedtrappingen ble gjort i mindre dosereduksjoner på 12,5 mg annenhver uke for pasienter med øst-/sørøst-asiatisk opphav. Hvis et tilbakefall (definert som blodplatetall $< 30\,000$ /mikroliter) oppstod, fikk pasientene tilbud om en ny runde med eltrombopagbehandling med passende startdose.

Åttini pasienter (84,8 %) oppnådde en fullstendig respons (blodplatetall $\geq 100\,000$ /mikroliter) (trinn 1, tabell 5) og 65 pasienter (61,9 %) opprettholdt den fullstendige responsen i minst 2 måneder uten blodplatetall under $70\,000$ /mikroliter (trinn 2, tabell 5). Førtifire pasienter (41,9 %) kunne trappe ned behandlingen med eltrombopag frem til seponering, mens blodplatetall $\geq 30\,000$ /mikroliter ble opprettholdt i fravær av blødningshendelser eller bruk av redningsbehandling (trinn 3, tabell 5).

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

Median varighet av vedvarende respons etter seponering av behandling frem til 12. måned var 33,3 uker (min-maks: 4-51), og median varighet av vedvarende respons etter seponering av behandling frem til 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 fikk gjenopprettet respons.

I løpet av den 2-årige oppfølgingsperioden opplevde 6 av 105 pasienter (5,7 %) tromboemboliske hendelser, hvorav 3 pasienter (2,9 %) opplevde dyp venetrombose, 1 pasient (1,0 %) opplevde overfladisk venetrombose, 1 pasient (1,0 %) opplevde trombose i sinus cavernosus, 1 pasient (1,0 %) opplevde cerebrovaskulær hendelse og 1 pasient (1,0 %) opplevde lungeembolisme. Av de 6 pasientene opplevde 4 pasienter tromboemboliske hendelser som ble rapportert ved grad 3 eller

høyere, og 4 pasienter opplevde tromboemboliske hendelser som ble rapportert som alvorlige. Ingen dødelige tilfeller ble rapportert.

Tjue av 105 pasienter (19,0 %) opplevde milde til alvorlige blødningshendelser under behandling før nedtrappingen startet. Fem av 65 pasienter (7,7 %) som startet nedtrapping opplevde milde til moderate blødningshendelser under nedtrapping. Det oppstod ingen alvorlig blødningshendelse under nedtrapping. To av 44 pasienter (4,5 %) som trappet ned og seponerte behandlingen med eltrombopag opplevde milde til moderate blødningshendelser etter seponering av behandlingen frem til 12. måned. Ingen alvorlig blødningshendelse skjedde i denne perioden. Ingen av pasientene som sluttet med eltrombopag og gikk inn i andreårsoppfølgingen, opplevde blødningshendelser i løpet av det andre året. To fatale intrakranielle blødningshendelser ble rapportert i løpet av den 2-årige oppfølgingen. Begge hendelsene skjedde under behandling, ikke i sammenheng med nedtrapping. Hendelsene ble ikke ansett for å være relatert til studiebehandling.

Den overordnede sikkerhetsanalysen samsvarer med tidligere rapporterte data, og nytte-/risikovurderingen forble uendret for bruk av eltrombopag hos pasienter med ITP.

Tabell 5 Andel pasienter med vedvarende respons etter behandlingsslutt, ved 12. måned og ved 24. måned (fullt analysesett) i TAPER

	Alle pasienter N = 105		Hypotesetesting	
	n (%)	95 % KI	p-verdi	Forkaste 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 blodplatetall 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 trappe ned eltrombopag frem til seponering, med opprettholdelse av blodplatetall $\geq 30\ 000$ /mikroliter i fravær av blødningshendelser eller bruk av redningsbehandling.	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Trinn 4: Pasienter med vedvarende respons etter behandlingsslutt frem til 12. måned, med opprettholdt blodplatetall $\geq 30\ 000$ /mikroliter i fravær av blødningshendelser eller bruk av redningsbehandling.	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	$<0,0001^*$	Ja
Trinn 5: Pasienter med vedvarende respons etter behandlingsslutt fra 12. måned til 24. måned, med opprettholdt blodplatetall $\geq 30\ 000$ /mikroliter i fravær av blødningshendelser eller bruk av redningsbehandling.	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: Totalt antall pasienter i behandlingsgruppen. Dette er nevneren ved beregning av prosentandel (%).

n: Antall pasienter i aktuell kategori.

95 % KI 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 analyse av behandlingsrespons ut ifra tid 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). 49 % ($n = 51$) av pasientene hadde hatt en ITP-diagnose i < 3 måneder, 20 % ($n = 21$) i 3 til < 6 måneder, 17 % ($n = 18$) i 6 til ≤ 12 måneder og 14 % ($n = 15$) i > 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 (2,3-12,0 måneder). Median (Q1-Q3) blodplatetall ved baseline var 16 000/mikroliter (7 800-28 000/mikroliter).

Blodplatetall-respons, definert som et blodplatetall $\geq 50\ 000$ /mikroliter minst én gang innen uke 9 uten bruk av redningsbehandling, 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 i henholdsvis 3 til < 6 måneder og 6 til ≤ 12 måneder), og hos 87 % (95 % KI: 60 % til 98 %) av kronisk ITP-pasienter.

Frekvensen av fullstendig respons, definert som blodplatetall $\geq 100\,000$ /mikroliter minst én gang innen uke 9 uten bruk av redningsbehandling, var 75 % (95 % KI: 60 % til 86 %) hos nydiagnostiserte ITP-pasienter, 76 % (95 % KI: 53 % til 92 %) og 72 % (95 % KI: 47 % til 90 %) hos persisterende ITP-pasienter (ITP-diagnose i henholdsvis 3 til < 6 måneder og 6 til ≤ 12 måneder), og 87 % (95 % KI: 60 % til 98 %) hos kronisk ITP-pasienter.

Frekvensen av varig respons, definert som et blodplatetall $\geq 50\,000$ /mikroliter ved minst 6 av 8 vurderinger på rad uten bruk av redningsbehandling 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 i henholdsvis 3 til < 6 måneder og 6 til ≤ 12 måneder), og 80 % (95 % KI: 52 % til 96 %) hos kronisk ITP-pasienter.

Når pasienter ble vurdert med WHO's blødningsskala, varierte andelen nydiagnostiserte og persisterende ITP-pasienter uten blødning ved uke 4 fra 88 % til 95 % sammenlignet med 37 % til 57 % ved baseline. For kronisk 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.

Pediatrisk 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 andelen av pasienter som fikk eltrombopag, sammenlignet med placebo, som oppnådde blodplatetall $\geq 50\,000$ /mikroliter i minst 6 av 8 uker (uten bruk av redningsbehandling), mellom uke 5 til 12 under den dobbeltblindede randomiserte perioden. Pasientene hadde hatt diagnosen kronisk ITP i minst 1 år og var refraktære eller hadde residiv etter minst én tidligere ITP-behandling eller var ikke i stand til å fortsette andre ITP-behandlinger av medisinske årsaker, og hadde blodplatetall $< 30\,000$ /mikroliter. 92 pasienter ble stratifisert i tre kohorter ut fra alder og randomisert (2:1) til eltrombopag (n = 63) eller placebo (n = 29). Dosejustering av eltrombopag var tillatt ut fra individuelle blodplatetall.

Totalt sett oppnådde en betydelig større andel av eltrombopag-pasientene (40 %) sammenlignet med placebo-pasientene (3 %) det primære endepunktet (Odds ratio: 18,0 [95 % KI: 2,3, 140,9], $p < 0,001$), som var lignende på tvers av de tre alderskohortene (tabell 6).

Tabell 6 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]

Det var statistisk færre eltrombopag-pasienter som trengte redningsbehandling i løpet av den randomiserte perioden sammenlignet med placebo-pasienter (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 eltrombopag-pasienter som rapporterte om blødning redusert til halvparten av baseline (36 %). Til sammenligning rapporterte 55 % av placebo-pasientene om blødninger ved uke 12.

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

TRA108062 (PETIT): Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde blodplatetall $\geq 50\,000$ /mikroliter minst én gang mellom uke 1 og 6 av den randomiserte perioden. Pasientene hadde blitt diagnostisert med ITP minst 6 måneder tidligere og var refraktære eller hadde residiv etter minst én tidligere ITP-behandling med et blodplatetall $< 30\,000$ /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 av eltrombopag var tillatt ut fra individuelle blodplatetall.

Totalt sett oppnådde en betydelig større andel av eltrombopag-pasientene (62 %) sammenlignet med placebo-pasientene (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.

Studier ved kronisk hepatitt C-assosiert trombocytopeni

Effekten og sikkerheten av eltrombopag til behandling av trombocytopeni hos pasienter med HCV-infeksjon er vurdert i to randomiserte, dobbeltblindede 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 blodplatetall på $< 75\,000$ /mikroliter inkludert og stratifisert i henhold til blodplatetall ($< 50\,000$ /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 lignende i begge studiene og var i overensstemmelse med HCV-pasientpopulasjonen med kompensert cirrhose. Størstedelen av pasientene hadde HCV-genotype 1 (64 %) og hadde brodannende fibrose/cirrhose. Trettien prosent av pasientene hadde tidligere fått HCV-behandling, primært pegylert interferon pluss ribavirin. Median baseline blodplatetall var 59 500/mikroliter hos begge behandlingsgruppene: 0,8 %, 28 % og 72 % av de rekrutterte pasientene hadde blodplatetall 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 blodplatetallet til $\geq 90\,000$ /mikroliter i ENABLE 1 og $\geq 100\,000$ /mikroliter i ENABLE 2. Median tid til oppnåelse av målverdien for blodplatetallet på $\geq 90\,000$ /mikroliter (ENABLE 1) eller $\geq 100\,000$ /mikroliter (ENABLE 2) var 2 uker.

Det primære effektendepunktet for begge studiene var vedvarende virologisk respons (SVR), definert som prosentandelen pasienter uten påviselig 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 ($n = 201$, 21 %) SVR sammenlignet med dem som ble behandlet med placebo ($n = 65$,

13 %) (se tabell 7). Forbedringen av andelen pasienter som oppnådde SVR var konsistent på tvers av alle undergruppene fra den stratifiserte randomiseringen (baseline blodplatetall (< 50 000 vs. > 50 000), virusmengde (< 800 000 IE/ml vs. ≥ 800 000 IE/ml) og genotype (2/3 vs. 1/4/6)).

Tabell 7 Virologisk respons hos HCV-pasienter i ENABLE 1 og ENABLE 2

	Sammenslåtte data		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pasienter som oppnådde målverdien for blodplatetall og initierte antiviral behandling ^c	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Totalt antall pasienter inkludert i den antivirale behandlingsfasen	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
	% pasienter som oppnår virologisk respons					
Total 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>						
≤ 35 g/l	11	8				
> 35 g/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 én gang ukentlig i 48 uker for genotype 1/4/6; 24 uker for genotype 2/3) pluss ribavirin (800 til 1200 mg peroralt daglig fordelt på 2 doser)
- b Eltrombopag gitt i kombinasjon med peginterferon alfa-2b (1,5 mikrog/kg én gang ukentlig i 48 uker for genotype 1/4/6; 24 uker for genotype 2/3) pluss ribavirin (800 til 1 400 mg peroralt daglig fordelt på 2 doser)
- c Målet for blodplatetall 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 hadde 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.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk

Konsentrasjon-tid-data for eltrombopag i plasma ble samlet fra 88 pasienter med ITP i studiene TRA100773A og TRA100773B og ble kombinert med data fra 111 friske voksne forsøkspersoner i en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Estimer av AUC_(0-τ) og C_{max} for eltrombopag i plasma hos ITP-pasientene er vist i tabell 8.

Tabell 8 Geometrisk gjennomsnitt (95 % konfidensintervall) av farmakokinetiske parametere for eltrombopag i plasma ved steady-state hos voksne med ITP

Eltrombopagdose, én gang daglig	N	AUC _(0-τ) ^a , mikrog*t/ml	C _{max} ^a , mikrog/ml
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18, 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73, 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0, 14,5)

a AUC_(0-τ) og C_{max} basert på farmakokinetiske populasjons-post-hoc-estimer.

Konsentrasjon-tid-dataene for eltrombopag i plasma innsamlet fra 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 friske voksne forsøkspersoner i en farmakokinetisk populasjonsanalyse. C_{max}- og AUC_(0-τ)-estimatene for eltrombopag i plasma hos pasienter med HCV inkludert i fase III-studiene er presentert for hver undersøkte dose i tabell 9.

Tabell 9 Geometrisk gjennomsnittlige (95 % KI) farmakokinetiske parametere for eltrombopag i plasma ved steady-state hos pasienter med kronisk HCV

Eltrombopag dose (én gang daglig)	N	AUC _(0-τ) (mikrog*t/ml)	C _{max} (mikrog/ml)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97, 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81, 21,91)

Data presentert som geometrisk gjennomsnitt (95 % KI).

AUC_(0-τ) og C_{max} basert på farmakokinetiske populasjons-post-hoc-estimer ved høyeste dose i dataene for hver pasient.

Absorpsjon og biotilgjengelighet

Eltrombopag absorberes med en toppkonsentrasjon som inntreffer 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 for eltrombopag (se pkt. 4.2). I en studie av relativ biotilgjengelighet hos voksne, resulterte eltrombopag pulver til mikstur, suspensjon i 22 % høyere plasma-AUC_(0-∞) enn den filmdrasjerte tablettformuleringen. Den absolutte orale biotilgjengeligheten av eltrombopag etter administrering til mennesker er ikke fastslått. Basert på utskillelse 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 humane 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, glutathion eller cystein. I en human studie med radiomerket legemiddel, stod eltrombopag for omtrent 64 % av AUC_{0-∞} for radiomerket karbon i plasma. Det ble 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. Uridindifosfatglukuronosyltransferasene UGT1A1 og UGT1A3 er ansvarlige for glukuronideringen, og bakterier i nedre deler av gastrointestinaltraktus kan være ansvarlige for metabolisme via spalting.

Eliminasjon

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 modersubstans (eltrombopag) er ikke detektert i urin. Uforandret eltrombopag utskilt i feces står for omtrent 20 % av dosen. Eliminasjonshalveringstiden for eltrombopag i plasma er omtrent 21-32 timer.

Farmakokinetiske interaksjoner

Basert på en studie med radiomerket eltrombopag hos mennesker, 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 induserer 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-transportøren og en hemmer av BCRP-transportøren, og eltrombopag økte eksponeringen for OATP1B1- og BCRP-substratet 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 aniontransporterende polypeptid, OATP1B1, men er en hemmer av denne transportøren (IC₅₀-verdi på 2,7 mikromolar [1,2 mikrog/ml]). *In vitro*-studier viste også at eltrombopag er substrat for og hemmer av brystkreftresistensprotein (BCRP) (IC₅₀-verdi på 2,7 mikromolar [1,2 mikrog/ml]).

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til eltrombopag er studert etter administrering av eltrombopag til voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Etter administrering av en enkelt 50 mg dose var AUC_{0-∞} for eltrombopag 32 % til 36 % lavere hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon, og 60 % lavere hos pasienter 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 ble ikke undersøkt. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal bruke eltrombopag med forsiktighet og under tett oppfølging, for eksempel ved å måle serumkreatinin og/eller utføre urinalyser (se pkt. 4.2). Effekt og sikkerhet av eltrombopag er ikke fastslått hos pasienter med både moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon og nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til eltrombopag er studert etter administrering av eltrombopag til voksne pasienter med nedsatt leverfunksjon. Etter administrering av en enkelt 50 mg dose var AUC_{0-∞} for eltrombopag

41 % høyere hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon og 80-93 % høyere hos pasienter 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 ble ikke undersøkt.

Betydningen av nedsatt leverfunksjon for farmakokinetikken til eltrombopag etter gjentatt administrering ble undersøkt ved en farmakokinetisk populasjonsanalyse 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 $AUC_{(0-\tau)}$ -verdier for eltrombopag i plasma, og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon hadde ca. 183 % (95 % KI: 90 % til 459 %) høyere $AUC_{(0-\tau)}$ -verdier for eltrombopag 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 portvenen (se pkt. 4.2 og 4.4). For pasienter med HCV skal startdose med eltrombopag være 25 mg én gang daglig (se pkt. 4.2).

Etnisitet

Betydningen av østasiatisk etnisitet for 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 farmakokinetiske populasjonsanalysen hadde østasiatiske ITP-pasienter omtrent 49 % høyere $AUC_{(0-\tau)}$ -verdier for eltrombopag i plasma sammenlignet med ikke-østasiatiske pasienter som hovedsakelig var kauasiere (se pkt. 4.2).

Betydningen av øst-/sørøst-asiatisk etnisitet for 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 farmakokinetiske populasjonsanalysen hadde øst-/sørøst-asiatiske pasienter omtrent 55 % høyere $AUC_{(0-\tau)}$ -verdier for eltrombopag i plasma sammenlignet med pasienter av andre etnisiteter som hovedsakelig var kauasiere (se pkt. 4.2).

Kjønn

Betydningen av kjønn for 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 farmakokinetiske populasjonsanalysen hadde kvinnelige ITP-pasienter omtrent 23 % høyere $AUC_{(0-\tau)}$ for eltrombopag i plasma sammenlignet med mannlige pasienter, uten justering for forskjeller i kroppsvekt.

Betydningen av kjønn for 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 $AUC_{(0-\tau)}$ for eltrombopag i plasma sammenlignet med mannlige pasienter.

Alder

Betydningen av alder for farmakokinetikken til eltrombopag ble evaluert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 28 friske forsøkspersoner, 673 pasienter med HCV og 41 pasienter med kronisk leversykdom av annen etiologi i alderen 19 til 74 år. Det foreligger ingen farmakokinetiske data på bruk av eltrombopag hos pasienter ≥ 75 år. Basert på modellestimater hadde eldre (≥ 65 år) pasienter omtrent 41 % høyere $AUC_{(0-\tau)}$ for eltrombopag i plasma 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, med dosering én gang daglig. Tilsynelatende clearance av eltrombopag fra 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 pediatrike og voksne pasienter. Øst-/sørøst-asiatiske pediatrike ITP-pasienter hadde ca. 43 % høyere $AUC_{(0-\tau)}$ -verdier for eltrombopag i plasma sammenlignet med ikke-asiatiske pasienter. Kvinnelige pediatrike ITP-pasienter hadde ca. 25 % høyere $AUC_{(0-\tau)}$ -verdier for eltrombopag i plasma i forhold til mannlige pasienter.

De farmakokinetiske parametrene for eltrombopag hos pediatrike pasienter med ITP er vist i tabell 10.

Tabell 10 Geometrisk gjennomsnitt (95 % KI) av farmakokinetiske parametre for eltrombopag i plasma ved steady-state hos pediatrike pasienter med ITP (doseringsregime med 50 mg én gang daglig)

Alder	C_{max} (mikrog/ml)	$AUC_{(0-\tau)}$ (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). $AUC_{(0-\tau)}$ og C_{max} basert på farmakokinetiske populasjons-post-hoc-estimer

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 TPO-reseptor-spesifisiteten. Derfor kan ikke data fra disse dyrene fullt ut brukes som modell for potensielle bivirkninger relatert til farmakologien av eltrombopag hos mennesker, inkludert reproduksjons- og karsinogenitetsstudiene.

Behandlingsrelatert katarakt ble påvist hos gnagere og var dose- og tidsavhengig. Ved eksponering ≥ 6 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 3 ganger den humane kliniske eksponeringen 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 eksponeringen hos ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponeringen 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-tolererte doser hos unge rotter før avvenning dosert fra dag 4-32 (sammenlignbart med et 2 år gammelt menneskebarn 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 tolererte 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 eksponeringen hos voksne eller pediatrike ITP-pasienter ved 75 mg/dag og tilsvarende den humane kliniske eksponeringen hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Renal tubulær toksisitet ble observert i studier av opp til 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 pедиатriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag basert på AUC, 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 pедиатriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag, og 2 ganger eller ekvivalent med den humane kliniske eksponeringen hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Det ble observert hepatocyttd degenerering og/eller -nekrose, ofte forbundet med økte leverenzymmer i serum 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 eller 2 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne ITP-pasienter og 3 eller 2 ganger human klinisk eksponering hos pедиатriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger eller ekvivalent med den humane kliniske eksponeringen 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 eksponeringen hos voksne eller pедиатriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og > 4 ganger den humane kliniske eksponeringen hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC) ble det i korttidsstudier observert redusert retikulocyttall og regenerativ erytroid hyperplasi i benmarg (kun rotter). Det ble ikke registrert noen merkbar effekt på rød cellemasse eller reticulocyttall etter dosering i opptil 28 uker hos rotter, 52 uker hos hunder og 2 år hos mus eller rotter ved maksimale tolererte doser som var 2 til 4 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pедиатriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og ≤ 2 ganger den humane kliniske eksponeringen hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

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

Karsinogenitet og mutagenitet

Eltrombopag var ikke karsinogent hos mus ved doser opp til 75 mg/kg/dag eller hos rotter ved doser opp til 40 mg/kg/dag (eksponeringer opp til 4 eller 2 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pедиатriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponeringen hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC). Eltrombopag var ikke mutagent eller klastogent i et bakterielt mutasjonsassay eller i to *in vivo*-assays hos rotter (mikronukleus og uplanlagt DNA-syntese, 10 ganger eller 8 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pедиатriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 7 ganger den humane kliniske eksponeringen hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på C_{max}). I et *in vitro*-assay 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.

Reproduksjonstoksitet

Eltrombopag hadde ingen innvirkning på kvinnelig fertilitet, tidlig embryonal utvikling eller embryoføtal utvikling hos rotter ved doser opp til 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 eksponeringen 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 testede dosen (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 imidlertid eltrombopagbehandlingen assosiert med embryoletalitet (økt pre- og postimplantasjonstap), redusert føtal kroppsvekt og vekt av gravid livmor i fertilitetsstudien hos hunner, og en lav insidens av halsribbein og redusert føtal kroppsvekt i den embryoføtale utviklingsstudien. Eltrombopag bør kun brukes under graviditet hvis forventet nytte veier opp for den mulige risikoen 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 testede dosen (3 ganger den humane kliniske eksponeringen hos ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponeringen 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, fødsel eller amming hos F₀-hunnrotter ved maternale ikke-toksiske doser (10 og 20 mg/kg/dag) og ingen effekter på vekst, utvikling, nevroatferdsmessig- eller reproduktiv funksjon hos avkommet (F₁). Eltrombopag ble detektert i plasma hos alle F₁-rotteungene i hele den 22 timer lange prøvetakingsperioden etter administrering av legemidlet til F₀-moren, noe som antyder at rotteungenes eksponering for eltrombopag sannsynligvis var via amming.

Fototoksisitet

In vitro-studier av eltrombopag antyder en potensiell risiko for fototoksisitet. Hos gnagere ble det imidlertid ikke funnet evidens 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 eksponeringen 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 eksponeringen hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC). Videre viste en klinisk farmakologistudie hos 36 personer ingen evidens 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 noen bestemt preklinisk studie for dette.

Juvenile dyrestudier

Ved ikke-tolererte doser hos unge rotter før avvenning ble okulære uklarheter observert. Ved tolererte doser ble det ikke observert okulære uklarheter (se avsnitt ovenfor, 'Sikkerhetsfarmakologi og toksisitet ved gjentatt dosering'). Tatt i betraktning eksponeringsmarginene basert på AUC er konklusjonen at det ikke kan 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 ITP-pasienter i forhold til voksne ITP-pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Eltrombopag Teva 25 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (PH 101) (E460(i))
Mannitol (E421)
Povidon
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (PH 102) (E460(i))
Natriumstivelseglykolat type B
Silika, kolloidal vannfri
Talkum (E553b)
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)
Makrogol (E1521)

Eltrombopag Teva 50 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (PH 101) (E460(i))
Mannitol (E421)
Povidon
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (PH 102) (E460(i))
Natriumstivelseglykolat type B
Silika, kolloidal vannfri
Talkum (E553b)
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol (E1521)
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)

Eltrombopag Teva 75 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (PH 101) (E460(i))
Mannitol (E421)
Povidon
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (PH 102) (E460(i))
Natriumstivelseglykolat type B
Silika, kolloidal vannfri
Talkum (E553b)
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol (E1521)
Rødt jernoksid (E172)
Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Filmdrasjerte tabletter

Aluminiumblistere (OPA/Alu/PVC) med gjennomtrykksfolie av aluminium, i en eske som inneholder 14, 28, 30 eller 84 filmdrasjerte tabletter.

Aluminium-endoseblistere (OPA/Alu/PVC) med gjennomtrykksfolie av aluminium, i en eske som inneholder 14x1, 28x1, 30x1 eller 84x1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 23-15749

50 mg: 23-15750

75 mg: 23-15751

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. januar 2025

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

27.06.2025