

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revolade 25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

Substancje pomocnicze

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie eltrombopagiem powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie hematologii.

Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi, ale utrzymanie ich liczby powyżej poziomu ryzyka krwotocznego ($> 50\,000/\mu\text{l}$).

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

Dorośli

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

Monitorowanie i dostosowanie dawki

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

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

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

Tabela 1 Dostosowanie dawki eltrombopagu

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

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

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

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

Przerwanie stosowania leku

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

U pacjentów z małopłytkowością (liczba płytek $< 50\,000/\mu\text{l}$) z przewlekłą chorobą wątroby, bez współistniejącej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, leczonych eltrombopagiem w dawce 75 mg raz na dobę przez dwa tygodnie w celu przygotowania do przeprowadzenia procedur inwazyjnych stwierdzono zwiększenie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

Produkt Revolade nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępnych jest niewiele danych na temat stosowania eltrombopagu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Ogólnie w badaniach klinicznych nie stwierdzono znamiennych klinicznie różnic pod względem bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat w porównaniu do młodszych pacjentów. Inne dane kliniczne nie wykazały różnic w odpowiedzi na leczenie u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami, jednak nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych osób w starszym wieku.

Pacjenci pochodzenia wschodnioazjatyckiego

U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego (takich jak Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy lub Koreańczycy) (patrz punkt 5.2) należy rozważyć rozpoczynanie leczenia od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę. Należy kontrolować liczbę płytek krwi i postępować zgodnie ze standardowymi kryteriami dostosowywania dawki.

Sposób podawania

Tabletki należy stosować doustnie. Eltrombopag należy przyjmować przynajmniej cztery godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń), suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk) (patrz punkty 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na eltrombopag lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U osób dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej należy potwierdzić przez wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością. Należy rozważyć wykonanie biopsji aspiracyjnej szpiku i trepanobiopsji w czasie choroby i leczenia, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami.

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

Ryzyko hepatotoksyczności

Stosowanie eltrombopagu może wywołać zaburzenia czynności wątroby. W badaniach klinicznych eltrombopagu obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i stężenia bilirubiny w surowicy (patrz punkt 4.8).

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

Przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, co 2 tygodnie w czasie okresu dostosowywania dawki oraz co miesiąc po ustaleniu stałej dawki, należy oznaczać aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny w surowicy. W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby badania należy powtórzyć po 3 do 5 dniach. Jeśli nieprawidłowe wyniki zostaną potwierdzone, należy monitorować wyniki badań czynności wątroby, do czasu kiedy wyniki ulegną normalizacji, stabilizacji lub powrócą do wartości sprzed rozpoczęcia terapii. Stosowanie eltrombopagu należy przerwać, jeśli aktywność AlAT zwiększy się ($\geq 3 \times$ górna granica normy [ULN]) i:

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania eltrombopagu u pacjentów z chorobami wątroby. Należy zastosować mniejszą dawkę początkową eltrombopagu i ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas stosowania eltrombopagu (patrz punkt 4.2).

Powikłania zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną mogą wystąpić powikłania zakrzepowe i (lub) zakrzepowo-zatorowe. Teoretycznie liczba płytek krwi powyżej normy stanowi czynnik ryzyka powikłań zakrzepowych i (lub) zakrzepowo-zatorowych. W badaniach klinicznych nad zastosowaniem eltrombopagu w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej incydenty zakrzepowo-zatorowe stwierdzano w przypadku małej i prawidłowej liczby płytek krwi. Należy zachować ostrożność podczas stosowania eltrombopagu u pacjentów, u których występują znane czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym, ale nie wyłącznie: wrodzone (np. czynnik V Leiden) lub nabyte czynniki ryzyka (np. niedobór ATIII, zespół antyfosfolipidowy), podeszły wiek, długotrwałe unieruchomienie, nowotwory złośliwe, stosowanie środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej, zabiegi chirurgiczne lub urazy, otyłość i palenie tytoniu. Należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi i rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania eltrombopagu, jeśli liczba płytek krwi zwiększy się powyżej określonych wartości (patrz punkt 4.2). Należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka u pacjentów z jakimikolwiek czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych.

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

Nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (skala Child-Pugh ≥ 5), chyba że przewidywane korzyści dla pacjenta przewyższają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej. Jeśli lekarz uzna, że leczenie eltrombopagiem jest właściwe, należy zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Krwawienie po przerwaniu stosowania eltrombopagu

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

Wytwarzanie retikuliny w szpiku kostnym i ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego

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

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

Choroby nowotworowe i progresja chorób nowotworowych

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

Zaśma

W badaniach toksykologicznych eltrombopagu na gryzoniach stwierdzono występowanie zaćmy (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tego faktu jest nieznane. Zaleca się rutynowe badania okulistyczne pacjentów w celu stwierdzenia czy nie występuje zaćma.

Utrata odpowiedzi na eltrombopag

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ eltrombopagu na inne produkty lecznicze

Inhibitory reduktazy HMG CoA

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

Substraty OATP1B1 i BCRP

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

Substraty cytochromu P450

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

Wpływ innych produktów leczniczych na eltrombopag

Kationy wielowartościowe (chelatowanie)

Eltrombopag chelatuje wielowartościowe kationy, takie jak żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk. Podanie pojedynczej dawki 75 mg eltrombopagu ze środkiem zobojętniającym kwas żołądkowy zawierającym wielowartościowe kationy (1524 mg wodorotlenku glinu i 1425 mg węglanu magnezu) zmniejsza $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu w osoczu o 70% (90% CI: 64%, 76%) i C_{max} o 70% (90% CI: 62%, 76%). Środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał i inne produkty zawierające wielowartościowe kationy, takie jak suplementy mineralne, należy podawać przynajmniej cztery godziny przed

podaniem eltrombopagu lub po nim, by uniknąć znacznego zmniejszenia wchłaniania eltrombopagu wywołanego chelatowaniem (patrz punkt 4.2).

Interakcje z pokarmem

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

Lopinawir/rytonawir

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

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Do produktów leczniczych stosowanych w badaniach klinicznych w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w skojarzeniu z eltrombopagiem należały kortykosteroidy, danazol i (lub) azatiopryna, dożylne preparaty immunoglobulin (IVIG) i immunoglobulina anty-D. W przypadku skojarzenia eltrombopagu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej należy monitorować liczbę płytek krwi, aby nie dopuścić do przekroczenia zalecanego zakresu liczby płytek krwi (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Produkt Revolade nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Wymienione poniżej działania niepożądane uznane przez badacza za związane z leczeniem (N = 446) podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według MedDRA oraz z uwzględnieniem częstości ich występowania. Zastosowano następujące kategorie częstości:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

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

częstość nieznana (nie można ustalić na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

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

Niezbyt często rak odbytnicy i esicy

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Zaburzenia psychiczne

Często bezsenność

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

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często bóle głowy

Często parestezje

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

Zaburzenia oka

Często Zaćma, zespół suchego oka

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

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często ból ucha, zawroty głowy

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze, zator, uderzenia gorąca, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zaczerwienienie, krwaki

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Zaburzenia żołądka i jelit

Często nudności, biegunka, zaparcia, ból w nadbrzuszu

Niezbyt często dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcie brzucha, suchość ust, dyspepsja, wymioty, ból brzucha, krwawienie z dziąseł, glosodynia, żylaki odbytu, krwawienie z ust, bolesność uciskowa w jamie brzusznej, odbarwienie stolca, wiatry, zatrucie pokarmowe, częste oddawanie stolca, wymioty krwawe, dyskomfort w jamie ustnej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej*, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności wątroby

Niezbyt często cholestaza, zmiany w wątrobie, zapalenie wątroby

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często wysypka, świąd, łysienie

Niezbyt często podbiegnięcia krwawe, nadmierna potliwość, uogólniony świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, wybroczyny, zimne poty, rumień, melanoza, nocne poty, zaburzenia pigmentacji, odbarwienie skóry, złuszczenie skóry, obrzęk twarzy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle kości

Niezbyt często osłabienie siły mięśniowej, bóle kończyn, uczucie ciężkości

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często zmęczenie, obrzęki obwodowe

Niezbyt często ból w klatce piersiowej, uczucie gorąca, ból, krwotok w miejscu nakłucia naczynia, osłabienie, podenerwowanie, niezdefiniowane zaburzenia, stan zapalny rany, zespół grypopodobny, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, ból w klatce piersiowej nie związany z chorobami serca, gorączka, uczucie obecności ciała obcego

Badania diagnostyczne

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

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często uraz, oparzenie słoneczne

Incydenty zakrzepowo-zatorowe

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

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

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

Małopłytkowość po przerwaniu leczenia

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

Zwiększenie ilości retykuliny w szpiku kostnym

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Badania kliniczne

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność eltrombopagu u dorosłych pacjentów z leczoną wcześniej przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby: RAISE (TRA102537) i TRA100773B oraz w dwóch otwartych badaniach: REPEAT (TRA108057) i

EXTEND (TRA105325). W sumie eltrombopag podawano 277 pacjentom z pierwotną małopłytkowością immunologiczną przez co najmniej 6 miesięcy i 202 pacjentom przez co najmniej rok.

Badania kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby

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

Oprócz tego u pacjentów można było zmniejszać ilość produktów leczniczych stosowanych jednocześnie w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej oraz stosować doraźne leczenie ratunkowe zgodnie z lokalnymi standardami postępowania. Więcej niż połowa pacjentów z obu grup otrzymało uprzednio ≥ 3 kursy terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, a u 36% pacjentów wykonano uprzednio splenektomię.

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

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

Tabela 2: Drugorzędowe wyniki skuteczności z badania RAISE

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

Liczba pacjentów, u których próbowano zmniejszyć/przerwać terapię otrzymywaną w momencie rozpoczęcia badania, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
Wartość P ^a	0,016	

a Model regresji logistycznej skorygowany dla zmiennych stratyfikacji randomizacji

b U 21 z 63 (33%) pacjentów leczonych eltrombopagiem, otrzymujących w momencie rozpoczęcia badania inne leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, odstawiono wszystkie leki stosowane przed badaniem

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

Badanie TRA100773B: Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których uzyskano odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako zwiększenie liczby płytek krwi od wartości początkowej $< 30\ 000/\mu\text{l}$ do wartości $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ w dniu 43.; pacjentów, których wycofano z badania z powodu osiągnięcia liczby płytek krwi $> 200\ 000/\mu\text{l}$ uznano za odpowiadających na leczenie; pacjentów, których wycofano z badania z jakiegokolwiek innego powodu uznano za nieodpowiadających na leczenie, niezależnie od liczby płytek krwi. W sumie 114 pacjentów z wcześniej leczoną przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną randomizowano w stosunku 2:1 do grup eltrombopagu (n=76) i placebo (n=38).

Tabela 3: Wyniki skuteczności z badania TRA100773B

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

a Model regresji logistycznej skorygowany dla zmiennych stratyfikacji randomizacji

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka

W populacyjnej analizie farmakokinetyki zebrano dane dotyczące rozkładu stężenia eltrombopagu w osoczu w czasie, uzyskane od 88 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w ramach badań TRA100773A i TRA100773B i uzyskane od 111 zdrowych osób dorosłych. Szacunkowe wartości $AUC_{(0-\tau)}$ i C_{max} eltrombopagu w osoczu u pacjentów pierwotną małopłytkowością immunologiczną przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4: Średnia geometryczna (przedział ufności 95%) parametrów farmakokinetycznych eltrombopagu w osoczu w stanie stacjonarnym u dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

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

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

Wchłanianie i dostępność biologiczna

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Eltrombopag jest głównie metabolizowany na drodze rozszczepienia, utlenienia i sprzężenia z kwasem glukuronowym, glutationem lub cysteiną. W badaniu radioizotopowym u ludzi eltrombopag stanowił około 64% $AUC_{0-\infty}$ radioizotopu węgla w osoczu. Wykryto również mniej istotne metabolity wynikające z glukuronidacji i utleniania. Badania *in vitro* sugerują, że CYP1A2 i CYP2C8 odpowiedzialne są za metabolizm oksydacyjny eltrombopagu. Transferaza urydynowo-

difosfoglukuronianowa UGT1A1 i UGT1A3 odpowiedzialna jest za glukuronidację, podczas gdy bakterie obecne w dolnym odcinku przewodu pokarmowego odpowiedzialne są prawdopodobnie za drogę metaboliczną prowadzącą przez rozszczepienie cząsteczki.

Wydalenie

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

Interakcje farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę eltrombopagu badano po podaniu eltrombopagu dorosłym pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. Po podaniu pojedynczej dawki 50 mg wartość $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu była o 41% większa u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i o 80–93% większa u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Zaobserwowano dużą zmienność i znaczące nakładanie się wartości parametrów ekspozycji na eltrombopag pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności wątroby i zdrowymi ochotnikami. Stężenie niezwiązanego (aktywnego) eltrombopagu dla tego produktu leczniczego w dużym stopniu wiążącego się z białkami nie zostało zmierzone. Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę eltrombopagu po podaniu wielokrotnym oceniono na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej przeprowadzonej u 28 zdrowych dorosłych i 79 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby (37 z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, 40 z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i 2 z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby). Na podstawie estymacji z populacyjnej analizy farmakokinetycznej, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby osoczowe wartości $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu były większe w porównaniu do zdrowych ochotników i wartości $AUC_{(0-\tau)}$ zwiększały się wraz ze wzrostem punktacji w skali Child-Pugh. W porównaniu do zdrowych ochotników, u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby osoczowe wartości $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu były o około 87% do 110% większe, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby osoczowe wartości $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu były o około 141% do 240% większe. Dlatego nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z zaburzeniami czynności wątroby (w skali Child-Pugh ≥ 5), chyba że oczekiwane korzyści przeważają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Rasa

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

Płeć

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Zaćmę związaną z leczeniem wykryto u gryzoni. Jej wystąpienie było zależne od dawki i czasu. W przypadku ekspozycji ≥ 6 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych (w oparciu o AUC) zaćmę obserwowano u myszy po 6 tygodniach, a u szczurów po 28 tygodniach dawkowania. W przypadku ekspozycji ≥ 4 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych (w oparciu o AUC) zaćmę obserwowano u myszy po 13 tygodniach, a u szczurów po 39 tygodniach dawkowania.

Zaśmy nie obserwowano u psów po 52 tygodniach dawkowania (2 x większa ekspozycja niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC). Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane (patrz punkt 4.4).

W badaniach trwających do 14 dni, przeprowadzonych na myszach i szczurach, w którym ekspozycja była zazwyczaj związana z zachorowalnością i śmiertelnością, obserwowano toksyczne uszkodzenie cewek nerkowych. Toksyczne uszkodzenie cewek nerkowych obserwowano również w 2-letnim badaniu rakotwórczości, w którym podawano myszom doustnie dawki 25, 75 i 150 mg/kg mc./dobę. Działanie to było mniej nasilone podczas stosowania mniejszych dawek i charakteryzowało się występowaniem różnorodnych zmian regeneracyjnych. Ekspozycja podczas stosowania najmniejszej dawki była 1,2 x większa niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych (w oparciu o AUC). Działania na nerki nie obserwowano u szczurów po 28 tygodniach ani u psów po 52 tygodniach w przypadku ekspozycji odpowiednio 4 x i 2 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych (w oparciu o AUC). Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane.

Podczas stosowania u myszy, szczurów i psów dawek związanych z zachorowalnością i śmiertelnością lub dawek, które były źle tolerowane obserwowano degenerację i (lub) martwicę hepatocytów, której często towarzyszyło zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy. Działania na wątrobę nie obserwowano podczas przewlekłego stosowania u szczurów (28 tygodni) ani u psów (52 tygodnie) w przypadku ekspozycji odpowiednio 4 x i 2 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych (w oparciu o AUC).

W krótkotrwałych badaniach na szczurach i psach podczas stosowania źle tolerowanych dawek (> 10 x maksymalna ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC) obserwowano zmniejszenie liczby retikulocytów oraz regeneracyjną hiperplazję erytroidalną szpiku kostnego (tylko u szczurów). Nie zanotowano wpływu na masę erytrocytów ani liczbę retikulocytów podczas podawania przez 28 tygodni szczurom, 52 tygodnie psom i 2 lata myszom lub szczurom maksymalnych tolerowanych dawek, które były 2 do 4 razy większe od maksymalnej ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych (w oparciu o AUC).

W trwającym 28 tygodni badaniu toksyczności u szczurów, którym podawano nietolerowaną dawkę 60 mg/kg mc./dobę (6 x maksymalna ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC) obserwowano hiperostozę śródkostną. W przypadku ekspozycji 4-krotnie większej od maksymalnej ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych (w oparciu o AUC), trwającej przez cały okres życia zwierzęcia (2 lata) u myszy i szczurów nie obserwowano zmian w kościach.

Nie stwierdzono działania rakotwórczego eltrombopagu u myszy, przy dawkach dochodzących do 75 mg/kg mc./dobę ani u szczurów przy dawkach do 40 mg/kg mc./dobę (ekspozycja do 4 razy większa od ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC). Nie stwierdzono działania mutagennego ani klastogennego eltrombopagu w bakteryjnym teście mutacji ani w dwóch testach *in vivo* u szczurów (test mikrojądrowy i test niezaplanowanej syntezy DNA, 10-krotna ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o C_{max}). Wynik testu *in vitro* na komórkach chłoniaka myszy dla eltrombopagu był śladowo dodatni (< 3-krotne zwiększenie częstości mutacji). Powyższe wyniki badań *in vitro* i *in vivo* sugerują, że eltrombopag nie stanowi zagrożenia genotoksycznego dla człowieka.

Eltrombopag nie wpływał na płodność samic, wczesny rozwój embrionalny ani rozwój embrionalno-płodowy u szczurów w dawkach do 20 mg/kg mc./dobę (2 razy ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC). Nie wykazano również wpływu na rozwój embrionalno-płodowy u królików w dawkach do 150 mg/kg mc./dobę, w największej testowanej dawce (0,5 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC). Jednakże podczas stosowania eltrombopagu u szczurów w dawce toksycznej dla matki 60 mg/kg mc./dobę (6 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC), stwierdzono działanie letalne na embriony (zwiększona liczba poronień przed- i poimplantacyjnych), zmniejszoną masą ciała płodów i zmniejszoną masą macicy w ciąży w badaniu płodności samic oraz niewielką częstość występowania żeber szyjnych i zmniejszoną masą ciała płodu w badaniu rozwoju embionalno-płodowego. Eltrombopag nie wpływał na płodność u

samców szczura w dawce do 40 mg/kg mc./dobę, która była największą przebadaną dawką (3 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC). W badaniu dotyczącym przed- i pourodzeniowego rozwoju u szczurów nie wykazano działań niepożądanych na ciążę, poród i laktację u samic szczurów F₀ podczas stosowania dawek nietoksycznych dla matek (10 i 20 mg/kg mc./dobę) oraz nie wykazano wpływu na wzrost, rozwój, funkcję neurobehawioralną i reprodukcyjną potomstwa (F₁). Eltrombopag wykrywany był w osoczu wszystkich młodych szczurów F₁, przez cały 22-godzinny okres pobierania próbek po podaniu produktu leczniczego samicom F₀, co wskazuje, że ekspozycja młodych na eltrombopag nastąpiła za pośrednictwem mleka matki.

Badania *in vitro* dotyczące eltrombopagu wskazują na potencjalne ryzyko fototoksyczności; jednak u szczurów nie stwierdzono fototoksyczności skórnej (10-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC) ani fototoksyczności ocznej ($\geq$ 5-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC). Ponadto w klinicznym badaniu farmakologicznym obejmującym 36 osób nie wykazano zwiększonej wrażliwości na światło podczas stosowania eltrombopagu w dawce 75 mg. Oceniano to za pomocą opóźnionego wskaźnika fototoksycznego. Jednakże, ponieważ nie jest możliwe przeprowadzenie specyficznego badania przedklinicznego, nie można wykluczyć ryzyka reakcji fotoalergiczej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Magnezu stearynian

Mannitol (E421)

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon (K30)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Makrogol 400

Polisorbat 80

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Irlandia

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

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

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revolade 50 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

Substancje pomocnicze

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.3 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie eltrombopagiem powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie hematologii.

Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi, ale utrzymanie ich liczby powyżej poziomu ryzyka krwotocznego ($> 50\,000/\mu\text{l}$).

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

Dorośli

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

Monitorowanie i dostosowanie dawki

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

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

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

Tabela 1 Dostosowanie dawki eltrombopagu

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

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

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

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

Przerwanie stosowania leku

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

U pacjentów z małopłytkowością (liczba płytek $< 50\,000/\mu\text{l}$) z przewlekłą chorobą wątroby, bez współistniejącej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, leczonych eltrombopagiem w dawce 75 mg raz na dobę przez dwa tygodnie w celu przygotowania do przeprowadzenia procedur inwazyjnych stwierdzono zwiększenie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

Produkt Revolade nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępnych jest niewiele danych na temat stosowania eltrombopagu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Ogólnie w badaniach klinicznych nie stwierdzono znamiennych klinicznie różnic pod względem bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat w porównaniu do młodszych pacjentów. Inne dane kliniczne nie wykazały różnic w odpowiedzi na leczenie u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami, jednak nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych osób w starszym wieku.

Pacjenci pochodzenia wschodnioazjatyckiego

U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego (takich jak Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy lub Koreańczycy) (patrz punkt 5.2) należy rozważyć rozpoczynanie leczenia od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę. Należy kontrolować liczbę płytek krwi i postępować zgodnie ze standardowymi kryteriami dostosowywania dawki.

Sposób podawania

Tabletki należy stosować doustnie. Eltrombopag należy przyjmować przynajmniej cztery godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń), suplementy mineralne zawierające kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk) (patrz punkty 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na eltrombopag lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U osób dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej należy potwierdzić przez wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością. Należy rozważyć wykonanie biopsji aspiracyjnej szpiku i trepanobiopsji w czasie choroby i leczenia, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami.

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

Ryzyko hepatotoksyczności

Stosowanie eltrombopagu może wywołać zaburzenia czynności wątroby. W badaniach klinicznych eltrombopagu obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i stężenia bilirubiny w surowicy (patrz punkt 4.8).

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

Przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, co 2 tygodnie w czasie okresu dostosowywania dawki oraz co miesiąc po ustaleniu stałej dawki, należy oznaczać aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny w surowicy. W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby badania należy powtórzyć po 3 do 5 dniach. Jeśli nieprawidłowe wyniki zostaną potwierdzone, należy monitorować wyniki badań czynności wątroby, do czasu kiedy wyniki ulegną normalizacji, stabilizacji lub powrócą do wartości sprzed rozpoczęcia terapii. Stosowanie eltrombopagu należy przerwać, jeśli aktywność AlAT zwiększy się ($\geq 3 \times$ górna granica normy [ULN]) i:

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania eltrombopagu u pacjentów z chorobami wątroby. Należy zastosować mniejszą dawkę początkową eltrombopagu i ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas stosowania eltrombopagu (patrz punkt 4.2).

Powikłania zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną mogą wystąpić powikłania zakrzepowe i (lub) zakrzepowo-zatorowe. Teoretycznie liczba płytek krwi powyżej normy stanowi czynnik ryzyka powikłań zakrzepowych i (lub) zakrzepowo-zatorowych. W badaniach klinicznych nad zastosowaniem eltrombopagu w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej incydenty zakrzepowo-zatorowe stwierdzano w przypadku małej i prawidłowej liczby płytek krwi. Należy zachować ostrożność podczas stosowania eltrombopagu u pacjentów, u których występują znane czynniki ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym, ale nie wyłącznie: wrodzone (np. czynnik V Leiden) lub nabyte czynniki ryzyka (np. niedobór ATIII, zespół antyfosfolipidowy), podeszły wiek, długotrwałe unieruchomienie, nowotwory złośliwe, stosowanie środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej, zabiegi chirurgiczne lub urazy, otyłość i palenie tytoniu. Należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi i rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania eltrombopagu, jeśli liczba płytek krwi zwiększy się powyżej określonych wartości (patrz punkt 4.2). Należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka u pacjentów z jakimikolwiek czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych.

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

Nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (skala Child-Pugh ≥ 5), chyba że przewidywane korzyści dla pacjenta przewyższają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej. Jeśli lekarz uzna, że leczenie eltrombopagiem jest właściwe, należy zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Krwawienie po przerwaniu stosowania eltrombopagu

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

Wytwarzanie retikuliny w szpiku kostnym i ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego

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

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

Choroby nowotworowe i progresja chorób nowotworowych

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

Zaśma

W badaniach toksykologicznych eltrombopagu na gryzoniach stwierdzono występowanie zaćmy (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tego faktu jest nieznane. Zaleca się rutynowe badania okulistyczne pacjentów w celu stwierdzenia czy nie występuje zaćma.

Utrata odpowiedzi na eltrombopag

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ eltrombopagu na inne produkty lecznicze

Inhibitory reduktazy HMG CoA

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

Substraty OATP1B1 i BCRP

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

Substraty cytochromu P450

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

Wpływ innych produktów leczniczych na eltrombopag

Kationy wielowartościowe (chelatowanie)

Eltrombopag chelatuje wielowartościowe kationy, takie jak żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk. Podanie pojedynczej dawki 75 mg eltrombopagu ze środkiem zobojętniającym kwas żołądkowy zawierającym wielowartościowe kationy (1524 mg wodorotlenku glinu i 1425 mg węglanu magnezu) zmniejsza $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu w osoczu o 70% (90% CI: 64%, 76%) i C_{max} o 70% (90% CI: 62%, 76%). Środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał i inne produkty zawierające wielowartościowe kationy, takie jak suplementy mineralne, należy podawać przynajmniej cztery godziny przed

podaniem eltrombopagu lub po nim, by uniknąć znacznego zmniejszenia wchłaniania eltrombopagu wywołanego chelatowaniem (patrz punkt 4.2).

Interakcje z pokarmem

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

Lopinawir/rytonawir

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

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Do produktów leczniczych stosowanych w badaniach klinicznych w terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w skojarzeniu z eltrombopagiem należały kortykosteroidy, danazol i (lub) azatiopryna, dożylnie preparaty immunoglobulin (IVIG) i immunoglobulina anty-D. W przypadku skojarzenia eltrombopagu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej należy monitorować liczbę płytek krwi, aby nie dopuścić do przekroczenia zalecanego zakresu liczby płytek krwi (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Produkt Revolade nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.9 Działania niepożądane

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

Wymienione poniżej działania niepożądane uznane przez badacza za związane z leczeniem (N = 446) podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według MedDRA oraz z uwzględnieniem częstości ich występowania. Zastosowano następujące kategorie częstości:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

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

częstość nieznana (nie można ustalić na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

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

Niezbyt często rak odbytnicy i esicy

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Zaburzenia psychiczne

Często bezsenność

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

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często bóle głowy

Często parestezje

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

Zaburzenia oka

Często Zaćma, zespół suchego oka

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

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często ból ucha, zawroty głowy

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze, zator, uderzenia gorąca, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zaczerwienienie, krwaki

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Zaburzenia żołądka i jelit

Często nudności, biegunka, zaparcia, ból w nadbrzuszu

Niezbyt często dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcie brzucha, suchość ust, dyspepsja, wymioty, ból brzucha, krwawienie z dziąseł, glosodynia, żylaki odbytu, krwawienie z ust, bolesność uciskowa w jamie brzusznej, odbarwienie stolca, wiatry, zatrucie pokarmowe, częste oddawanie stolca, wymioty krwawe, dyskomfort w jamie ustnej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej*, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności wątroby

Niezbyt często cholestaza, zmiany w wątrobie, zapalenie wątroby

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często wysypka, świąd, łysienie

Niezbyt często podbiegnięcia krwawe, nadmierna potliwość, uogólniony świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, wybroczyny, zimne poty, rumień, melanoza, nocne poty, zaburzenia pigmentacji, odbarwienie skóry, złuszczenie skóry, obrzęk twarzy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle kości

Niezbyt często osłabienie siły mięśniowej, bóle kończyn, uczucie ciężkości

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często zmęczenie, obrzęki obwodowe

Niezbyt często ból w klatce piersiowej, uczucie gorąca, ból, krwotok w miejscu nakłucia naczynia, osłabienie, podenerwowanie, niezdefiniowane zaburzenia, stan zapalny rany, zespół grypopodobny, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, ból w klatce piersiowej nie związany z chorobami serca, gorączka, uczucie obecności ciała obcego

Badania diagnostyczne

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

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często uraz, oparzenie słoneczne

Incydenty zakrzepowo-zatorowe

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

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

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

Małopłytkowość po przerwaniu leczenia

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

Zwiększenie ilości retykuliny w szpiku kostnym

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Badania kliniczne

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność eltrombopagu u dorosłych pacjentów z leczoną wcześniej przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby:

RAISE (TRA102537) i TRA100773B oraz w dwóch otwartych badaniach: REPEAT (TRA108057) i EXTEND (TRA105325). W sumie eltrombopag podawano 277 pacjentom z pierwotną małopłytkowością immunologiczną przez co najmniej 6 miesięcy i 202 pacjentom przez co najmniej rok.

Badania kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby

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

Oprócz tego u pacjentów można było zmniejszać ilość produktów leczniczych stosowanych jednocześnie w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej oraz stosować doraźne leczenie ratunkowe zgodnie z lokalnymi standardami postępowania. Więcej niż połowa pacjentów z obu grup otrzymało uprzednio ≥ 3 kursy terapii pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, a u 36% pacjentów wykonano uprzednio splenektomię.

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

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

Tabela 2: Drugorzędowe wyniki skuteczności z badania RAISE

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

Liczba pacjentów, u których próbowano zmniejszyć/przerwać terapię otrzymywaną w momencie rozpoczęcia badania, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
Wartość P ^a	0,016	

a Model regresji logistycznej skorygowany dla zmiennych stratyfikacji randomizacji

b U 21 z 63 (33%) pacjentów leczonych eltrombopagiem, otrzymujących w momencie rozpoczęcia badania inne leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, odstawiono wszystkie leki stosowane przed badaniem

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

Badanie TRA100773B: Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których uzyskano odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako zwiększenie liczby płytek krwi od wartości początkowej $< 30\,000/\mu\text{l}$ do wartości $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ w dniu 43.; pacjentów, których wycofano z badania z powodu osiągnięcia liczby płytek krwi $> 200\,000/\mu\text{l}$ uznano za odpowiadających na leczenie; pacjentów, których wycofano z badania z jakiegokolwiek innego powodu uznano za nieodpowiadających na leczenie, niezależnie od liczby płytek krwi. W sumie 114 pacjentów z wcześniej leczoną przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną randomizowano w stosunku 2:1 do grup eltrombopagu (n=76) i placebo (n=38).

Tabela 3: Wyniki skuteczności z badania TRA100773B

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

a Model regresji logistycznej skorygowany dla zmiennych stratyfikacji randomizacji

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka

W populacyjnej analizie farmakokinetyki zebrano dane dotyczące rozkładu stężenia eltrombopagu w osoczu w czasie, uzyskane od 88 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w ramach badań TRA100773A i TRA100773B i uzyskane od 111 zdrowych osób dorosłych. Szacunkowe wartości $AUC_{(0-\tau)}$ i C_{max} eltrombopagu w osoczu u pacjentów pierwotną małopłytkowością immunologiczną przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4: Średnia geometryczna (przedział ufności 95%) parametrów farmakokinetycznych eltrombopagu w osoczu w stanie stacjonarnym u dorosłych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

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

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

Wchłanianie i dostępność biologiczna

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Eltrombopag jest głównie metabolizowany na drodze rozszczepienia, utlenienia i sprzężenia z kwasem glukuronowym, glutationem lub cysteiną. W badaniu radioizotopowym u ludzi eltrombopag stanowił około 64% $AUC_{0-\infty}$ radioizotopu węgla w osoczu. Wykryto również mniej istotne metabolity wynikające z glukuronidacji i utleniania. Badania *in vitro* sugerują, że CYP1A2 i CYP2C8 odpowiedzialne są za metabolizm oksydacyjny eltrombopagu. Transferaza urydynowo-

difosfoglukuronianowa UGT1A1 i UGT1A3 odpowiedzialna jest za glukuronidację, podczas gdy bakterie obecne w dolnym odcinku przewodu pokarmowego odpowiedzialne są prawdopodobnie za drogę metaboliczną prowadzącą przez rozszczepienie cząsteczki.

Wydalanie

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

Interakcje farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę eltrombopagu badano po podaniu eltrombopagu dorosłym pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. Po podaniu pojedynczej dawki 50 mg wartość $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu była o 41% większa u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i o 80–93% większa u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Zaobserwowano dużą zmienność i znaczące nakładanie się wartości parametrów ekspozycji na eltrombopag pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności wątroby i zdrowymi ochotnikami. Stężenie niezwiązanego (aktywnego) eltrombopagu dla tego produktu leczniczego w dużym stopniu wiążącego się z białkami nie zostało zmierzone. Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę eltrombopagu po podaniu wielokrotnym oceniono na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej przeprowadzonej u 28 zdrowych dorosłych i 79 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby (37 z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, 40 z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i 2 z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby). Na podstawie estymacji z populacyjnej analizy farmakokinetycznej, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby osoczowe wartości $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu były większe w porównaniu do zdrowych ochotników i wartości $AUC_{(0-\tau)}$ zwiększały się wraz ze wzrostem punktacji w skali Child-Pugh. W porównaniu do zdrowych ochotników, u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby osoczowe wartości $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu były o około 87% do 110% większe, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby osoczowe wartości $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu były o około 141% do 240% większe. Dlatego nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z zaburzeniami czynności wątroby (w skali Child-Pugh ≥ 5), chyba że oczekiwane korzyści przeważają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Rasa

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

Płeć

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Zaćmę związaną z leczeniem wykryto u gryzoni. Jej wystąpienie było zależne od dawki i czasu. W przypadku ekspozycji ≥ 6 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych (w oparciu o AUC) zaćmę obserwowano u myszy po 6 tygodniach, a u szczurów po 28 tygodniach dawkowania. W przypadku ekspozycji ≥ 4 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych (w oparciu o AUC) zaćmę obserwowano u myszy po 13 tygodniach, a u szczurów po 39 tygodniach dawkowania.

Zaśmy nie obserwowano u psów po 52 tygodniach dawkowania (2 x większa ekspozycja niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC). Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane (patrz punkt 4.4).

W badaniach trwających do 14 dni, przeprowadzonych na myszach i szczurach, w którym ekspozycja była zazwyczaj związana z zachorowalnością i śmiertelnością, obserwowano toksyczne uszkodzenie cewek nerkowych. Toksyczne uszkodzenie cewek nerkowych obserwowano również w 2-letnim badaniu rakotwórczości, w którym podawano myszom doustnie dawki 25, 75 i 150 mg/kg mc./dobę. Działanie to było mniej nasilone podczas stosowania mniejszych dawek i charakteryzowało się występowaniem różnorodnych zmian regeneracyjnych. Ekspozycja podczas stosowania najmniejszej dawki była 1,2 x większa niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych (w oparciu o AUC). Działania na nerki nie obserwowano u szczurów po 28 tygodniach ani u psów po 52 tygodniach w przypadku ekspozycji odpowiednio 4 x i 2 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych (w oparciu o AUC). Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane.

Podczas stosowania u myszy, szczurów i psów dawek związanych z zachorowalnością i śmiertelnością lub dawek, które były źle tolerowane obserwowano degenerację i(lub) martwicę hepatocytów, której często towarzyszyło zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy. Działania na wątrobę nie obserwowano podczas przewlekłego stosowania u szczurów (28 tygodni) ani u psów (52 tygodnie) w przypadku ekspozycji odpowiednio 4 x i 2 x większej niż ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych (w oparciu o AUC).

W krótkotrwałych badaniach na szczurach i psach podczas stosowania źle tolerowanych dawek (> 10 x maksymalna ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC) obserwowano zmniejszenie liczby retikulocytów oraz regeneracyjną hiperplazję erytroidalną szpiku kostnego (tylko u szczurów). Nie zanotowano wpływu na masę erytrocytów ani liczbę retikulocytów podczas podawania przez 28 tygodni szczurom, 52 tygodnie psom i 2 lata myszom lub szczurom maksymalnych tolerowanych dawek, które były 2 do 4 razy większe od maksymalnej ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych (w oparciu o AUC).

W trwającym 28 tygodni badaniu toksyczności u szczurów, którym podawano nietolerowaną dawkę 60 mg/kg mc./dobę (6 x maksymalna ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC) obserwowano hiperostozę śródkostną. W przypadku ekspozycji 4-krotnie większej od maksymalnej ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych (w oparciu o AUC), trwającej przez cały okres życia zwierzęcia (2 lata) u myszy i szczurów nie obserwowano zmian w kościach.

Nie stwierdzono działania rakotwórczego eltrombopagu u myszy, przy dawkach dochodzących do 75 mg/kg mc./dobę ani u szczurów przy dawkach do 40 mg/kg mc./dobę (ekspozycja do 4 razy większa od ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC). Nie stwierdzono działania mutagennego ani klastogennego eltrombopagu w bakteryjnym teście mutacji ani w dwóch testach *in vivo* u szczurów (test mikrojądrowy i test niezaplanowanej syntezy DNA, 10-krotna ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o C_{max}). Wynik testu *in vitro* na komórkach chłoniaka myszy dla eltrombopagu był śladowo dodatni (< 3-krotne zwiększenie częstości mutacji). Powyższe wyniki badań *in vitro* i *in vivo* sugerują, że eltrombopag nie stanowi zagrożenia genotoksycznego dla człowieka.

Eltrombopag nie wpływał na płodność samic, wczesny rozwój embrionalny ani rozwój embrionalno-płodowy u szczurów w dawkach do 20 mg/kg mc./dobę (2 razy ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC). Nie wykazano również wpływu na rozwój embrionalno-płodowy u królików w dawkach do 150 mg/kg mc./dobę, w największej testowanej dawce (0,5 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC). Jednakże podczas stosowania eltrombopagu u szczurów w dawce toksycznej dla matki 60 mg/kg mc./dobę (6 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC), stwierdzono działanie letalne na embriony (zwiększona liczba poronień przed- i poimplantacyjnych), zmniejszoną masą ciała płodów i zmniejszoną masą macicy w ciąży w badaniu płodności samic oraz niewielką częstość występowania żeber szyjnych i zmniejszoną masą ciała płodu w badaniu rozwoju embionalno-płodowego. Eltrombopag nie wpływał na płodność u

samców szczura w dawce do 40 mg/kg mc./dobę, która była największą przebadaną dawką (3 x ekspozycja u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC). W badaniu dotyczącym przed- i pourodzeniowego rozwoju u szczurów nie wykazano działań niepożądanych na ciążę, poród i laktację u samic szczurów F₀ podczas stosowania dawek nietoksycznych dla matek (10 i 20 mg/kg mc./dobę) oraz nie wykazano wpływu na wzrost, rozwój, funkcję neurobehawioralną i reprodukcyjną potomstwa (F₁). Eltrombopag wykrywany był w osoczu wszystkich młodych szczurów F₁, przez cały 22-godzinny okres pobierania próbek po podaniu produktu leczniczego samicom F₀, co wskazuje, że ekspozycja młodych na eltrombopag nastąpiła za pośrednictwem mleka matki.

Badania *in vitro* dotyczące eltrombopagu wskazują na potencjalne ryzyko fototoksyczności; jednak u szczurów nie stwierdzono fototoksyczności skórnej (10-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC) ani fototoksyczności ocznej ($\geq$ 5-krotność ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych, w oparciu o AUC). Ponadto w klinicznym badaniu farmakologicznym obejmującym 36 osób nie wykazano zwiększonej wrażliwości na światło podczas stosowania eltrombopagu w dawce 75 mg. Oceniano to za pomocą opóźnionego wskaźnika fototoksycznego. Jednakże, ponieważ nie jest możliwe przeprowadzenie specyficznego badania przedklinicznego, nie można wykluczyć ryzyka reakcji fotoalergiczej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Magnezu stearynian

Mannitol (E421)

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon (K30)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Irlandia

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

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

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

lub

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

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DYSTRYBUCJI I STOSOWANIA NAŁOŻONE NA PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

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

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

Główne informacje, które powinny być zawarte w materiałach edukacyjnych

Hepatotoksyczność

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

- Należy zachować ostrożność podczas stosowania eltrombopagu u pacjentów z chorobami wątroby. Należy zastosować mniejszą dawkę początkową eltrombopagu i ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas stosowania eltrombopagu.

Incydenty zakrzepowo-zatorowe

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

Dawkowanie

- Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie stosowania produktu Revolade (tj. indywidualnym dostosowaniu dawki, interakcjach z pożywieniem, zaleceniach dotyczących dawkowania w szczególnych populacjach pacjentów [tj. u pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego]).
- Lekarze przepisujący produkt leczniczy muszą mieć świadomość zatwierdzonego wskazania oraz zagrożeń występujących w przypadku stosowania produktu w grupach pacjentów, które nie są objęte zatwierdzonym wskazaniem (tj. stosowanie produktu nie jest zalecane u dzieci, u kobiet w ciąży i karmiących piersią oraz w innych stanach nie ujętych we wskazaniach).

Interakcje z pożywieniem

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

Nawrót małopłytkowości

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

Zwiększenie ilości włókien retikuliny w szpiku kostnym

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

Nowotwory układu hematopoetycznego

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

Możliwe zastosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami

- Nie określono stosunku korzyści do ryzyka odnośnie stosowania produktu Revolade u pacjentów z małopłytkowością związaną z innymi chorobami niż pierwotna małopłytkowość immunologiczna.
- Nie określono stosunku korzyści do ryzyka odnośnie stosowania produktu Revolade u dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 10 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).>

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie EMEA.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO tabletki 25 mg – 14, 28, 84 (3 OPAKOWANIA po 28) sztuk****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Revolade 25 mg tabletki powlekane
eltrombopag

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Irlandia

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

EU/1/10/612/001 (14 tabletek powlekanych)
EU/1/10/612/002 (28 tabletek powlekanych)
EU/1/10/612/003 Opakowanie zbiorcze zawierające 84 tabletki powlekane (3 opakowania po 28)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

revolade 25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO tabletki 50 mg – 14, 28, 84 (3 OPAKOWANIA po 28) sztuk****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Revolade 50 mg tabletki powlekane
eltrombopag

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Irlandia

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

EU/1/10/612/004 (14 tabletek powlekanych)
EU/1/10/612/005 (28 tabletek powlekanych)
EU/1/10/612/006 Opakowanie zbiorcze zawierające 84 tabletki powlekane (3 opakowania po 28)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

revolade 50 mg

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revolade 25 mg tabletki powlekane
eltrombopag

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 3 opakowania, każde po 28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Irlandia

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

EU/1/10/612/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

revolade 25 mg

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revolade 50 mg tabletki powlekane
eltrombopag

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Składnik opakowania zbiorczego zawierającego 3 opakowania, każde po 28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Irlandia

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

EU/1/10/612/006

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

revolade 50 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revolade 25 mg tabletki powlekane
eltrombopag

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revolade 50 mg tabletki powlekane
eltrombopag

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Revolade 25 mg tabletki powlekane Revolade 50 mg tabletki powlekane

eltrombopag

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Revolade i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Revolade
3. Jak stosować lek Revolade
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Revolade
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK REVOLADE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Revolade należy do grupy leków zwanych *agonistami receptora trombopoetyny*. Lek stosowany jest w celu zwiększenia liczby płytek we krwi pacjenta. Płytki krwi są to składniki krwi, które pozwalają zmniejszyć ryzyko krwawienia lub jemu zapobiec.

Lek Revolade stosowany jest w leczeniu zaburzenia krzepliwości krwi zwanego *pierwotną małopłytkowością immunologiczną* u dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i starszych), którym usunięto śledzionę i którzy byli uprzednio leczeni kortkosteroidami lub immunoglobulinami, i u których te leki nie zadziałały. *Pierwotna małopłytkowość immunologiczna* jest spowodowana małą liczbą płytek krwi (*małopłytkowość*). U pacjentów chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną istnieje zwiększone ryzyko krwawienia a także mogą występować takie objawy jak *wybroczyny* (płaskie, okrągłe, czerwone plamki wielkości łebka od szpilki pod skórą), siniaki, krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł oraz trudności z zahamowaniem krwawienia w przypadku skaleczenia lub zranienia.

Lek Revolade może być również stosowany u uprzednio leczonych dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i starszych) z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną, u których nie jest możliwe usunięcie śledziony.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU REVOLADE

Kiedy nie stosować leku Revolade

- **jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (*nadwrażliwość*) na eltrombopag lub którykolwiek z pozostałych składników leku Revolade (wymienionych w punkcie 6 „Co zawiera Revolade”).**
- ➔ **Należy skonsultować się z lekarzem**, jeśli pacjent uważa, że występuje u niego opisany powyżej stan.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Revolade

Przed zastosowaniem leku Revolade należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występują **choroby wątroby**. W takim przypadku pacjent nie powinien otrzymywać leku Revolade, chyba że lekarz stwierdzi, iż spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem zakrzepów krwi
 - jeśli u pacjenta istnieje **ryzyko zakrzepów w żyłach lub tętnicach**, lub jeśli w rodzinie występowały przypadki zakrzepów. Ryzyko zakrzepów może być zwiększone w następujących przypadkach: jeśli pacjent jest w podeszłym wieku, jeśli pacjent był unieruchomiony przez dłuższy czas, jeśli pacjent ma nowotwór złośliwy, jeśli pacjentka stosuje tabletki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą, jeśli pacjent w ostatnim czasie był poddany zabiegowi chirurgicznemu lub przeszedł uraz (uszkodzenie ciała), jeśli pacjent ma nadwagę, jeśli pacjent pali tytoń.
 - o Należy poinformować lekarza przed rozpoczęciem leczenia, jeśli którykolwiek z powyższych stanów występuje u pacjenta.
 - jeśli u pacjenta wystąpiła **zaćma** (zmętnienie soczewki oka)
- ➔ **Należy poinformować lekarza**, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji odnosi się do pacjenta.

Badanie okulistyczne - zaćma

Lekarz prowadzący może zalecić kontrolę w celu wykrycia zaćmy podczas rutynowego badania okulistycznego.

Konieczne będzie wykonywanie regularnych badań krwi.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Revolade lekarz przeprowadzi badania krwi w celu oceny komórek krwi, w tym płytek krwi. Podczas stosowania leku badania te będą powtarzane co pewien czas.

Lek Revolade może spowodować zwiększenie ilości pewnych substancji, wskazujących na uszkodzenie wątroby. Przed rozpoczęciem stosowania leku Revolade i co pewien czas w trakcie leczenia będą przeprowadzane u pacjenta badania krwi oceniające czynność wątroby. Może być konieczne przerwanie stosowania leku Revolade, jeśli ilość tych substancji zwiększy się do zbyt dużych wartości, lub jeśli wystąpią objawy uszkodzenia wątroby stwierdzone w badaniu lekarskim.

- ➔ **Należy natychmiast poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z wymienionych poniżej objawy choroby wątroby:
- żółte zabarwienie skóry lub białek oczu (żółtaczka)
 - ciemne zabarwienie moczu.

Jeśli pacjent przerwie stosowanie leku Revolade, istnieje prawdopodobieństwo nawrotu małej liczby płytek krwi (małopłytkowość). Po przerwaniu stosowania leku Revolade konieczne jest kontrolowanie liczby płytek krwi. Lekarz prowadzący omówi z pacjentem odpowiednie środki ostrożności.

Jeśli liczba płytek krwi jest bardzo duża, to może zwiększyć się ryzyko zakrzepów, chociaż zakrzepy mogą wystąpić również jeśli liczba płytek krwi jest prawidłowa lub zbyt mała. Lekarz prowadzący dostosuje dawkę leku Revolade dla pacjenta, aby nie dopuścić do zbyt dużego zwiększenia liczby płytek krwi.

- ➔ **Należy natychmiast poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z wymienionych objawów zakrzepu :
- o obrzęk, ból lub bolesność uciskowa jednej nogi (*zakrzepica żył głębokich*)
 - o nagłe skrócenie oddechu, szczególnie w połączeniu z ostrym bólem w klatce piersiowej i (lub) przyspieszeniem oddechu (*zatorowość płucna*)
 - o ból brzucha, powiększenie brzucha, krew w stolcu (*zakrzepica żyły wrotnej*)

Stosowanie leku Revolade z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, a także o rozpoczynaniu stosowania nowych leków. Dotyczy to również leków ziołowych i innych wydawanych bez recepty.

Niektóre powszechnie stosowane leki oddziałują z lekiem Revolade – w tym zarówno leki wydawane na receptę, jak i bez recepty, oraz preparaty mineralne. Należą do nich:

- leki zobojętniające kwas żołądkowy stosowane w leczeniu **niestrawności, zgagi, wrzodów żołądka**;
- leki zwane statynami, stosowane w celu **zmniejszenia stężenia cholesterolu** we krwi;
- produkty mineralne, takie jak żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk, które mogą być składnikami **suplementów witaminowo-mineralnych**;
- leki takie jak metotreksat i topotekan, stosowane w leczeniu **nowotworów**.

Patrz punkt 3.3, „Jak stosować lek Revolade”, gdzie zawarto więcej informacji o stosowaniu leków zobojętniających kwas żołądkowy oraz, suplementów witaminowo-mineralnych.

➔ **Należy zasięgnąć porady lekarza**, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z wymienionych powyżej leków. Niektórych z nich nie wolno stosować podczas przyjmowania leku Revolade, w przypadku innych wymagane jest dostosowanie dawki albo odpowiednie dostosowanie czasu przyjmowania poszczególnych leków. Lekarz prowadzący dokona przeglądu przyjmowanych przez pacjenta leków i zaleci zmianę leczenia, jeśli będzie to konieczne.

Jeśli pacjent stosuje jednocześnie leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów (leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne), istnieje zwiększone ryzyko krwawienia. Lekarz prowadzący omówi tę sprawę z pacjentem.

Jeśli pacjent przyjmuje kortykosteroidy, danazol i (lub) azatioprynę, to podczas jednoczesnego stosowania leku Revolade dawki tych leków mogą zostać zmniejszone albo ich stosowanie może być przerwane.

Zażywanie leku Revolade z jedzeniem i piciem

Leku Revolade nie wolno przyjmować z produktami i napojami mlecznymi, ponieważ wapń obecny w produktach mlecznych wpływa na wchłanianie leku. Dalsze informacje, patrz punkt 3 „*Jak stosować lek Revolade*”.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku Revolade podczas ciąży, chyba, że lekarz zaleci takie stosowanie. Wpływ leku Revolade stosowanego podczas ciąży jest nieznany.

- **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje ciążę.**
- **Podczas przyjmowania leku Revolade należy stosować odpowiednią metodę antykoncepcji** w celu zapobiegania ciąży.
- **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Revolade.**

Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Revolade. Nie wiadomo czy lek Revolade przenika do mleka.

- **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią.**

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku Revolade na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK REVOLADE

Lek Revolade należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ile tabletek leku należy przyjmować

Zazwyczaj stosowana początkowa dawka leku Revolade to jedna tabletką 50 mg na dobę. U pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego (Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy czy Koreańczycy) może być wymagane zastosowanie **mniejowej dawki 25 mg**.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

Działanie leku Revolade może rozpocząć się po 1-2 tygodniach stosowania. Na podstawie reakcji pacjenta na leczenie lekiem Revolade, lekarz może zalecić zmianę codziennej dawki leku.

Stosowanie leku Revolade u osób w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane, ponieważ nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w tej grupie pacjentów.

Kiedy zażywać lek

Nie należy zażywać leku w ciągu **4 godzin** przed i po:

- **spożyciu pokarmów mlecznych**, takich jak ser, masło, jogurt, lody
- **spożyciu mleka** lub napojów zawierających mleko, jogurt lub śmietankę
- **zażyciu leków zobojętniających kwas żołądkowy**, stosowanych w leczeniu niestrawności
- **zażyciu suplementów witaminowo-mineralnych** zawierających żelazo, wapń, magnez, glin, selen, cynk

W przypadku nieprzestrzegania powyższych zaleceń lek Revolade nie jest właściwie wchłaniany przez organizm.

Należy zasięgnąć porady lekarza aby uzyskać więcej informacji odnośnie odpowiednich pokarmów.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Revolade

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Jeśli to możliwe, należy pokazać im opakowanie leku lub tę ulotkę.

Zalecane jest kontrolowanie stanu pacjenta w celu wykrycia ewentualnych działań niepożądanych i niezwłocznego zastosowania odpowiedniego leczenia.

Pominięcie zastosowania leku Revolade

Należy przyjąć kolejną dawkę leku o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerywanie stosowania leku Revolade

Nie należy przerywać stosowania leku Revolade bez konsultacji z lekarzem. Jeśli lekarz zaleci przerwanie leczenia, liczba płytek krwi u pacjenta będzie kontrolowana co tydzień przez cztery tygodnie.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Revolade może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

- Krwawienie po przerwaniu leczenia

Zazwyczaj w ciągu dwóch tygodni od przerywania stosowania leku Revolade liczba płytek krwi u pacjenta zmniejsza się do poziomu sprzed rozpoczęcia stosowania leku Revolade. Mała liczba płytek krwi może zwiększyć ryzyko krwawienia. Lekarz będzie kontrolował liczbę płytek krwi u pacjenta przez co najmniej 4 tygodnie po przerwaniu stosowania leku Revolade.

➔ **Należy poinformować lekarza**, jeśli po przerwaniu stosowania leku Revolade wystąpią u pacjenta siniaki lub krwawienie.

- **Choroby szpiku kostnego**

U pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną mogą występować choroby szpiku kostnego. Leki takie jak Revolade mogą spowodować pogorszenie przebiegu tych chorób. Zmiany w szpiku kostnym mogą przejawiać się nieprawidłowymi wynikami badań krwi. Podczas stosowania leku Revolade lekarz może również przeprowadzić bezpośrednie badania szpiku kostnego.

Duża liczba płytek krwi

Podczas leczenia lekarz będzie kontrolował liczbę płytek krwi u pacjenta. Jeśli liczba płytek krwi będzie zbyt duża, może być konieczne zmniejszenie dawki leku Revolade lub przerwanie jego stosowania.

Większe ryzyko zakrzepów

U pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną może istnieć większe ryzyko zakrzepów, a stosowanie leków takich jak Revolade może je nasilić.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy zakrzepu, takie jak:

- obrzęk, ból lub bolesność uciskowa jednej nogi (*zakrzepica żył głębokich*)
- nagle skrócenie oddechu, szczególnie w połączeniu z ostrym bólem w klatce piersiowej i (lub) przyspieszeniem oddechu (*zatorowość płucna*)
- ból brzucha, powiększenie brzucha, krew w stolcu (*zakrzepica żyły wrotnej*)

➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

Bardzo częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 10** pacjentów

- ból głowy

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów

- zaburzenia snu (*bezsenność*)
- zaparcia, bóle brzucha
- nudności
- biegunka
- zmętnienie soczewki oka (*zaćma*)
- zespół suchego oka
- zwiększenie stężenia bilirubiny (substancji wytwarzanej przez wątrobę) (*hiperbilirubinemia*)
- zaburzenia czynności wątroby
- bardziej nasilone niż zazwyczaj wypadanie włosów lub łysienie
- wysypka
- swędzenie (*świąd*)
- ból stawu
- bóle mięśni, kurcze mięśni
- ból kości
- brak energii (zmęczenie)
- mrowienie lub drętwienie rąk i stóp (*parestezje*)
- opuchlizna dłoni, kostek i stóp (*obrzęki obwodowe*)

Częste działania niepożądane, które mogą ujawnić się w badaniach krwi:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (*transaminazy asparaginianowej i alaninowej*)
- zwiększenie stężenia *bilirubiny* (substancji wytwarzanej w wątrobie)
- zwiększenie ilości białek

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100** pacjentów

- przerwanie dopływu krwi do fragmentu serca (*ostry zawał mięśnia sercowego*)
- nagłe zablokowanie naczynia krwionośnego przez zakrzep krwi (*zator*)
- nagłe skrócenie oddechu, szczególnie w połączeniu z ostrym bólem w klatce piersiowej i (lub) przyspieszeniem oddechu (*zatorowość płucna*)
- utrata czynności fragmentu płuca spowodowana zablokowaniem tętnicy płucnej (*zawał płuca*)
- przyspieszone bicie serca (*tachykardia*), palpacje, szybkie lub nieregularne bicie serca, sine zabarwienie skóry (*sinica*), wysokie ciśnienie krwi (*nadciśnienie*)
- zapalenie żyły (*zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych*)
- miejscowe obrzmienie wypełnione krwią z uszkodzonego naczynia krwionośnego (*krwiak*)
- ból gardła i dyskomfort w trakcie połykania, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie nosa i gardła
- utrata apetytu (*anoreksja*)
- bolesne obrzęki stawów spowodowane przez kwas moczowy, który jest substancją uwalnianą w procesie trawienia pokarmów (*dna moczanowa*)
- zaburzenia snu, lęk, depresja, brak zainteresowania, zmiany nastroju
- zawroty głowy, senność, zaburzenia równowagi, smaku, mowy i czynności nerwów, migrena, drżenia
- choroby wątroby obejmujące: zwiększenie aktywności substancji (enzymów) wytwarzanych przez wątrobę, utrudnienie odpływu żółci wytwarzanej przez wątrobę i biorącej udział w trawieniu (*cholestaza*)
- zaburzenia wzroku, w tym niewyraźne widzenie i nieostre widzenie
- ból ucha, zawroty głowy
- kaszel, choroby nosa, gardła i zatok, zaburzenia oddychania w czasie snu
- zaburzenia układu trawiennego obejmujące: wymioty, ból i wzdęcie brzucha, wiatry, częste oddawanie stolca, odbarwienie stolca, hemoroidy, suchość i ból ust, niestrawność, nadwrażliwość języka, krwawienie z dziąseł, krwawienie z nosa
- zmiany skórne obejmujące: nadmierne pocenie się, wypukłą swędzącą wysypkę, czerwone plamki, zmiany wyglądu skóry
- słabość mięśni, bóle rąk i nóg, uczucie ciężkości
- choroby nerek obejmujące: zapalenie nerek, nadmierne wydalanie moczu w nocy
- ogólne złe samopoczucie, wysoka temperatura ciała, uczucie gorąca, ból w klatce piersiowej, siniaki

Niezbyt częste działania niepożądane, które mogą ujawnić się w badaniach krwi:

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (*niedokrwistość*), białych krwinek i płytek krwi
- zmiany w rozmazie krwi
- zmiany stężenia kwasu moczowego, wapnia i potasu

Jeśli wystąpią działania niepożądane

➔ **Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę**, jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ REVOLADE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Revolade po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Revolade

25 mg tabletki powlekane

Substancją czynną leku Revolade jest eltrombopag z olaminą. Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 25 mg eltrombopagu.

Inne składniki leku to hypromeloza, makrogol 400, magnezu stearynian, mannitol (E421), celuloza mikrokryształiczna, polisorbat 80, powidon (K30), karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), tytanu dwutlenek (E171).

50 mg tabletki powlekane

Substancją czynną leku Revolade jest eltrombopag z olaminą. Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 50 mg eltrombopagu.

Inne składniki leku to hypromeloza, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), makrogol 400, magnezu stearynian, mannitol (E421), celuloza mikrokryształiczna, powidon (K30), karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek Revolade i co zawiera opakowanie

Revolade 25 mg tabletki powlekane: okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki z wytłoczonym napisem „GS NX3” i „25” po jednej stronie.

Revolade 50 mg tabletki powlekane: okrągłe, obustronnie wypukłe, brązowe tabletki z wytłoczonym napisem „GS UFU” i „50” po jednej stronie.

Tabletki dostarczane są w aluminiowych blistrach zapakowanych w tekturowe pudełko zawierające 14 lub 28 tabletek powlekanych, albo w opakowania zbiorcze zawierające 84 tabletki powlekane (3 opakowania po 28).

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Irlandia

Wytwórca

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

lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu/>.