

Revolade

Eltrombopag

Postać i skład

Tabletki powlekane 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg. Każda tabletka powlekana zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 12,5 mg, 25 mg, 50 mg lub 75 mg eltrombopagu. Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 25 mg. Każda saszetka zawiera eltrombopag z olaminą w ilości odpowiadającej 25 mg eltrombopagu.

Wskazania do stosowania

Lek Revolade jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, *primary immune thrombocytopenia*), którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami) (patrz ChPL).

Produkt leczniczy Revolade jest wskazany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ang. *primary immune thrombocytopenia*, ITP) trwającą przynajmniej 6 miesięcy od rozpoznania, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami) (patrz ChPL).

Lek Revolade jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie.

Lek Revolade jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA – *severe aplastic anaemia*), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie eltrombopagiem powinno być rozpoczynane przez i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie hematologii lub leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz jego powikłań.

Dawkowanie

Dawkowanie eltrombopagu musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta. Celem leczenia eltrombopagiem nie powinna być normalizacja liczby płytek krwi.

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej może powodować większą ekspozycję na eltrombopag niż lek w postaci tabletek. Zmieniając postać leku z tabletek na proszek do sporządzania zawiesiny doustnej i odwrotnie należy przez 2 tygodnie kontrolować co tydzień liczbę płytek krwi.

Małopłytkowość immunologiczna (pierwotna)

Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę płytek krwi $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi. Nie wolno stosować eltrombopagu

w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek zazwyczaj zwiększała się w ciągu 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem i zmniejszała się w ciągu 1 do 2 tygodni po zakończeniu stosowania leku.

Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat

Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę.

Dzieci w wieku od 1 do 5 lat

Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 25 mg raz na dobę.

Monitorowanie i dostosowanie dawki

Po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem dawkę trzeba 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 poniżej. 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.

W tabeli poniżej przedstawiono dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną.

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 leki 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.
* - U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu co drugi dzień, dawkę należy zwiększyć do 25 mg podawanych raz na dobę. ♦ - U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu raz na dobę, należy rozważyć podawanie dawki 12,5 mg raz na dobę lub dawki 25 mg raz na dwie doby.	

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

Po dostosowaniu dawki konieczne jest obserwowanie przez co najmniej 2 tygodnie wpływu 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.

Przerwanie stosowania leku

Leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po 4 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. U pacjentów, u których nie wykonano splenektomii, powinno to obejmować ocenę w odniesieniu do splenektomii. Istnieje prawdopodobieństwo, że po przerwaniu leczenia nastąpi nawrót małopłytkowości.

Małopłytkowość związana z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C)

W razie podawania eltrombopagu w skojarzeniu z lekami przeciwwirusowymi, należy zapoznać się z pełnymi charakterystykami stosowanych jednocześnie leków, w celu uzyskania kompletnej informacji odnośnie bezpieczeństwa stosowania lub przeciwwskazań.

W badaniach klinicznych liczba płytek krwi zazwyczaj zaczynała zwiększać się w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia stosowania eltrombopagu. Celem leczenia eltrombopagiem powinno być osiągnięcie minimalnego poziomu liczby płytek krwi wymaganego do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego, zgodnie z zaleceniami dla praktyki klinicznej. Podczas leczenia przeciwwirusowego celem leczenia powinno być utrzymanie liczby płytek krwi na poziomie, który zapobiega ryzyku krwawienia, zwykle około 50 000/ μ l – 75 000/ μ l. Należy unikać liczby płytek krwi >75 000/ μ l. Należy stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu konieczną do osiągnięcia poziomu docelowego. Dostosowanie dawki oparte jest na liczbie płytek krwi.

Wstępny schemat dawkowania

Leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę. Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów zakażonych wirusem WZW C pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego, a także u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Monitorowanie i dostosowanie dawki

Dawkę eltrombopagu należy dostosowywać zwiększając ją o 25 mg co 2 tygodnie w taki sposób, aby osiągnąć docelową liczbę płytek krwi wymaganą do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego. Liczbę płytek krwi należy kontrolować co tydzień przed rozpoczęciem leczenia przeciwwirusowego. W chwili rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego liczba płytek krwi może zmniejszyć się, w związku z czym należy unikać natychmiastowego dostosowywania dawki eltrombopagu.

Podczas leczenia przeciwwirusowego, dawkę eltrombopagu należy dostosowywać w taki sposób, aby uniknąć konieczności obniżania dawki peginterferonu z powodu zmniejszającej się liczby płytek krwi, co może narażać pacjentów na ryzyko krwawienia. Podczas leczenia przeciwwirusowego liczbę płytek krwi należy kontrolować raz w tygodniu do czasu osiągnięcia stabilnej liczby płytek krwi, która wynosi zazwyczaj około 50 000–75 000/ μ l. Następnie co miesiąc należy wykonywać badanie pełnej morfologii krwi z oznaczeniem liczby płytek i rozmazem krwi obwodowej. Jeżeli liczba płytek krwi będzie przekraczała wymagany poziom docelowy, należy rozważyć zmniejszenie dawki dobowej o 25 mg.

Zaleca się odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty dostosowania dawki oraz jakichkolwiek kolejnych dostosowań dawek.

Nie wolno przekraczać dawki 100 mg eltrombopagu raz na dobę.

W tabeli poniżej przedstawiono dostosowywanie dawek eltrombopagu u pacjentów zakażonych wirusem WZW C podczas leczenia przeciwwirusowego.

Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania
<50 000/ μ l po upływie co najmniej 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 100 mg/dobę.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ do $\leq 100\,000/\mu\text{l}$	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu konieczną do uniknięcia zmniejszenia dawki peginterferonu.
$>100\,000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty dostosowania dawki oraz ewentualnych kolejnych dostosowań dawek*.
$>150\,000/\mu\text{l}$	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*.
* – W przypadku pacjentów przyjmujących eltrombopag w dawce 25 mg raz na dobę należy rozważyć rozpoczęcie podawania leku w dawce 25 mg co drugi dzień. ♦ – W chwili rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego liczba płytek krwi może zmniejszyć się, w związku z czym należy unikać szybkiego zmniejszania dawki eltrombopagu.	

Przerwanie stosowania

Leczenie eltrombopagiem należy przerwać, jeśli po 2 tygodniach jego podawania w dawce 100 mg na dobę liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu wymaganego do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego.

Leczenie eltrombopagiem należy zakończyć w chwili przerwania leczenia przeciwwirusowego, chyba że uzasadnione będzie inne postępowanie. Nadmierny wzrost liczby płytek krwi lub istotne nieprawidłowości w wynikach badań wątroby również wymagają przerwania leczenia.

Cieężka niedokrwistość aplastyczna

Wstępny schemat dawkowania

Leczenie eltrombopagiem należy rozpocząć od dawki 50 mg raz na dobę. U pacjentów pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki wynoszącej 25 mg raz na dobę. Leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli u pacjenta występują nieprawidłowości cytogenetyczne dotyczące chromosomu 7.

Monitorowanie i dostosowanie dawki

Osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej wymaga stopniowego zwiększania dawki, na ogół do wysokości 150 mg, co może zająć do 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia eltrombopagiem. Dawkę eltrombopagu

należy dostosowywać, w razie konieczności zwiększając ją o 50 mg co 2 tygodnie, aby uzyskać liczbę płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. U pacjentów przyjmujących dawkę 25 mg raz na dobę, przed rozpoczęciem zwiększania dawki o 50 mg, należy zwiększyć dawkę do 50 mg na dobę. Nie należy przekraczać dawki 150 mg na dobę. Należy regularnie monitorować parametry hematologiczne i czynność wątroby przez cały czas trwania leczenia eltrombopagiem i modyfikować dawkowanie eltrombopagu w zależności od liczby płytek krwi, zgodnie ze wskazówkami podanymi w tabeli poniżej, która przedstawia dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów z ciężką niedokrwistością aplastyczną.

Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki w zależności od odpowiedzi
$< 50\ 000/\mu\text{l}$ po co najmniej 2 tygodniach leczenia	Zwiększać dawkę dobową o 50 mg do maksymalnej dawki 150 mg/dobę. U pacjentów przyjmujących dawkę 25 mg raz na dobę, przed rozpoczęciem zwiększania dawki o 50 mg, należy zwiększyć dawkę do 50 mg na dobę.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu, aby utrzymać liczbę płytek krwi.
$> 150\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Zmniejszać dawkę dobową o 50 mg. Odczekać 2 tygodnie i ocenić wpływ tej i każdej kolejnej zmiany dawki.
$> 250\ 000/\mu\text{l}$	Przerwać leczenie eltrombopagiem; na co najmniej jeden tydzień. Jeśli liczba płytek krwi obniży się do wartości $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$ wznowić leczenie dawką dobową zmniejszoną o 50 mg.

Stopniowe zmniejszanie dawki u pacjentów z odpowiedzią trójliniową (leukocyty, erytrocyty i płytki krwi)

U pacjentów, którzy uzyskają odpowiedź trójliniową, w tym uniezależnienie od transfuzji, trwającą przynajmniej 8 tygodni: dawkę eltrombopagu można zmniejszyć o 50%.

Jeśli liczba komórek nie zmieni się po 8 tygodniach przy zmniejszonej dawce leku, eltrombopag trzeba odstawić i monitorować liczbę komórek krwi (morfologię krwi). Jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości $< 30\ 000/\mu\text{l}$, stężenie hemoglobiny zmniejszy się do $< 9\ \text{g/dl}$ lub całkowita liczba neutrofili (ANC – *absolute neutrophil count*) wyniesie $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$, można wznowić leczenie eltrombopagiem we wcześniej stosowanej skutecznej dawce.

Przerwanie stosowania

Jeśli po 16 tygodniach leczenia eltrombopagiem nie uzyskano żadnej odpowiedzi hematologicznej, leczenie należy przerwać. Jeśli wystąpią nowe nieprawidłowości cytogenetyczne, trzeba ocenić, czy kontynuacja leczenia eltrombopagiem jest właściwa. Nadmierne odpowiedzi dotyczące liczby płytek krwi (przedstawione w tabeli powyżej) lub istotne nieprawidłowości w wynikach badań wątroby również wymagają przerwania leczenia eltrombopagiem.

Szczególne grupy pacjentów

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.

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.

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 przestrzegać trzytygodniowego odstępu przed zwiększeniem dawki.

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z małopłytkowością zakażonych wirusem WZW C, a także u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik ≤ 6 w skali Child-Pugh). Pacjenci z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C oraz pacjenci z SAA i zaburzeniami czynności wątroby powinni rozpoczynać przyjmowanie eltrombopagu w dawce 25 mg raz na dobę. Po rozpoczęciu podawania eltrombopagu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby należy przestrzegać dwutygodniowego odstępu przed zwiększeniem dawki. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym dekompensacji czynności wątroby i incydentów zakrzepowo-zatorowych (ang. *thromboembolic events*, TEEs) u pacjentów z małopłytkowością, z zaawansowaną przewlekłą chorobą wątroby leczonych eltrombopagiem w celu przygotowania do przeprowadzenia zabiegów inwazyjnych lub u pacjentów z małopłytkowością z WZW C, otrzymujących leczenie przeciwwirusowe.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępnych jest niewiele danych na temat stosowania eltrombopagu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, natomiast nie są dostępne żadne doświadczenia kliniczne dotyczące takich pacjentów w wieku powyżej 85 lat. 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.

Dane na temat stosowania eltrombopagu u pacjentów zakażonych wirusem WZW C i pacjentów z SAA w wieku powyżej 75 lat są ograniczone. U pacjentów takich należy zachować ostrożność.

Pacjenci pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego

U dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego, w tym u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę.

Należy kontrolować liczbę płytek krwi i postępować zgodnie ze standardowymi kryteriami dostosowywania dawki.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Revolade nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 1-roku z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności eltrombopagu u dzieci i młodzieży (<18 lat) w małopłytkowości związanej z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Dane nie są dostępne.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności eltrombopagu u dzieci i młodzieży (<18 lat) z SAA. Aktualne dane przedstawiono w ChPL, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki lub zawiesinę należy przyjmować przynajmniej dwie godziny przed lub cztery godziny po jakimkolwiek innym produkcie zawierającym kationy wielowartościowe (np. żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk) z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń) lub suplementy mineralne.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na eltrombopag lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz ChPL).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z małopłytkowością zakażonych wirusem WZW C, u których stwierdzono zaawansowaną chorobę wątroby, zdefiniowaną jako małe stężenie albumin ≤ 35 g/l lub wynik ≥ 10 w skali MELD (ang. *model for end stage liver disease*), leczonych eltrombopagiem w skojarzeniu z terapią opartą na interferonie, istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych, w tym dekompensacji czynności wątroby potencjalnie prowadzącej do zgonu oraz incydentów zakrzepowo-zatorowych. Ponadto korzyści z leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) w porównaniu z placebo były niewielkie w tej grupie pacjentów (zwłaszcza u osób z wyjściowym stężeniem albumin ≤ 35 g/l) w porównaniu z całą grupą. Leczenie eltrombopagiem u tych pacjentów powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zaawansowanego WZW C i tylko wtedy, gdy ryzyko małopłytkowości lub wstrzymania leczenia przeciwwirusowego wymaga interwencji. Jeżeli leczenie zostanie uznane za wskazane klinicznie, wymagane jest ścisłe monitorowanie tych pacjentów.

Skojarzenie z lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w skojarzeniu z lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim, zarejestrowanymi do leczenia przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C.

Ryzyko hepatotoksyczności

Stosowanie eltrombopagu może wywołać zaburzenia czynności wątroby i ciężką hepatotoksyczność, która może stanowić zagrożenie życia.

Przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, co 2 tygodnie w czasie okresu dostosowywania dawki oraz co miesiąc po ustaleniu stałej dawki, należy oznaczać aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i stężenie bilirubiny w surowicy. Eltrombopag hamuje UGT1A1 i OATP1B1, co może prowadzić do pośredniej hiperbilirubinemii. W przypadku podwyższonego stężenia bilirubiny należy przeprowadzić badanie jej frakcji. 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 (≥ 3 razy górna granica normy [x GGN] u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, lub z wynikiem ≥ 3 x wartość wyjściowa lub >5 x GGN, którykolwiek z nich jest niższy, w przypadku pacjentów ze zwiększoną aktywnością transaminaz przed rozpoczęciem leczenia) 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. U pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i SAA należy zastosować mniejszą dawkę początkową eltrombopagu. Trzeba ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas stosowania tego leku.

Dekompensacja czynności wątroby (podczas stosowania w skojarzeniu z interferonem)

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Należy monitorować pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin (≤ 35 g/l) lub z wyjściowym wynikiem ≥ 10 w skali MELD. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C i marskością wątroby mogą być w grupie ryzyka dekompensacji czynności wątroby podczas otrzymywania leczenia interferonem alfa. W dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, dekompensacja czynności wątroby (wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żyłaków, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej) występowała częściej w grupie eltrombopagu (11%) niż w grupie placebo (6%). U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin (≤ 35 g/l) lub z wyjściowym wynikiem ≥ 10 w skali MELD ryzyko wystąpienia dekompensacji czynności wątroby było 3 razy większe, jak też częściej występowały zdarzenia niepożądane zakończone zgonem niż wśród pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą wątroby. Ponadto korzyści z leczenia pod względem odsetka pacjentów osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (ang. *sustained virologic response*, SVR) w porównaniu z placebo były niewielkie w tej grupie pacjentów (zwłaszcza u osób z wyjściowym stężeniem albumin ≤ 35 g/l) w porównaniu z całą grupą. Eltrombopag należy podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjentów z tej grupy należy uważnie monitorować w celu wykrycia występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych dekompensacji czynności wątroby. Kryteria przerwania leczenia przedstawiono w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego zawierającego interferon. Leczenie eltrombopagiem należy zakończyć w chwili przerwania leczenia przeciwwirusowego z powodu dekompensacji czynności wątroby.

Powikłania zakrzepowe / zakrzepowo-zatorowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, otrzymujących leczenie oparte na interferonie ($n = 1\,439$), TEEs wystąpiły u 38 z 955 pacjentów (4%) leczonych eltrombopagiem oraz u 6 z 484 pacjentów (1%) w grupie placebo. Zaobserwowane powikłania zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe obejmowały zarówno zdarzenia żyłne, jak i tętnicze. Większość incydentów zakrzepowo-zatorowych nie miało ciężkiego przebiegu i ustępowała do czasu zakończenia badania. Najczęstszym incydem zakrzepowo-zatorowym w obu grupach leczenia była zakrzepica żyły wrotnej (zaburzenie to wystąpiło u 2% pacjentów leczonych eltrombopagiem oraz u $<1\%$ pacjentów otrzymujących placebo).

Nie zaobserwowano wyraźnego związku czasowego pomiędzy rozpoczęciem leczenia i wystąpieniem incydem zakrzepowo-zatorowego. U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin (≤ 35 g/l) lub z wynikiem ≥ 10 w skali MELD ryzyko incydem zakrzepowo-zatorowego było 2 razy wyższe niż u pacjentów z większym stężeniem albumin; w grupie pacjentów w wieku ≥ 60 lat ryzyko incydem zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie wyższe niż u pacjentów młodszych. Eltrombopag należy podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka.

Pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby leczonych eltrombopagiem w dawce 75 mg raz na dobę przez 2 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. Eltrombopag nie jest wskazany do leczenia małopłytkowości u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby w trakcie oczekiwania na zabiegi inwazyjne.

W badaniach klinicznych eltrombopagu stosowanego w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej incydenty zakrzepowo zatorowe występowały zarówno u pacjentów ze zmniejszoną, jak i prawidłową liczbą płytek krwi. Należy zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym między innymi z dziedzicznymi (np. czynnik V Leiden) lub nabytymi czynnikami ryzyka (np. niedobór ATIII, zespół antyfosfolipidowy), w podeszłym wieku, z przedłużonym okresem immobilizacji, z nowotworami złośliwymi, stosujących środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą, po operacjach lub urazach, z otyłością i palących tytoń. Jeżeli liczba płytek krwi przekracza poziom docelowy, należy uważnie kontrolować liczbę płytek krwi i rozważyć zmniejszenie dawki eltrombopagu lub odstawienie tego leku. U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka TEEs o dowolnej etiologii należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Nie odnotowano żadnego przypadku TEE w badaniu klinicznym w opornej postaci SAA, jednak nie można wykluczyć ryzyka tych zdarzeń w tej populacji pacjentów z uwagi na ograniczoną liczbę pacjentów z ekspozycją na lek. Ponieważ do stosowania u pacjentów z SAA wskazana jest największa zarejestrowana dawka leku (150 mg/dobę) i z uwagi na charakter zdarzenia, można spodziewać się wystąpienia TEEs w tej populacji pacjentów.

Nie należy stosować eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną i zaburzeniami czynności wątroby (wynik ≥ 5 w skali Child-Pugh), chyba że oczekiwane korzyści przewyższają zidentyfikowane ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej. Jeżeli leczenie zostanie uznane za właściwe, trzeba zachować ostrożność podczas podawania eltrombopagu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

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.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów zakażonych wirusem WZW C, po odstawieniu peginterferonu, rybawiryny i eltrombopagu obserwowano większą częstość występowania krwawienia z przewodu pokarmowego, w tym przypadków ciężkich i prowadzących do zgonu. Po przerwaniu leczenia pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia z przewodu pokarmowego.

Wytwarzanie retykuliny w szpiku kostnym i ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego

Eltrombopag może zwiększać ryzyko powstawania lub progresji włókien retykulinowych 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.

Progresja istniejących zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS)

Na podstawie przesłanek teoretycznych istnieje obawa, że agoniści TPO-R mogą stymulować progresję istniejących nowotworów układu krwiotwórczego, takich jak MDS. Stymulatory receptora trombopoetyny są czynnikami wzrostu, które prowadzą do rozwoju i różnicowania komórek prekursorowych układu płytkotwórczego oraz do wytwarzania płytek krwi. Receptory trombopoetyny występują głównie na powierzchni komórek linii mieloidalnej. W badaniach klinicznych z zastosowaniem agonistów receptora trombopoetyny u pacjentów z MDS, zaobserwowano przemijające zwiększenie liczby komórek blastycznych oraz przypadki progresji MDS do ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML).

U osób dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej lub SAA należy potwierdzić przez wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością, w szczególności trzeba wykluczyć MDS. 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, takimi jak zwiększenie liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej.

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Revolade w leczeniu małopłytkowości związanej z MDS. Nie należy stosować leku Revolade poza badaniami klinicznymi w leczeniu małopłytkowości związanej z MDS.

Nieprawidłowości cytogenetyczne i progresja do MDS/AML u pacjentów z SAA:

Wiadomo, że u pacjentów z SAA występują nieprawidłowości cytogenetyczne. Nie wiadomo, czy eltrombopag zwiększa ryzyko wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych u pacjentów z SAA. W badaniu klinicznym II fazy z eltrombopagiem w leczeniu opornej SAA, w którym stosowano dawkę początkową 50 mg/dobę (zwiększaną co 2 tygodnie do maksymalnej dawki 150 mg/dobę) (ELT112523) wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 17,1% dorosłych pacjentów [7/41 (z których 4 miało zmiany w chromosomie 7)]. Mediana czasu do wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych w tym badaniu wyniosła 2,9 miesięcy.

W badaniu klinicznym II fazy z eltrombopagiem w leczeniu odpornej SAA, w którym stosowano dawkę 150 mg/dobę (z uwzględnieniem modyfikacji dawkowania ze względu na pochodzenie etniczne lub wiek, zgodnie ze wskazaniami) (ELT116826), wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 22,6% dorosłych pacjentów [7/31 (z których 3 miało zmiany w chromosomie 7)]. U wszystkich 7 pacjentów wyjściowy wynik badania cytogenetycznego był prawidłowy. U sześciu pacjentów nieprawidłowości cytogenetyczne wystąpiły w 3. miesiącu leczenia eltrombopagiem, a u jednego pacjenta nieprawidłowości cytogenetyczne wystąpiły w miesiącu 6.

W badaniach klinicznych z eltrombopagiem w leczeniu SAA u 4% pacjentów (5/133) rozpoznano MDS. Mediana czasu do rozpoznania wyniosła 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia eltrombopagiem.

U pacjentów z SAA opornych na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie immunosupresyjne, zaleca się wykonanie badania szpiku kostnego z aspiracją materiału do badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem, po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a następnie po 6 miesiącach. W przypadku stwierdzenia nowych nieprawidłowości cytogenetycznych trzeba ocenić, czy kontynuacja leczenia eltrombopagiem jest właściwa.

Zmiany w oku

W badaniach toksykologicznych eltrombopagu na gryzoniach stwierdzono występowanie zaćmy. W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, otrzymujących leczenie interferonem (n=1 439), progresję stwierdzonej przed badaniem zaćmy lub nowe przypadki zaćmy zaobserwowano u 8% pacjentów w grupie leczonej eltrombopagiem oraz u 5% pacjentów w grupie placebo. U pacjentów WZW C, którzy otrzymywali interferon, rybawirynę i eltrombopag, obserwowano krwotoki siatkówkowe, głównie w stopniu nasilenia 1 lub 2 (u 2% pacjentów w grupie leczonej eltrombopagiem oraz u 2% pacjentów w grupie placebo). Krwotoki te występowały na powierzchni siatkówki (przedsiatkówkowe), pod siatkówką (podsiatkówkowe) lub w obrębie tkanek siatkówki. Zaleca się rutynowe badania okulistyczne pacjentów.

Wydłużenie odstępu QT/QTc

Badanie, w którym oceniano odstęp QTc u zdrowych ochotników otrzymujących eltrombopag w dawce 150 mg na dobę, nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na repolaryzację mięśnia sercowego. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną oraz u pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C obserwowano wydłużenie odstępu QTc. Znaczenie kliniczne tych przypadków wydłużenia odstępu QTc jest nieznane.

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.

Dzieci i młodzież

Powyższe ostrzeżenia i środki ostrożności dla pierwotnej małopłytkowości immunologicznej dotyczą także populacji dzieci i młodzieży.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Eltrombopag jest intensywnie zabarwiony i w związku z tym może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Revolade zgłaszano przypadki zabarwienia surowicy oraz wpływu na wyniki oznaczania bilirubiny całkowitej i kreatyniny. W przypadku rozbieżności pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych a objawami klinicznymi, pomocne w ustaleniu ważności wyniku może być ponowne wykonanie badania przy użyciu innej metody.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Małopłytkowość immunologiczna u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Revolade u dorosłych pacjentów (N=763) oceniano na podstawie zbiorczych danych z badań kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby TRA100773A i B, TRA102537 (RAISE) i TRA113765, w których 403 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Revolade, a 179 pacjentów otrzymywało placebo, a także na podstawie danych z ukończonych otwartych badań (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) i TRA112940 (patrz ChPL). Pacjenci otrzymywali lek badany przez okres do 8 lat (w badaniu EXTEND).

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były toksyczne działania na wątrobę i zdarzenia zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe. Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u przynajmniej 10% pacjentów należały: nudności, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i ból pleców. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Revolade u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) z wcześniej leczoną ITP wykazano w dwóch badaniach (N=171) (patrz ChPL). PETIT2 (TRA115450) było dwuczęściowym, otwartym, randomizowanym badaniem kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Pacjenci byli losowo przydzielani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Revolade (n=63) lub placebo (n=29) maksymalnie przez 13 tygodni w randomizowanym okresie badania. PETIT (TRA108062) było trzyczęściowym, otwartym, randomizowanym badaniem kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kohortami rozłożonymi w czasie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Revolade (n=44) lub placebo (n=21) przez okres do 7 tygodni. Profil działań niepożądanych był porównywalny do profilu tych działań obserwowanego u osób dorosłych, przy czym wystąpiły pewne dodatkowe działania niepożądane oznaczone symbolem ♦ w tabeli poniżej. Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w wieku 1 roku i starszych ($\geq 3\%$ lub więcej względem placebo) należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie części nosowej gardła, kaszel, gorączka, ból brzucha, ból jamy ustnej i gardła, ból zęba i wodnisty wyciek z nosa.

Małopłytkowość w przebiegu zakażenia WZW C u dorosłych pacjentów

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 pacjentów leczonych eltrombopagiem) i ENABLE 2 (TPL108390 n=805) były randomizowanymi, wieloośrodkowymi badaniami kontrolowanymi placebo, prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Revolade u pacjentów z małopłytkowością z zakażeniem WZW C, którzy pod innymi względami kwalifikowali się do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego. W badaniach z WZW C populacja do oceny bezpieczeństwa składała się ze wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grup terapii, którzy otrzymali badany produkt leczniczy metodą podwójnie ślepej próby w części 2 badania ENABLE 1 (leczenie produktem Revolade n=450, leczenie placebo n=232) i ENABLE 2 (leczenie

produktem Revolade n=506, leczenie placebo n=252). Analizę pacjentów przeprowadzono według otrzymanego leczenia (całkowita populacja do oceny bezpieczeństwa otrzymująca leczenie metodą podwójnie ślepej próby, Revolade n=955 i placebo n=484).

Najcięższymi stwierdzonymi działaniami niepożądanymi był toksyczny wpływ na wątrobę oraz zdarzenia zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe. Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u przynajmniej 10% pacjentów należały: ból głowy, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, kaszel, nudności, biegunka, hiperbilirubinemia, łysienie, świąd, ból mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, choroba grypopodobna, osłabienie, dreszcze i obrzęki.

Ciężka postać niedokrwistości aplastycznej u dorosłych pacjentów

Bezpieczeństwo stosowania leku Revolade u dorosłych pacjentów z SAA było oceniane w jednoramiennym, otwartym badaniu (n=43), w którym 11 pacjentów (26%) leczono przez >6 miesięcy, a 7 pacjentów (16%) leczono przez >1 rok (patrz ChPL).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów, były: ból głowy, zawroty głowy, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, wodnisty wyciek z nosa, nudności, biegunka, ból brzucha, wzrost aktywności transaminaz, ból stawów, ból kończyn, skurcze mięśni, uczucie zmęczenia i gorączka.

Ciężka niedokrwistość aplastyczna u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Revolade u dzieci i młodzieży z oporną na leczenie/nawracającą (kohorta A; n=14) lub wcześniej nieleczoną (kohorta B; n=37) SAA oceniano w otwartym, niekontrolowanym, wewnątrzosobniczym badaniu z eskalacją dawki (N=51 łącznie) (patrz także ChPL). Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, w tym ostre uszkodzenie nerek, toksyczne działanie na wątrobę, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz ewolucja klonalna lub nieprawidłowości cytogenetyczne były zgłaszane odpowiednio u 29 (56,9%), 39 (76,5%), 2 (3,9%) i 1 (2,0%) pacjentów. Ogółem częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu eltrombopagu u dzieci i młodzieży z SAA były spójne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u dorosłych pacjentów z SAA.

Zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane, zaobserwowane w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych (N=763), w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dzieci (N=171), w badaniach dotyczących zakażenia wirusem WZW C (N=1 520), w badaniu z SAA u dorosłych (N=43), w badaniu z SAA u dzieci i młodzieży (N=51) i w zgłoszeniach po wprowadzeniu leku do obrotu podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według MedDRA oraz z uwzględnieniem częstości ich występowania. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane podano według częstości występowania, rozpoczynając od najczęstszych. Poszczególne kategorie częstości występowania każdego działania niepożądanego opierają się na następującej konwencji (CIOMSIII): 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 $< 1/1\ 000$); nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane w populacji pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Bardzo często: zapalenie nosogardła*, zakażenie górnych dróg oddechowych*, kaszel*, nudności, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej†, ból pleców

Często: zapalenie gardła, grypa, opryszczka wargowa, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zakażenie układu oddechowego, zapalenie dziąseł, niedokrwistość, eozynofilia, leukocytoza,

małopłytkowość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek białych, hipokaliemia, zmniejszenie apetytu, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zaburzenia snu, depresja, parestezje, niedoczulica, senność, migrena, zespół suchego oka, niewyraźne widzenie, ból oka, zmniejszenie ostrości wzroku, ból ucha, zawroty głowy, zakrzepica żył głębokich, krwiak, uderzenia gorąca, ból jamy ustnej i gardła*, wodnisty wyciek z nosa*, owrzodzenie jamy ustnej, ból zębów*, wymioty, ból brzucha*, krwawienie z jamy ustnej, wzdęcia, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej†, hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności wątroby, wysypka, łysienie, nadmierna potliwość, uogólniony świąd, wybroczyny, bóle mięśni, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kości, białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, mikroangiopatia zakrzepowa z niewydolnością nerek‡, krwotok miesięczkowy, gorączka*, ból w klatce piersiowej, osłabienie, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi

Niezbyt często: zakażenie skóry, rak zgięcia esiczo-odbytniczego, anizocytoza, niedokrwistość hemolityczna, mielocytoza, zwiększenie liczby pałeczkowatych granulocytów obojętnochłonnych, obecność mielocytów, zwiększenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia hemoglobiny, nadwrażliwość, jadłowstręt, dna moczanowa, hipokalcemia, apatia, zmiany nastroju, płaczliwość, drżenia, zaburzenia równowagi, dyzestezja, porażenie połowicze, migrena z aurą, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia mowy, toksyczna neuropatia, ból głowy pochodzenia naczyniowego, zmętnienie soczewki, astygmatyzm, zaćma korowa, zwiększone łzawienie, krwotok siatkówkowy, epitelopatia barwnikowa siatkówki, zaburzenia widzenia, nieprawidłowe wyniki badania ostrości wzroku, zapalenie powiek, suche zapalenie rogówki i spojówki, tachykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia sercowo-naczyniowe, sinica, częstoskurcz zatokowy, wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, zator, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zacerwienie, zatorowość płucna, zawał płuca, dyskomfort w jamie nosowej, zmiany pęcherzowe w jamie ustnej i gardle, zaburzenia zatok, zespół bezdechu sennego, suchość w jamie ustnej, glosodynia, bolesność uciskowa w jamie brzusznej, odbarwienie stolca, zatrucie pokarmowe, częste oddawanie stolca, wymioty krwawe, uczucie dyskomfortu w jamie ustnej, cholestaza, zmiany w wątrobie, zapalenie wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby, pokrzywka, dermatoza, zimne poty, rumień, melanoza, zaburzenia pigmentacji, odbarwienie skóry, złuszczenie skóry, osłabienie siły mięśniowej, niewydolność nerek, leukocyturia, toczniowe zapalenie nerek, nokturia, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie wskaźnika białko-kreatynina w moczu, uczucie gorąca, krwotok w miejscu nakłucia naczynia, podenerwowanie, stan zapalny rany, złe samopoczucie, uczucie obecności ciała obcego, zwiększenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie stężenia białka całkowitego, zmniejszenie stężenia albuminy we krwi, zwiększenie pH moczu, oparzenie słoneczne

* Bardzo często u dzieci i młodzieży z ITP

♦ Dodatkowe działania niepożądane obserwowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat).

† Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej może występować jednocześnie, chociaż z mniejszą częstością.

‡ Termin zbiorczy obejmujący preferowane terminy oznaczające ostre uszkodzenie nerek i niewydolność nerek

Działania niepożądane w populacji pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących zakażenia wirusem WZW C (leczenie w skojarzeniu z terapią przeciwwirusową zawierającą interferon i rybawirynę)

Bardzo często: niedokrwistość, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, kaszel, nudności, biegunka, świąd, bóle mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne, osłabienie, dreszcze.

Często: zakażenie układu moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie nosogardła, grypa, opryszczka wargowa, nowotwór złośliwy wątroby, limfopenia,

hiperglikemia, nieprawidłowa utrata masy ciała, depresja, niepokój, zaburzenia snu, zawroty głowy, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, encefalopatia wątrobowa, letarg, zaburzenia pamięci, parestezje, zaćma, wysięk w siatkówce, zespół suchego oka, zażółcenie oczu, krwawienie do siatkówki, zawroty głowy, kołatanie serca, duszność, ból jamy ustnej i gardła, duszność wysiłkowa, produktywny kaszel, wymioty, wodobrzusze, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, niestrawność, suchość w jamie ustnej, zaparcia, wzdęcie jamy brzusznej, ból zęba, zapalenie jamy ustnej, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, żylaki odbytu, dyskomfort w jamie brzusznej, żylaki przełyku, hiperbilirubinemia, żółtaczka, polekowe uszkodzenie wątroby, wysypka, suchość skóry, wyprysk, swędząca wysypka, rumień, nadmierna potliwość, uogólniony świąd, łysienie, bóle stawów, skurcze mięśni, bóle pleców, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kości, drażliwość, dolegliwości bólowe, złe samopoczucie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, obrzęk, obrzęki obwodowe, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie stężenia albumin we krwi.

Niezbyt często: zapalenie żołądka i jelit, zapalenie gardła, niedokrwistość hemolityczna, stan splątania, pobudzenie, krwawienie z żylaków przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, aftowe zapalenie jamy ustnej, zakrzepica żyły wrotnej, niewydolność wątroby, zmiany skórne, odbarwienie skóry, nadmierna pigmentacja skóry, nocne poty, mikroangiopatia zakrzepowa z ostrą niewydolnością nerek [†], bolesne oddawanie moczu, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym.

[†] Termin zbiorczy obejmujący preferowane terminy oznaczające skąpomocz, niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek

Działania niepożądane w populacji pacjentów uczestniczących w badaniu dotyczącym SAA

Bardzo często: ból głowy, zawroty głowy, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, wodnisty wyciek z nosa, biegunka, nudności, ból brzucha, zwiększenie aktywności transaminaz, bóle stawów, ból w kończynie, skurcze mięśni, , uczucie zmęczenia, gorączka, dreszcze.

Często: neutropenia, zawał śledziony, nadmierne obciążenie żelazem, zmniejszony apetyt, hipoglikemia, zwiększony apetyt, lęk, depresja, omdlenie, zespół suchego oka, zaćma, zażółcenie oczu, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, męty w ciele szklistym, krwawienie z nosa, powstawanie pęcherzy na śluzówce jamy ustnej, ból w jamie ustnej, wymioty, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcie, krwawienie z dziąseł, wzdęcie jamy brzusznej, dysfagia, odbarwienie stolca, obrzęk języka, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, wzdęcia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (hiperbilirubinemia), żółtaczka, wybroczyny, wysypka, świąd, pokrzywka, zmiany skórne, wysypka plamista, ból pleców, bóle mięśni, ból kości, nieprawidłowa barwa moczu, osłabienie, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Częstość nieznaną: polekowe uszkodzenie wątroby, odbarwienie skóry, hiperpigmentacja skóry.

Opis wybranych działań niepożądanych

Incydenty zakrzepowe / zakrzepowo-zatorowe

W 3 kontrolowanych i 2 niekontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych u dorosłych pacjentów z 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).

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

W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C ($n=1\,439$), incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 38 z 955 pacjentów (4%) leczonych eltrombopagiem oraz u 6 z 484 pacjentów (1%) w grupie placebo. Najczęstszym incydem zakrzepowo-zatorowym w obu grupach leczenia była zakrzepica żyły wrotnej (zaburzenie to wystąpiło u 2% pacjentów leczonych eltrombopagiem oraz u $<1\%$ pacjentów otrzymujących placebo). U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ($\leq 35\text{ g/l}$) lub z wynikiem ≥ 10 w skali MELD ryzyko wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego było 2 razy wyższe niż u pacjentów z większym stężeniem albumin; w grupie pacjentów w wieku ≥ 60 lat ryzyko wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego było dwukrotnie większe niż u pacjentów młodszych.

Dekompensacja czynności wątroby (podczas stosowania równocześnie z interferonem)

Pacjenci z przewlekłym zakażeniem wirusem WZW C i marskością wątroby mogą być w grupie zwiększonego ryzyka dekompensacji czynności wątroby podczas otrzymywania leczenia interferonem alfa. W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z małopłytkowością i zakażeniem wirusem WZW C, dekompensację czynności wątroby (wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żyłaków, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej) obserwowano częściej w grupie eltrombopagu (11%) niż w grupie placebo (6%). U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albumin ($\leq 35\text{ g/l}$) lub wyjściowym wynikiem ≥ 10 w skali MELD ryzyko dekompensacji czynności wątroby było 3 razy większe, jak też częściej występowały zdarzenia niepożądane ze skutkiem śmiertelnym niż wśród pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą wątroby. Eltrombopag należy podawać takim pacjentom tylko po starannym rozważeniu spodziewanych korzyści w stosunku do ryzyka. Pacjentów z tej grupy należy uważnie monitorować w celu wykrycia występowania objawów przedmiotowych lub podmiotowych dekompensacji czynności wątroby.

Toksyczne działanie na wątrobę

W kontrolowanych badaniach klinicznych ze stosowaniem eltrombopagu w przewlekłej ITP obserwowano zwiększenie aktywności AlAT, AspAT i stężenia bilirubiny w surowicy.

Zmiany te były w większości łagodne (stopnia 1-2), odwracalne i nie towarzyszyły im klinicznie istotne objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby. W 3 badaniach kontrolowanych placebo prowadzonych z udziałem dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP u 1 pacjenta z grupy placebo i 1 pacjenta z grupy eltrombopagu wystąpiły nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby stopnia 4. W dwóch badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat) z przewlekłą ITP aktywność AlAT $\geq 3 \times \text{GGN}$ zgłaszano u 4,7% pacjentów z grupy eltrombopagu i 0% pacjentów z grupy placebo. W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z WZW C, aktywność AlAT lub AspAT $\geq 3 \times \text{GGN}$ zgłaszano u 34% i 38% pacjentów odpowiednio z grupy eltrombopagu i placebo. U większości pacjentów otrzymujących eltrombopag w skojarzeniu z peginterferonem / rybawiryną wystąpiła pośrednia hiperbilirubinemia. Ogółem, stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 1,5 \times \text{GGN}$ zgłaszano u 76% i 50% pacjentów odpowiednio z grupy eltrombopagu i placebo.

W badaniu II fazy z jedną grupą terapeutyczną otrzymującą monoterapię z powodu opornej SAA, jednoczesne występowanie aktywności AlAT lub AspAT $>3 \times \text{GGN}$ przy stężeniu bilirubiny całkowitej (pośredniej) $>1,5 \times \text{GGN}$ zgłaszano u 5% pacjentów. Stężenie bilirubiny całkowitej $>1,5 \times \text{GGN}$ wystąpiło u 14% pacjentów.

Patrz wcześniejsze informacje zawarte w Skróconej informacji o leku.

Małopłytkowość po przerwaniu leczenia

W 3 kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących pierwotnej małopłytkowości immunologicznej 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.

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 niewielkiej liczby pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną przerwano leczenie eltrombopagiem z powodu zwiększenia ilości retykuliny w szpiku kostnym.

Nieprawidłowości cytogenetyczne

W badaniu klinicznym II fazy z eltrombopagiem w leczeniu odpornej SAA, w którym stosowano dawkę początkową 50 mg/dobę (zwiększaną co 2 tygodnie do maksymalnej dawki 150 mg/dobę) (ELT112523) wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 17,1% dorosłych pacjentów [7/41 (z których 4 miało zmiany w chromosomie 7)]. Mediana czasu do wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych w tym badaniu wyniosła 2,9 miesięcy.

W badaniu klinicznym II fazy z eltrombopagiem w leczeniu odpornej SAA, w którym stosowano dawkę 150 mg/dobę (z uwzględnieniem modyfikacji dawkowania ze względu na pochodzenie etniczne lub wiek, zgodnie ze wskazaniami (ELT116826), wystąpienie nowych nieprawidłowości cytogenetycznych obserwowano u 22,6% dorosłych pacjentów [7/31 (z których 3 miało zmiany w chromosomie 7)]. U wszystkich 7 pacjentów wyjściowy wynik badania cytogenetycznego był prawidłowy. U sześciu pacjentów nieprawidłowości cytogenetyczne wystąpiły w 3. miesiącu leczenia eltrombopagiem, a u jednego pacjenta nieprawidłowości cytogenetyczne wystąpiły w miesiącu 6.

Hematologiczne nowotwory złośliwe

W jednoramiennym, otwartym badaniu z zastosowaniem eltrombopagu w leczeniu SAA, u trzech (7%) pacjentów rozpoznano MDS w czasie leczenia eltrombopagiem, w dwóch toczących się badaniach (ELT116826 i ELT116643) u 1/28 (4%) pacjentów i 1/62 (2%) pacjentów rozpoznano MDS lub AML w każdym z tych badań.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu leku do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (patrz ChPL).

Pozwolenia Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu nr: EU/1/10/612/001-013

Podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlandia

Kategoria dostępności: Rpz- Lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

Uwaga: Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku.

PEŁNA INFORMACJA O LEKU JEST DOSTĘPNA W:

Novartis Poland Sp. z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa, tel. (22) 375 48 88

Opracowano: 02/2026