

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eltrombopag Viatris 12,5 mg potahované tablety  
Eltrombopag Viatris 25 mg potahované tablety  
Eltrombopag Viatris 50 mg potahované tablety  
Eltrombopag Viatris 75 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Eltrombopag Viatris 12,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopag-olamin v množství odpovídajícím 12,5 mg eltrombopagu.

### Eltrombopag Viatris 25 mg potahované tablety

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

### Eltrombopag Viatris 50 mg potahované tablety

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

### Eltrombopag Viatris 75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopag-olamin v množství odpovídajícím 75 mg eltrombopagu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

### Eltrombopag Viatris 12,5 mg potahované tablety

Bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní, potahovaná tableta (přibližně 6 mm v průměru) s vyraženým 'L' na jedné straně.

### Eltrombopag Viatris 25 mg potahované tablety

Bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní, potahovaná tableta (přibližně 7 mm v průměru) s vyraženým '25' na jedné straně.

### Eltrombopag Viatris 50 mg potahované tablety

Hnědá, kulatá, bikonvexní, potahovaná tableta (přibližně 10 mm v průměru) s vyraženým '50' na jedné straně.

### Eltrombopag Viatris 75 mg potahované tablety

Růžová, kulatá, bikonvexní, potahovaná tableta (přibližně 11 mm v průměru) s vyraženým '75' na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

Přípravek Eltrombopag Viatris je indikován k léčbě trombocytopenie u dospělých pacientů s chronickou infekcí virem hepatitidy C (HCV), u kterých je stupeň trombocytopenie hlavním faktorem zabráňujícím zahájení terapie založené na interferonu nebo omezujícím možnost pokračovat v optimální terapii založené na interferonu (viz body 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

#### Dávkování

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

Léčivé přípravky obsahující eltrombopag mohou být dostupné jako prášek pro perorální suspenzi pod jinými obchodními názvy. To je třeba brát v potaz u pacientů, kteří mají problémy s polknutím ve formě tablet, například u pediatrických pacientů. Prášek pro perorální suspenzi může vést k vyšší expozici eltrombopagu než tabletová léková forma (viz bod 5.2). Pokud se přechází mezi tabletou a práškem pro perorální suspenzi, má být počet krevních destiček monitorován každý týden po dobu 2 týdnů.

#### Imunitní (primární) trombocytopenie

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

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

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

#### *Pediatrická populace ve věku od 1 roku do 5 let*

Doporučená zahajovací dávka eltrombopagu je 25 mg jednou denně.

#### *Monitorování a úprava dávky*

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

V průběhu léčby eltrombopagem mají být pravidelně sledovány hematologické parametry a hladiny jaterních testů. Úprava dávkovacího režimu eltrombopagu se provádí v závislosti na počtu krevních destiček podle tabulky 1. Během léčby eltrombopagem se stanovuje celkový krevní obraz (KO), včetně počtu krevních destiček, a provedení nátěrů z periferní krve, v týdenním intervalu až do dosažení stabilního počtu krevních destiček ( $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  po dobu nejméně 4 týdnů). Poté se celkový krevní obraz (KO), včetně počtu krevních destiček, a nátěrů z periferní krve, monitoruje měsíčně.

**Tabulka 1 Úprava dávky eltrombopagu u pacientů s ITP**

| Počet krevních destiček                                                                                                                                                                                                               | Úprava dávky nebo odpověď                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $< 50\,000/\mu\text{l}$ po alespoň 2 týdnech léčby                                                                                                                                                                                    | Zvyšte denní dávku o 25 mg až do maximální dávky 75 mg/den*.                                                                                                                                           |
| $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ až $\leq 150\,000/\mu\text{l}$                                                                                                                                                                             | Užijte nejnižší dávku eltrombopagu a/nebo souběžnou léčbu ITP k udržení počtu krevních destiček, který zabráni krvácení nebo povede ke snížení jeho rizika.                                            |
| $> 150\,000/\mu\text{l}$ až $\leq 250\,000/\mu\text{l}$                                                                                                                                                                               | Snižte denní dávku o 25 mg.<br>Vyčkejte 2 týdny k posouzení efektu tohoto kroku a jakýchkoliv následných úprav dávky*.                                                                                 |
| $> 250\,000/\mu\text{l}$                                                                                                                                                                                                              | Vysaďte eltrombopag; zvyšte kontrolu počtu krevních destiček na 2x týdně.<br><br>Jakmile je počet krevních destiček $\leq 100\,000/\mu\text{l}$ , znovu zahajte léčbu s denní dávkou sníženou o 25 mg. |
| <p>* U pacientů užívajících 25 mg eltrombopagu obden zvyšte dávku na 25 mg jednou denně.<br/>         • U pacientů užívajících 25 mg eltrombopagu jednou denně zvažte užívání 12,5 mg jednou denně nebo alternativně 25 mg obden.</p> |                                                                                                                                                                                                        |

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

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

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

#### *Přerušení léčby*

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

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

#### *Trombocytopenie spojená s chronickou hepatitidou C (HCV)*

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

V klinických studiích se většinou začal počet krevních destiček zvyšovat během 1 týdne od zahájení léčby eltrombopagem. Cílem léčby eltrombopagem má být dosažení nejnižšího počtu krevních

destiček nutného pro zahájení antivirové terapie v souladu s doporučeními pro klinickou praxi. Během antivirové léčby má být cílem podávání eltrombopagu udržení počtu krevních destiček na úrovni potřebné pro prevenci rizika krvácivých komplikací, obvykle přibližně 50 000–75 000/μl. Je zapotřebí se vyvarovat počtu krevních destiček > 75 000/μl. Má být použita nejnižší dávka eltrombopagu, která umožňuje dosažení uvedených cílových hodnot. Úpravy dávky závisí na odpovědi v počtu krevních destiček.

#### *Úvodní dávkovací režim*

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

#### *Monitorování a úprava dávky*

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

Během antivirové terapie má být dávka eltrombopagu upravena tak, aby nebylo nutné snižovat dávku peginterferonu kvůli snížení počtu krevních destiček, které může pro pacienta znamenat riziko krvácení (viz tabulka 2). Počet krevních destiček má být během antivirové terapie monitorován každý týden až do dosažení stabilního počtu krevních destiček, obvykle přibližně 50 000–75 000/μl. Poté má být každý měsíc prováděno vyšetření celkového krevního obrazu (KO) včetně počtu krevních destiček a nátěrů periferní krve. Snížení denní dávky o 25 mg má být zváženo, pokud se počet krevních destiček zvýší nad požadovanou cílovou hodnotu. Na posouzení efektu tohoto kroku a jakékoli následné úpravy dávky je doporučeno počkat 2 týdny.

Dávka 100 mg eltrombopagu jednou denně se nesmí překročit.

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

| Počet krevních destiček                                                                                                                                                                                                                                       | Úprava dávky nebo odpověď                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 50 000/μl po nejméně 2 týdnech léčby                                                                                                                                                                                                                        | Zvyšte denní dávku o 25 mg až do maximální dávky 100 mg/den.                                                                                                                            |
| ≥ 50 000/μl až ≤ 100 000/μl                                                                                                                                                                                                                                   | Užijte nejnižší dávku eltrombopagu tak, aby nebylo nutno snižovat dávky peginterferonu.                                                                                                 |
| > 100 000/μl až ≤ 150 000/μl                                                                                                                                                                                                                                  | Snižte denní dávku o 25 mg. Vyčkejte 2 týdny k posouzení efektu tohoto kroku a jakýchkoliv následných úprav dávky*.                                                                     |
| > 150 000/μl                                                                                                                                                                                                                                                  | Vysaďte eltrombopag; zvyšte kontrolu počtu krevních destiček na 2x týdně.<br><br>Jakmile je počet krevních destiček ≤ 100 000/μl, znovu zahajte léčbu s denní dávkou sníženou o 25 mg*. |
| <p>* U pacientů užívajících 25 mg eltrombopagu jednou denně se má zvážit opětovné zahájení léčby dávkou 25 mg obden.</p> <p>• Při zahájení antivirové terapie může počet krevních destiček klesnout, dávka eltrombopagu by se tedy neměla snižovat ihned.</p> |                                                                                                                                                                                         |

#### *Ukončení léčby*

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

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

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Porucha funkce jater*

Eltrombopag nemá být podáván pacientům s ITP, kteří mají poruchu funkce jater (skóre dle Childa a Pugh  $\geq 5$ ), jestliže nelze předpokládat, že přínos léčby převáží riziko vzniku trombózy portální žíly (viz bod 4.4).

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

U trombocytopenických pacientů s chronickou HCV a lehkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh  $\leq 6$ ) není potřeba upravovat dávku. U pacientů s chronickou HCV s poruchou funkce jater má být podávání eltrombopagu zahájeno v dávce 25 mg jednou denně (viz bod 5.2). Po zahájení podávání eltrombopagu pacientům s poruchou funkce jater má být před zvýšením dávky dodržen interval 2 týdny.

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

#### *Starší pacienti*

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

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

#### *Pacienti z východní a jihovýchodní Asie*

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

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

#### *Pediatrická populace*

Přípravek Eltrombopag Viatrix se nedoporučuje používat u dětí mladších 1 roku s ITP z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti. Bezpečnost a účinnost eltrombopagu u dětí a dospívajících ( $< 18$  let) s trombocytopenií spojenou s chronickou HCV nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

## Způsob podání

Perorální podání.

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U trombocytopenických pacientů s HCV a s pokročilým jaterním onemocněním, které je definováno hladinami albuminu  $\leq 35$  g/l nebo modelem pro konečné stadium onemocnění jater (MELD) skóre  $\geq 10$ , existuje zvýšené riziko nežádoucích účinků včetně potenciálně fatální jaterní dekompenzace a tromboembolických příhod, pokud jsou léčeni eltrombopagem v kombinaci s terapií založenou na interferonu. Navíc byl přínos léčby vyjádřený jako poměr dosažené setrvalé virologické odpovědi (sustained virological response, SVR) v porovnání s placebem u těchto pacientů omezený (zejména u pacientů s výchozí hladinou albuminu  $\leq 35$  g/l) v porovnání s celou skupinou pacientů s HCV. Léčba eltrombopagem má být u těchto pacientů zahájena pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou pokročilé HCV, a pouze v případech, že riziko trombocytopenie nebo nemožnost antivirové terapie vyžadují zásah. Pokud je léčba považována za klinicky indikovanou, je zapotřebí tyto pacienty pečlivě sledovat.

## Kombinace s přímo působícími antivirotiky

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

## Riziko hepatotoxicity

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

Sérové hladiny alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubinu se stanovují před zahájením terapie eltrombopagem, poté každé 2 týdny v průběhu fáze úpravy dávkování a následně jednou za měsíc po stabilizaci dávky. Eltrombopag inhibuje UGT1A1 a OATP1B1, což může vést k nepřímé hyperbilirubinémii. Při zvýšení bilirubinu se má rozlišovat, zda se jedná o přímý či nepřímý bilirubin. Abnormální hladiny jaterních testů je nutno opakovaně zhodnotit v průběhu 3 až 5 dnů. Pokud jsou abnormality potvrzeny, monitorují se sérové hladiny jaterních testů až do doby vymizení abnormálních hodnot, jejich následné stabilizace nebo návratu k výchozím hodnotám. Terapie eltrombopagem se má přerušit, pokud se hladiny ALT zvýší ( $\geq 3$  násobek horní hranice normálu (upper limit of normal – ULN) u pacientů s normálními jaterními funkcemi nebo  $\geq 3$  násobek výchozí hodnoty nebo  $> 5$  násobek ULN, podle toho, která hodnota je nižší, u pacientů s aminotransferázami zvýšenými již před léčbou) a pokud:

- stále stoupají, nebo
- přetrvávají po dobu  $\geq 4$  týdnů, nebo
- jsou doprovázeny zvýšením hladiny přímého bilirubinu, nebo
- jsou doprovázeny klinickými příznaky jaterního poškození nebo průkazem jaterní dekompenzace.

Pokud je eltrombopag podáván pacientům s jaterním onemocněním, je vyžadováno zvýšené pozornosti. Pacientům s ITP a SAA (těžkou aplastickou anémií) s poruchou jaterních funkcí má být podávána nižší úvodní dávka eltrombopagu. Vyžaduje se pečlivé sledování pacientů s poruchou jaterních funkcí (viz bod 4.2).

#### Jaterní dekompenzace (podání s interferonem)

Jaterní dekompenzace u pacientů s chronickou hepatitidou C: doporučuje se sledovat pacienty s nízkou hladinou albuminu ( $\leq 35$  g/l) nebo s MELD skóre před zahájením léčby  $\geq 10$ .

U pacientů s chronickou HCV s jaterní cirhózou může být riziko jaterní dekompenzace při podání interferonu alfa. Ve dvou kontrolovaných klinických studiích u trombocytopenických pacientů s HCV nastala jaterní dekompenzace (ascites, hepatická encefalopatie, krvácení z varixů, spontánní bakteriální peritonitida) častěji v rameni s eltrombopagem (11 %) než v rameni s placebem (6 %). U pacientů s nízkými hladinami albuminu ( $\leq 35$  g/l) nebo s MELD skóre ve výchozím stavu  $\geq 10$  bylo 3krát vyšší riziko jaterní dekompenzace a zvýšené riziko fatálních nežádoucích účinků v porovnání s pacienty s méně pokročilým jaterním onemocněním. Navíc byl přínos léčby vyjádřený jako poměr dosažené SVR v porovnání s placebem u těchto pacientů omezený (zejména u pacientů s výchozí hladinou albuminu  $\leq 35$  g/l) v porovnání s celou skupinou. Eltrombopag má být těmto pacientům podán pouze po pečlivém posouzení očekávaného přínosu v porovnání s riziky. Pacienti s těmito charakteristikami mají být pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytují známky a příznaky jaterní dekompenzace. Kritéria k vysazení léčby je třeba vyhledat v odpovídajícím souhrnu údajů o přípravku (SmPC) přípravku s interferonem. Pokud je antivirová terapie vysazena kvůli jaterní dekompenzaci, má být léčba eltrombopagem ukončena.

#### Trombotické/tromboembolické komplikace

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

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

V klinických studiích s eltrombopagem u pacientů s ITP byly tromboembolické příhody pozorovány při nízkých nebo normálních počtech krevních destiček. Při podávání eltrombopagu pacientům se známými rizikovými faktory tromboembolismu, které zahrnují, ale nejsou omezeny na vrozené (např. Leidská mutace faktoru V) nebo získané rizikové faktory (např. deficit antitrombinu III,

antifosfolipidový syndrom), pokročilý věk, déle trvající imobilizace, malignity, hormonální antikoncepce a hormonální substituční terapie, operace/úraz, obezita, kouření, je zapotřebí opatrnost. Počet krevních destiček má být pečlivě sledován a při zvýšení nad stanovenou cílovou hodnotu má být zváženo snížení dávky nebo ukončení léčby eltrombopagem (viz bod 4.2). U pacientů s rizikem TEE jakéhokoli původu má být zvážen poměr rizika a přínosu léčby.

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

Eltrombopag nemá být podáván pacientům s ITP s poruchou funkce jater (skóre  $\geq 5$  dle Childa a Pugh), pokud očekávaný přínos nepřevýší identifikované riziko trombózy portální žíly. Pokud je léčba považována za odpovídající, je při podávání eltrombopagu pacientům s poruchou funkce jater zapotřebí opatrnost (viz body 4.2 a 4.8).

#### Krvácení po přerušení léčby eltrombopagem

Při přerušení léčby eltrombopagem se pravděpodobně znovu objeví trombocytopenie. Po přerušení léčby eltrombopagem se počet krevních destiček vrátí u většiny pacientů k výchozím hodnotám v průběhu 2 týdnů, což zvyšuje riziko krvácení a v některých případech to ke krvácení může vést. Toto riziko se zvyšuje, pokud je léčba eltrombopagem přerušena při současném podávání antikoagulačních nebo antiagregačních přípravků. Při přerušení léčby eltrombopagem se doporučuje znovu zahájit léčbu ITP v souladu se současnými léčebnými postupy. Další léčebný postup může zahrnovat přerušení antikoagulační a/nebo antiagregační terapie; změnu antikoagulační léčby nebo podání krevních destiček. Počet krevních destiček musí být monitorován jednou týdně po dobu 4 týdnů od přerušení léčby eltrombopagem.

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

#### Tvorba retikulinových vláken v kostní dřeni a riziko fibrózy kostní dřene

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

Před zahájením léčby eltrombopagem má být pečlivě vyšetřen nátěr z periferní krve k výchozímu stanovení morfologických abnormalit krevních buněk. Po nastavení stabilní dávky eltrombopagu se celkový krevní obraz včetně počtu bílých krvinek a diferenciálního rozpočtu bílých krvinek provádí jednou měsíčně. Pokud jsou zpozorovány nezralé nebo dysplastické buňky, je nutné další vyšetření nátěru z periferní krve ke zhodnocení nových nebo zhoršení se stávajících morfologických abnormalit (např. kapkovité nebo jaderné červené krvinky, nezralé bílé krvinky) nebo cytopenie. Pokud se u pacienta objeví nové morfologické abnormality, nebo se zhorší ty stávající, nebo se rozvine cytopenie, je nutné léčbu eltrombopagem přerušit a zvážit biopsii kostní dřene, včetně zhodnocení fibrotizace kostní dřene.

#### Progrese již přítomného myelodysplastického syndromu (MDS)

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

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

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

Účinnost a bezpečnost eltrombopagu nebyla stanovena pro léčbu trombocytopenie způsobené MDS. Eltrombopag nemá být mimo klinické studie používán k léčbě trombocytopenie způsobené MDS.

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

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

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

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

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

### Oční změny

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

### Prodloužení intervalu QT/QTc

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

### Ztráta odpovědi na eltrombopag

Ztráta odpovědi nebo selhávání v udržení odpovědi krevních destiček na léčbu eltrombopagem při doporučeném dávkovacím rozmezí má vést k pátrání po vyvolávajících faktorech, včetně zvýšené tvorby retikulinových vláken v kostní dřeni.

### Pediatrická populace

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

### Interference s laboratorními testy

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

### Obsah sodíku

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Účinky eltrombopagu na jiná léčiva

#### *Inhibitory HMG CoA reduktázy*

Podávání eltrombopagu v dávce 75 mg jednou denně po dobu 5 dnů spolu s jednotlivou dávkou 10 mg rosuvastatinu, jako substrátu OATP1B1 a BCRP, 39 zdravým dospělým subjektům zvýšilo hladinu  $C_{max}$  rosuvastatinu v plazmě o 103 % (90% interval spolehlivosti [IS]: 82 %, 126 %) a  $AUC_{0-\infty}$  o 55 % (90% IS: 42 %, 69 %). Interakce jsou rovněž očekávány s dalšími inhibitory HMG-CoA reduktázy, včetně atorvastatinu, fluvastatinu, lovastatinu, pravastatinu a simvastatinu. Pokud jsou statiny podávány spolu s eltrombopagem, má být zváženo snížení dávky statinů a a třeba pečlivě monitorovat jejich nežádoucí účinky (viz bod 5.2).

#### *Substráty OATP1B1 a BCRP*

Eltrombopag a substráty OATP1B1 (např. methotrexát) a BCRP (např. topotekan a methotrexát) se mají společně podávat pouze s opatrností (viz bod 5.2).

#### *Substráty cytochromu P450*

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

### Inhibitory proteázy HCV

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

Současné podávání jednotlivé dávky 200 mg eltrombopagu s 800 mg bocepreviru každých 8 hodin neovlivnilo plazmatickou AUC<sub>(0-τ)</sub> bocepreviru, ale zvýšilo C<sub>max</sub> o 20 % a snížilo C<sub>min</sub> o 32 %. Klinický význam snížení C<sub>min</sub> nebyl stanoven, doporučuje se zvýšené klinické a laboratorní monitorování suprese HCV.

### Účinky jiných léčiv na eltrombopag

#### Cyklosporin

Při současném podávání eltrombopagu s dávkou 200 mg a 600 mg cyklosporinu (BCRP inhibitor) byla pozorována snížená expozice eltrombopagu. Současné podání dávky 200 mg cyklosporinu snížilo C<sub>max</sub> eltrombopagu o 25 % a AUC<sub>0-∞</sub> o 18 %. Současné podání dávky 600 mg cyklosporinu snížilo C<sub>max</sub> eltrombopagu o 39 % a AUC<sub>0-∞</sub> o 24 %. Úprava dávky eltrombopagu je povolena v průběhu léčby na základě počtu krevních destiček pacienta (viz bod 4.2). Počet krevních destiček má být monitorován alespoň jednou týdně po dobu 2 až 3 týdnů při současném podávání s cyklosporinem. V tomto případě může být nutné zvýšit dávku eltrombopagu na základě počtu krevních destiček.

#### Polyvalentní kationty (chelace)

Eltrombopag tvoří s polyvalentními kationty (jako je železo, kalcium, magnezium, hliník, selen a zinek) cheláty. Podání jednotlivé dávky eltrombopagu 75 mg s antacidem obsahujícím polyvalentní kationty (1 524 mg hydroxidu hlinitého a 1 425 mg uhličitanu hořečnatého) snížilo plazmatické AUC<sub>0-∞</sub> eltrombopagu o 70 % (90% IS: 64 %, 76 %) a C<sub>max</sub> o 70 % (90% IS: 62 %, 76 %). Eltrombopag se má užívat nejméně dvě hodiny před nebo čtyři hodiny po přípravcích jako jsou antacida, mléčné výrobky nebo minerální doplňky obsahující polyvalentní kationty, aby se zabránilo významnému snížení absorpce eltrombopagu v důsledku chelace (viz body 4.2 a 5.2).

#### Lopinavir/ritonavir

Současné podání eltrombopagu s lopinavirem/ritonavirem může způsobit pokles koncentrace eltrombopagu. Klinická studie u 40 zdravých dobrovolníků ukázala, že současné podání jedné 100mg dávky eltrombopagu a opakovaných dávek lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg 2krát denně mělo za následek pokles hladin eltrombopagu v krevní plazmě: AUC<sub>0-∞</sub> se snížila o 17 % (90% interval spolehlivosti: 6,6 %, 26,6 %). S ohledem na uvedené skutečnosti je zapotřebí zvýšená opatrnost při současném podávání eltrombopagu s lopinavirem/ritonavirem. Počet krevních destiček má být u pacientů při zahájení nebo přerušení terapie lopinavirem/ritonavirem pečlivě monitorován současně s vhodnou úpravou dávky eltrombopagu.

#### Inhibitory a induktory CYP1A2 a CYP2C8

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

### Inhibitory proteázy HCV

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

### Léčivé přípravky k léčbě ITP

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

### Interakce s potravou

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

Podání jedné 50mg dávky eltrombopagu ve formě tablet se standardní vysocekalorickou, vysocetunou snídaní, obsahující mléčné výrobky, snížilo průměrné plazmatické koncentrace eltrombopagu  $AUC_{0-\infty}$  o 59 % a  $C_{max}$  o 65 %.

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

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

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

Eltrombopag není doporučen v průběhu těhotenství.

### Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

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

### Kojení

Není známo, zda jsou eltrombopag nebo jeho metabolity vylučovány do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokazují, že eltrombopag je do mléka pravděpodobně vylučován (viz bod 5.3),

proto riziko pro kojence nemůže být vyloučeno. Při zvažování, zda přerušit kojení nebo pokračovat v léčbě eltrombopagem nebo ji přerušit, je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

### Fertilita

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

#### *Imunitní (primární) trombocytopenie u dospělých a pediatrických pacientů*

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

Bezpečnost eltrombopagu u pediatrických pacientů (ve věku 1 až 17 let) s již léčenou ITP byla demonstrována ve dvou studiích (n = 171) (viz bod 5.1). PETIT2 (TRA115450) byla dvoudílná, dvojité zaslepená, otevřená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 a dostávali eltrombopag (n = 63) nebo placebo (n = 29) po dobu až 13 týdnů, v randomizované části studie. PETIT (TRA108062) byla trojdílná, kohortová (staggered design), otevřená, dvojité zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 a dostávali eltrombopag (n = 44) nebo placebo (n = 21) po dobu až 7 týdnů. Profil nežádoucích účinků byl srovnatelný s tím, který je popsán u dospělých s některými dalšími nežádoucími účinky, které jsou označeny symbolem ♦ v tabulce níže. Nejčastějšími nežádoucími účinky u pediatrických ITP pacientů ve věku od jednoho roku (frekvence větší nebo rovná 3 % a častější než při podání placeba) byly infekce horních cest dýchacích, nasofaryngitida, kašel, horečka, abdominální bolest, orofaryngeální bolest, bolest zubů a rinorea.

#### *Trombocytopenie spojená s HCV u dospělých pacientů*

Bezpečnost a účinnost eltrombopagu u trombocytopenických pacientů s HCV, kteří byli zároveň způsobilí k zahájení antivirové terapie, byla hodnocena v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných, multicentrických studiích ENABLE 1 (TPL103922, n = 716, 715 léčených eltrombopagem) a ENABLE 2 (TPL108390, n = 805). V HCV studiích byla populace tvořena všemi randomizovanými pacienty, kteří dostávali dvojité zaslepený studijní léčivý přípravek během části 2 studie ENABLE 1 (léčba eltrombopagem n = 450, léčba placebem n = 232) a studie ENABLE 2 (léčba eltrombopagem n = 506, léčba placebem n = 252). Pacienti jsou analyzováni podle druhu léčby (celkový počet dvojité zaslepených pacientů, eltrombopag n = 955 a placebo n = 484). Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky, které se objevily, byly hepatotoxicita a

trombotické/tromboembolické příhody. Nejčastější nežádoucí účinky zaznamenané u nejméně 10 % pacientů zahrnovaly: bolest hlavy, anemii, sníženou chuť k jídlu, kašel, nauzeu, průjem, hyperbilirubinemii, alopecii, pruritus, myalgii, pyrexii, únavu, onemocnění podobné chřipce, astenii, zimnici a edém.

#### Těžká aplastická anemie u dospělých pacientů

Bezpečnost eltrombopagu u dospělých pacientů s SAA byla hodnocena v jednoramenné, otevřené studii (n = 43), ve které bylo léčeno 11 pacientů (26 %) po dobu > 6 měsíců a 7 pacientů (16 %) bylo léčeno > 1 rok (viz bod 5.1). Nejčastější nežádoucí účinky objevující se u nejméně 10 % pacientů zahrnovaly: bolest hlavy, závratě, kašel, orofaryngeální bolest, rinoreu, nauzeu, průjem, abdominální bolest, zvýšení aminotransferáz, artralgie, bolest končetin, svalové křeče, únavu a pyrexii.

#### Těžká aplastická anemie u pediatrické populace

Bezpečnost eltrombopagu u pediatrických pacientů s refrakterní/relabující (kohorta A; n=14) nebo dosud neléčenou (kohorta B; n=37) SAA je hodnocena v probíhající otevřené, nekontrolované studii s eskalací dávky u každého pacienta (celkem n=51) (podrobnosti o studii viz také bod 5.1). Nežádoucí účinky zvláštního zájmu zahrnující akutní poškození ledvin, hepatotoxicitu, tromboembolické příhody a klonální evoluci nebo cytogenetickou abnormalitu byly hlášeny u 29 (56,9 %), 39 (76,5 %), 2 (3,9 %), a 1 (2,0 %) pacienta. Celkově byly frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků eltrombopagu pozorované u pediatrických pacientů s SAA konzistentní s nežádoucími účinky pozorovanými u dospělých pacientů s SAA.

#### Přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky ve studiích s dospělými pacienty s ITP (n = 763), studiích s pediatrickými pacienty s ITP (n = 171), studiích s HCV (n = 1 520), studiích s dospělými pacienty s SAA (n = 43), studii s pediatrickými pacienty s SAA (n=51) a post-marketingových hlášeních jsou uvedeny níže seřazené podle MedDRA tříd orgánových systémů a podle frekvence (tabulky 4, 5 a 6). V každé systémově-orgánové třídě jsou nežádoucí účinky řazeny podle četnosti tak, že nejčastější nežádoucí účinek je na prvním místě. Četnost přiřazená ke každému nežádoucímu účinku je založena na následujících kategoriích (CIOMS III): velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 3 Nežádoucí účinky v populaci z ITP studií**

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                                         | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace                                                     | Velmi časté      | Nasofaryngitida*, infekce horních dýchacích cest*                                                            |
|                                                                         | Časté            | Faryngitida, chřipka, orální herpes, pneumonie, sinusitida, tonzilitida, infekce dýchacích cest, gingivitida |
|                                                                         | Méně časté       | Kožní infekce                                                                                                |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | Méně časté       | Rakovina rektosigmoidea                                                                                      |

| <b>Třídy orgánových systémů</b>            | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému        | Časté            | Anemie, eozinofilie, leukocytóza, trombocytopenie, snížení hemoglobinu, snížení počtu bílých krvinek                                                                                                                          |
|                                            | Méně časté       | Anizocytóza, hemolytická anemie, myelocytóza, zvýšení počtu neutrofilních tyčků, přítomnost myelocytů, zvýšení počtu krevních destiček, zvýšení hladiny hemoglobinu                                                           |
| Poruchy imunitního systému                 | Méně časté       | Hypersenzitivita                                                                                                                                                                                                              |
| Poruchy metabolismu a výživy               | Časté            | Hypokalemie, snížení chuti k jídlu, zvýšení kyseliny močové v krvi                                                                                                                                                            |
|                                            | Méně časté       | Anorexie, dna, hypokalcemie                                                                                                                                                                                                   |
| Psychiatrické poruchy                      | Časté            | Poruchy spánku, deprese                                                                                                                                                                                                       |
|                                            | Méně časté       | Apatie, alterace nálady, plačtivost                                                                                                                                                                                           |
| Poruchy nervového systému                  | Časté            | Parestezie, hypoestezie, somnolence, migréna                                                                                                                                                                                  |
|                                            | Méně časté       | Tremor, poruchy rovnováhy, dysestezie, hemiparéza, migréna s aurou, periferní neuropatie, periferní sensorická neuropatie, porucha řeči, toxická neuropatie, vaskulární bolest hlavy                                          |
| Poruchy oka                                | Časté            | Suché oko, rozmazané vidění, bolest oka, snížení zrakové ostrosti                                                                                                                                                             |
|                                            | Méně časté       | Zkalení čočky, astigmatismus, kortikální katarakta, zvýšené slzení, retinální hemoragie, retinální pigmentová epitelopatie, porucha zraku, abnormální výsledky testů ostrosti zraku, blefaritida, keratokonjunktivitida sicca |
| Poruchy ucha a labyrintu                   | Časté            | Bolest ucha, vertigo                                                                                                                                                                                                          |
| Srdeční poruchy                            | Méně časté       | Tachykardie, akutní infarkt myokardu, kardiovaskulární poruchy, cyanóza, sinusová tachykardie, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu                                                                                 |
| Cévní poruchy                              | Časté            | Hluboká žilní trombóza, hematomy, návaly horka                                                                                                                                                                                |
|                                            | Méně časté       | Embolie, superficiální tromboflebitida, zrudnutí                                                                                                                                                                              |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Velmi časté      | Kašel*                                                                                                                                                                                                                        |
|                                            | Časté            | Orofaryngeální bolest*, rinorea*                                                                                                                                                                                              |
|                                            | Méně časté       | Pulmonální embolie, pulmonální infarkt, nazální diskomfort, puchýře na orofaryngeální sliznici, onemocnění vedlejších dutin nosních, syndrom spánkové apnoe                                                                   |
| Gastrointestinální poruchy                 | Velmi časté      | Nauzea, průjem                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | Časté            | Vředy v ústech, bolest zubů*, zvracení, bolesti břicha*, krvácení z dutiny ústní, flatulence<br>* Velmi časté u pediatrických pacientů s ITP                                                                                  |
|                                            | Méně časté       | Sucho v ústech, glosodynie, palpační citlivost břicha, abnormální zbarvení stolice, otrava jídlem, časté vyprazdňování střev, hemateméza, orální diskomfort                                                                   |
| Poruchy jater a žlučových cest             | Velmi časté      | Zvýšení ALT†                                                                                                                                                                                                                  |
|                                            | Časté            | Zvýšení AST†, hyperbilirubinemie, abnormální funkce jater                                                                                                                                                                     |
|                                            | Méně časté       | Cholestáza, jaterní léze, zánět jater, poškození jater způsobené léky                                                                                                                                                         |

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                                                                                                                                                                                                                                                   | Časté            | Vyrážka, alopecie, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, petechie                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                | Méně časté       | Kopřivka, dermatóza, chladný pot, erytém, melanóza, poruchy pigmentace, diskolorace kůže, exfoliace kůže                                           |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň                                                                                                                                                                                                                            | Velmi časté      | Bolest zad                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                | Časté            | Myalgie, svalové spazmy, muskuloskeletární bolest, bolest kostí                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                | Méně časté       | Svalová slabost                                                                                                                                    |
| Poruchy ledvin a močových cest                                                                                                                                                                                                                                                 | Časté            | Proteinurie, zvýšení kreatininu v krvi, trombotická mikroangiopatie s renálním selháním <sup>‡</sup>                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                | Méně časté       | Renální selhání, leukocyturie, lupoidní nefritida, nykturie, zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení poměru bílkoviny v moči ku kreatininu v moči |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                                                                                                                                                                                                                                           | Časté            | Menoragie                                                                                                                                          |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace                                                                                                                                                                                                                                      | Časté            | Pyrexie*, bolest na hrudi, astenie<br>* Velmi časté u pediatrických pacientů s ITP                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                | Méně časté       | Pocity horka, hemoragie cévy v místě vpichu, pocit nervozity, zánět ran, malátnost, pocit přítomnosti cizího tělesa                                |
| Vyšetření                                                                                                                                                                                                                                                                      | Časté            | Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                | Méně časté       | Zvýšení albuminu v krvi, zvýšení celkové bílkoviny, snížení albuminu v krvi, zvýšení pH moči                                                       |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace                                                                                                                                                                                                                                     | Méně časté       | Spáleniny od slunce                                                                                                                                |
| <p>• Dodatečné nežádoucí účinky pozorované v pediatrických studiích (věk 1 rok až 17 let).</p> <p>† Zvýšení ALT a AST se může vyskytnout současně, ačkoliv s nižší frekvencí.</p> <p>‡ Skupinový termín s preferovanými termíny akutní poškození ledvin a renální selhání.</p> |                  |                                                                                                                                                    |

**Tabulka 4 Nežádoucí účinky v populaci z HCV studií (v kombinaci s antivirovou terapií interferonem a ribavirinem)**

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                                         | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace                                                     | Časté            | Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, nazofaryngitida, chřipka, orální herpes |
|                                                                         | Méně časté       | Gastroenteritida, faryngitida                                                                               |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | Časté            | Maligní nádory jater                                                                                        |
| Poruchy krve a lymfatického systému                                     | Velmi časté      | Anemie                                                                                                      |
|                                                                         | Časté            | Lymfopenie                                                                                                  |
|                                                                         | Méně časté       | Hemolytická anemie                                                                                          |
| Poruchy metabolismu a výživy                                            | Velmi časté      | Snížená chuť k jídlu                                                                                        |
|                                                                         | Časté            | Hyperglykemie, abnormální úbytek hmotnosti                                                                  |
| Psychiatrické poruchy                                                   | Časté            | Deprese, anxieta, poruchy spánku                                                                            |
|                                                                         | Méně časté       | Stav zmatenosti, agitace                                                                                    |

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                                                                         | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy nervového systému                                                                               | Velmi časté      | Bolest hlavy                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                         | Časté            | Závratě, poruchy pozornosti, dysgeuzie, hepatická encefalopatie, letargie, porucha paměti, parestezie                                                                                                                                                         |
| Poruchy oka                                                                                             | Časté            | Katarakta, retinální exsudáty, suché oko, okulární ikterus, retinální hemoragie                                                                                                                                                                               |
| Poruchy ucha a labyrintu                                                                                | Časté            | Vertigo                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Srdeční poruchy                                                                                         | Časté            | Palpitace                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy                                                              | Velmi časté      | Kašel                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                         | Časté            | Dyspnoe, orofaryngeální bolest, dyspnoe při námaze, produktivní kašel                                                                                                                                                                                         |
| Gastrointestinální poruchy                                                                              | Velmi časté      | Nauzea, průjem                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                         | Časté            | Zvracení, ascites, bolesti břicha, bolesti horní části břicha, dyspepsie, sucho v ústech, zácpa, abdominální distenze, bolest zubů, stomatitida, gastroesofageální reflux, hemoroidy, abdominální diskomfort, esofageální varixy                              |
|                                                                                                         | Méně časté       | Krvácení z jícnových varixů, gastritida, aftózní stomatitida                                                                                                                                                                                                  |
| Poruchy jater a žlučových cest                                                                          | Časté            | Hyperbilirubinemie, žloutenka, poškození jater způsobené léky                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                         | Méně časté       | Trombóza portální žíly, selhání jater                                                                                                                                                                                                                         |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                                                                            | Velmi časté      | Pruritus                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                         | Časté            | Vyrážka, suchá kůže, ekzém, svědivá vyrážka, erytém, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, alopecie                                                                                                                                                          |
|                                                                                                         | Méně časté       | Kožní léze, diskolorace kůže, hyperpigmentace pokožky, noční pocení                                                                                                                                                                                           |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň                                                     | Velmi časté      | Myalgie                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                         | Časté            | Artralgie, svalové spazmy, bolest zad, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, bolest kostí                                                                                                                                                                |
| Poruchy ledvin a močových cest                                                                          | Méně časté       | Trombotická mikroangiopatie s akutním renálním selháním <sup>†</sup> , dysurie                                                                                                                                                                                |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace                                                               | Velmi časté      | Pyrexie, únava, onemocnění podobné chřipce, astenie, zimnice                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                         | Časté            | Podrážděnost, bolest, malátnost, reakce v místě vpichu, nekardiální bolest na hrudi, otok, periferní otok                                                                                                                                                     |
|                                                                                                         | Méně časté       | Pruritus v místě vpichu, vyrážka v místě vpichu, hrudní diskomfort                                                                                                                                                                                            |
| Vyšetření                                                                                               | Časté            | Zvýšení bilirubinu v krvi, snížení tělesné hmotnosti, snížení počtu bílých krvinek, snížení hemoglobinu, snížení počtu neutrofilů, zvýšení INR, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, zvýšení glukózy v krvi, snížení albuminu v krvi |
|                                                                                                         | Méně časté       | Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu                                                                                                                                                                                                                |
| <sup>†</sup> Skupinový termín s preferovanými termíny oligurie, renální selhání, porucha funkce ledvin. |                  |                                                                                                                                                                                                                                                               |

**Tabulka 5 Nežádoucí účinky v populaci z SAA studií**

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                     | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krevního a lymfatického systému             | Časté            | Neutropenie, infarkt sleziny                                                                                                                                                                                                       |
| Poruchy metabolismu a výživy                        | Časté            | Přetížení železem, snížená chuť k jídlu, hypoglykemie, zvýšená chuť k jídlu                                                                                                                                                        |
| Psychiatrické poruchy                               | Časté            | Anxieta, deprese                                                                                                                                                                                                                   |
| Poruchy nervového systému                           | Velmi časté      | Bolest hlavy, závrať                                                                                                                                                                                                               |
|                                                     | Časté            | Synkopa                                                                                                                                                                                                                            |
| Poruchy očí                                         | Časté            | Suché oko, katarakta, okulární ikterus, rozmazané vidění, porucha vidění, plovoucí zákalysklivce                                                                                                                                   |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy          | Velmi časté      | Kašel, orofaryngeální bolest, rinorea                                                                                                                                                                                              |
|                                                     | Časté            | Epistaxe                                                                                                                                                                                                                           |
| Gastrointestinální poruchy                          | Velmi časté      | Průjem, nauzea, bolest břicha                                                                                                                                                                                                      |
|                                                     | Časté            | Tvorba puchýřů na ústní sliznici, bolest v ústech, zvracení, abdominální diskomfort, zácpa, krvácení dásní, abdominální distenze, dysfagie, porucha zbarvení stolice, oteklý jazyk, porucha gastrointestinální motility, plynatost |
| Poruchy jater a žlučových cest                      | Velmi časté      | Zvýšené aminotransferázy                                                                                                                                                                                                           |
|                                                     | Časté            | Zvýšený krevní bilirubin (hyperbilirubinemie), žloutenka                                                                                                                                                                           |
|                                                     | Není známo       | Poškození jater způsobené léky                                                                                                                                                                                                     |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        | Časté            | Petechie, vyrážka, pruritus, kopřivka, kožní léze, makulární vyrážka                                                                                                                                                               |
|                                                     | Není známo       | Diskolorace kůže, hyperpigmentace pokožky                                                                                                                                                                                          |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Velmi časté      | Bolest kloubů, bolest končetin, svalové spasmy                                                                                                                                                                                     |
|                                                     | Časté            | Bolest zad, myalgie, bolest kostí                                                                                                                                                                                                  |
| Poruchy ledvin a močových cest                      | Časté            | Chromaturie                                                                                                                                                                                                                        |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace           | Velmi časté      | Únava, horečka, zimnice                                                                                                                                                                                                            |
|                                                     | Časté            | Astenie, periferní otok, malátnost                                                                                                                                                                                                 |
| Vyšetření                                           | Časté            | Zvýšení krevní kreatinfosfokinázy                                                                                                                                                                                                  |

Popis vybraných nežádoucích účinků

Trombotické/tromboembolické příhody (TEE)

Ve 3 kontrolovaných a 2 nekontrolovaných klinických studiích mezi dospělými pacienty s ITP dostávajícími eltrombopag (n = 466) prodělalo 17 pacientů celkem 19 tromboembolických příhod, což zahrnovalo (s klesající frekvencí výskytu) hlubokou žilní trombózu (n = 6), plicní embolii (n = 6), akutní infarkt myokardu (n = 2), cerebrální infarkt (n = 2), embolii (n = 1) (viz bod 4.4).

V placebem kontrolované studii (n = 288, populace ze studie bezpečnosti), ve které byli pacienti léčeni 2 týdny v rámci přípravy na podstoupení invazivních lékařských zákroků, se u 6 ze 143 (4 %) dospělých pacientů s chronickým jaterním onemocněním, kterým byl podáván eltrombopag, vyskytlo 7 případů tromboembolických příhod portálního venózního systému a u 2 ze 145 (1 %) pacientů ve skupině dostávající placebo se vyskytly 3 případy tromboembolických příhod (TEE). U pěti ze 6 pacientů léčených eltrombopagem se při počtu krevních destiček > 200 000/μl vyskytly tromboembolické příhody (TEE).

U pacientů, u kterých se vyskytly tromboembolické příhody, nebyl zjištěn žádný specifický rizikový faktor kromě počtu krevních destiček  $\geq 200\,000/\mu\text{l}$  (viz bod 4.4).

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

#### Jaterní dekompenzace (podání s interferonem)

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

#### Hepatotoxicita

V kontrolovaných klinických studiích u pacientů s chronickou ITP léčených eltrombopagem bylo pozorováno zvýšení sérové hladiny alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubinu (viz bod 4.4). Tyto nálezy byly většinou mírné (stupeň 1–2), reverzibilní, a nebyly doprovázeny klinicky významnými symptomy, které by mohly naznačovat poruchu jaterních funkcí. Ve 3 placebem kontrolovaných studiích u dospělých pacientů s chronickou ITP měl 1 pacient ze skupiny s placebem a 1 pacient ze skupiny s eltrombopagem abnormalitu jaterních testů stupně 4. Ve dvou placebem kontrolovaných studiích u pediatrických pacientů (ve věku od 1 roku do 17 let) s chronickou ITP, byla zaznamenána hladina ALT  $\geq 3$ násobek horního limitu normálu ( $\times\text{ULN}$ ) u 4,7 % pacientů ve skupině s eltrombopagem a 0 % pacientů s placebem.

Ve 2 kontrolovaných klinických studiích u pacientů s HCV bylo hlášeno zvýšení ALT nebo AST  $\geq 3\times\text{ULN}$  u 34 % pacientů ve skupině s eltrombopagem a u 38 % pacientů ve skupině s placebem.

U většiny pacientů, kteří budou dostávat eltrombopag v kombinaci s terapií peginterferonem/ribavirinem, se objeví nepřímá hyperbilirubinémie. Souhrnně, zvýšení celkového bilirubinu  $\geq 1,5\times\text{ULN}$  bylo hlášeno u 76 % pacientů ve skupině s eltrombopagem a u 50 % pacientů ve skupině s placebem. V jednoramenné monoterapeutické studii fáze II u pacientů s refrakterní SAA bylo u 5 % pacientů hlášeno souběžné zvýšení ALT nebo AST  $\geq 3\times\text{ULN}$  s celkovým (nepřímým) bilirubinem  $> 1,5\times\text{ULN}$ . Celkový bilirubin  $> 1,5\times\text{ULN}$  byl pozorován u 14 % pacientů.

#### Trombocytopenie po přerušení léčby

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

### Zvýšená tvorba retikulinových vláken v kostní dřeni

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

### Cytogenetické odchylky

V klinické studii fáze II u pacientů s refrakterní SAA s eltrombopagem s počáteční dávkou 50 mg/den (navýšenou každé 2 týdny do maximální dávky 150 mg/den) (ELT112523) byl pozorován výskyt nových cytogenetických odchylek u 17,1 % dospělých pacientů [7/41 (kde 4 z nich měli změny na chromozomu 7)]. Medián času účasti ve studii do výskytu cytogenetické odchylky byl 2,9 měsíce. V klinické studii fáze II u pacientů s refrakterní SAA s eltrombopagem při dávce 150 mg/den (s doporučenou modifikací dle věku nebo rasy) (ELT116826) byl pozorován vznik nových cytogenetických abnormalit u 22,6 % dospělých pacientů [7/31 (kde 3 z nich měli změny na chromozomu 7)]. Všechny 7 pacientů mělo na počátku studie normální cytogenetické vyšetření. Ve 3. měsíci terapie eltrombopagem byla cytogenetická abnormalita pozorována u 6 pacientů, u 1 pacienta byla pozorována v 6. měsíci terapie eltrombopagem.

### Hematologické malignity

V jednoramenné otevřené studii pacientů s SAA byl u tří (7 %) pacientů diagnostikován MDS po léčbě eltrombopagem, ve dvou současně probíhajících studiích (ELT116826 a ELT116643) se objevily MDS nebo AML u 1/28 (4 %) a 1/62 (2 %) pacienta v každé ze studií.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

V případě předávkování může dojít k výraznému zvýšení počtu krevních destiček, což může vést k trombotickým nebo tromboembolickým komplikacím. V případě předávkování má být zváženo perorální podání přípravků obsahujících kationty kovů, jako je kalcium, hliník, nebo magnézium, k chelaci eltrombopagu a tím ke snížení jeho absorpce. Počet krevních destiček má být pečlivě monitorován. Léčba eltrombopagem se má znovu zahájit v souladu s dávkovacími doporučeními (viz bod 4.2).

V klinických studiích byl zaznamenán jeden případ předávkování, kdy pacient požil 5 000 mg eltrombopagu. Zaznamenané nežádoucí účinky zahrnovaly mírnou vyrážku, přechodnou bradykardii, elevaci ALT a AST a únavu. Jaterní enzymy hodnocené mezi dnem 2 a 18 po požití kulminovaly k hodnotám odpovídajícím 1,6násobku horní hranice normy u AST, 3,9násobku horní hranice normy u ALT a 2,4násobku horní hranice normy u celkového bilirubinu. Počet krevních destiček byl 672 000/ $\mu$ l 18. den po požití a maximální počet krevních destiček byl 929 000/ $\mu$ l. Všechny nežádoucí účinky odezněly bez následků a nevyžadovaly další léčbu.

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanismus účinku

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Studie s imunitní (primární) trombocytopenií (ITP)

Dvě randomizované dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie fáze III RAISE (TRA102537) a TRA100773B a dvě otevřené studie REPEAT (TRA108057) a EXTEND (TRA105325) hodnotily bezpečnost a účinnost eltrombopagu u dospělých pacientů s již dříve léčenou ITP. Celkově byl eltrombopag podáván 277 pacientům s ITP po dobu nejméně 6 měsíců a 202 pacientům po dobu nejméně jednoho roku. Jednoramenná studie fáze II TAPER (CETB115J2411) hodnotila bezpečnost a účinnost eltrombopagu a jeho schopnost vyvolat setrvalou odpověď po přerušení léčby u 105 dospělých pacientů s ITP, u kterých došlo k relapsu nebo nereagovali na léčbu první linie kortikosteroidy.

##### *Dvojité zaslepené placebem kontrolované studie*

Studie RAISE:

Celkem 197 pacientů s ITP bylo randomizováno v poměru 2:1 do skupin s eltrombopagem ( $n = 135$ ) a s placebem ( $n = 62$ ) a randomizace byla stratifikována s ohledem na to, zda pacient podstoupil splenektomii či nikoliv, zda užíval léčivé přípravky k léčbě ITP na počátku studie, a jaký byl výchozí počet krevních destiček. Dávka eltrombopagu byla v průběhu 6měsíční léčebné periody upravována podle individuálního počtu krevních destiček. Všichni pacienti zahajovali léčbu eltrombopagem v dávce 50 mg. Ode dne 29 až do konce léčby bylo 15 až 28 % pacientů léčených eltrombopagem udržováno na dávce  $\leq 25$  mg a 29 až 53 % dostávalo dávku 75 mg.

Pacienti mohli navíc omezit současně užívané léčivé přípravky k léčbě ITP a v případě potřeby užít záchranné terapie podle místních standardů. Více než polovina pacientů v každé léčebné skupině měla  $\geq 3$  předchozí léčby ITP a 36 % pacientů podstoupilo v minulosti splenektomii.

Medián výchozího počtu krevních destiček byl 16 000/ $\mu$ l u obou léčebných skupin a ve skupině s eltrombopagem byl v průběhu léčby ode dne 15 udržován při všech návštěvách nad 50 000/ $\mu$ l; naproti tomu medián počtu krevních destiček v placebem kontrolované skupině zůstal v průběhu celé studie pod 30 000/ $\mu$ l.

Výsledný počet krevních destiček v rozmezí 50 000 – 400 000/ $\mu$ l, bez záchranné léčby, byl dosažen u významně vyššího počtu pacientů ve skupině léčené eltrombopagem v průběhu 6 měsíců léčby,  $p < 0,001$  (tabulka 6). Celkem 54 % pacientů léčených eltrombopagem a 13 % pacientů léčených placebem dosáhlo tohoto rozmezí odpovědi po 6 týdnech léčby. Podobná odpověď krevních destiček byla udržována v průběhu celé studie, s 52 % a 16 % pacientů reagujícími na léčbu na konci 6měsíční léčebné periody.

#### **Tabulka 6 Sekundární výsledky účinnosti ze studie RAISE**

|                                                                                                                                                                                               | Eltrombopag<br>n = 135 | Placebo<br>n = 62 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|
| Klíčové sekundární cílové parametry                                                                                                                                                           |                        |                   |
| Souhrnný počet týdnů s počtem krevních destiček ≥ 50 000–400 000/μl, Průměr (SD)                                                                                                              | 11,3 (9,46)            | 2,4 (5,95)        |
| Pacienti s ≥ 75% hodnotami v cílovém rozmezí (50 000 až 400 000/μl), n (%)                                                                                                                    | 51 (38)                | 4 (7)             |
| <i>p</i> -hodnota <sup>a</sup>                                                                                                                                                                | < 0,001                |                   |
| Pacienti s krvácením (WHO stupně 1–4) kdykoli v průběhu 6 měsíců, n (%)                                                                                                                       | 106 (79)               | 56 (93)           |
| <i>p</i> -hodnota <sup>a</sup>                                                                                                                                                                | 0,012                  |                   |
| Pacienti s krvácením (WHO stupně 2–4) kdykoli v průběhu 6 měsíců, n (%)                                                                                                                       | 44 (33)                | 32 (53)           |
| <i>p</i> -hodnota <sup>a</sup>                                                                                                                                                                | 0,002                  |                   |
| Nutnost záchranné terapie, n (%)                                                                                                                                                              | 24 (18)                | 25 (40)           |
| <i>p</i> -hodnota <sup>a</sup>                                                                                                                                                                | 0,001                  |                   |
| Pacienti s ITP terapií na počátku studie (n)                                                                                                                                                  | 63                     | 31                |
| Pacienti, kteří se pokusili snížit nebo přerušit původní terapii, n (%) <sup>b</sup>                                                                                                          | 37 (59)                | 10 (32)           |
| <i>p</i> -hodnota <sup>a</sup>                                                                                                                                                                | 0,016                  |                   |
| <sup>a</sup> Model logistické regrese upravený podle parametrů stratifikace při randomizaci.                                                                                                  |                        |                   |
| <sup>b</sup> 21 z 63 (33 %) pacientů léčených eltrombopagem, kteří na počátku užívali léčivé přípravky k léčbě ITP, postupně přerušili veškerou původní léčbu léčivými přípravky k léčbě ITP. |                        |                   |

Při počátečním vyšetření bylo u více než 70 % pacientů s ITP v každé léčebné skupině zaznamenáno nějaké krvácení (WHO stupeň 1-4) a u více než 20 % pacientů to bylo krvácení klinicky významné (WHO stupeň 2-4). Poměr pacientů léčených eltrombopagem s jakýmkoli krvácením (stupeň 1–4) a klinicky významným krvácením (stupeň 2–4) byl snížen z výchozích hodnot o přibližně 50 % ode dne 15 až do konce studie v průběhu 6měsíční periody léčby.

#### Studie TRA100773B:

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl poměr reagujících pacientů, definovaných jako pacienti s ITP, u kterých se zvýšil počet krevních destiček na  $\geq 50\,000/\mu$ l ve dni 43 z výchozích hodnot, které byly  $< 30\,000/\mu$ l; pacienti, kteří předčasně vystoupili ze studie z důvodu počtu krevních destiček  $> 200\,000/\mu$ l, byli považováni za respondéry a ti, kteří vystoupili ze studie z jakéhokoli jiného důvodu, byli považováni za non-respondéry bez ohledu na počet krevních destiček. Celkem 114 již dříve léčených pacientů pro ITP bylo randomizováno v poměru 2:1 do skupiny s eltrombopagem (n = 76) a skupiny s placebem (n = 38) (tabulka 7).

**Tabulka 7 Výsledky účinnosti ze studie TRA100773B**

|                                                                                                                              | Eltrombopag<br>n = 76 | Placebo<br>n = 38 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|
| Klíčové primární cílové parametry                                                                                            |                       |                   |
| Vhodné k analýzám účinnosti, n                                                                                               | 73                    | 37                |
| Pacienti s počtem krevních destiček ≥ 50 000/μl po 42 dnech dávkování (v porovnání s výchozími hodnotami < 30 000/μl), n (%) | 43 (59)               | 6 (16)            |
| <i>p</i> -hodnota <sup>a</sup>                                                                                               | < 0,001               |                   |
| Klíčové sekundární cílové parametry                                                                                          |                       |                   |
| Pacienti s krvácením ke dni 43, n                                                                                            | 51                    | 30                |
| Krvácení (WHO stupeň 1-4) n (%)                                                                                              | 20 (39)               | 18 (60)           |
| <i>p</i> -hodnota <sup>a</sup>                                                                                               | 0,029                 |                   |
| <sup>a</sup> Model logistické regrese upravený podle parametrů stratifikace při randomizaci.                                 |                       |                   |

V obou studiích (RAISE a TRAA100773B) byl poměr pacientů odpovídajících na léčbu eltrombopagem oproti placebu podobný bez ohledu na léčivý přípravek použitý k léčbě ITP, přítomnost nebo nepřítomnost splenektomie v anamnéze a výchozí počet krevních destiček ( $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ ,  $> 15\,000/\mu\text{l}$ ) při randomizaci.

Ve studiích RAISE a TRA100773B v podskupině pacientů s ITP s výchozím počtem krevních destiček  $\leq 15\,000/\mu\text{l}$  nedosáhl medián počtu krevních destiček cílových hladin ( $> 50\,000/\mu\text{l}$ ), ačkoliv v obou studiích 43 % těchto pacientů léčených eltrombopagem po 6 týdnech na léčbu odpovědělo. Navíc ve studii RAISE 42 % pacientů s výchozím počtem krevních destiček  $\leq 15\,000/\mu\text{l}$  léčených eltrombopagem na konci 6měsíční léčby na léčbu odpovědělo. Čtyřicet dva až 60 % pacientů léčených eltrombopagem ve studii RAISE dostávalo dávku 75 mg od dne 29 až do ukončení léčby.

#### *Otevřená nekontrolovaná studie*

Studie REPEAT (TRA108057):

V této otevřené studii opakovaných dávek (3 cykly 6týdenní léčby, následované 4 týdny bez léčby) bylo prokázáno, že epizodické užití s mnohočetnými cykly eltrombopagu nevykazuje ztrátu účinku.

Studie EXTEND (TRA105325):

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

Studie TAPER (CETB115J2411):

Jednalo se o jednoramennou studii fáze II zahrnující pacienty s ITP léčené eltrombopagem po selhání první linie léčby kortikosteroidy bez ohledu na dobu od stanovení diagnózy. Do studie bylo zařazeno celkem 105 pacientů, u kterých byla zahájena léčba eltrombopagem v dávce 50 mg jednou denně (25 mg jednou denně pro pacienty původem z východní/jihovýchodní Asie). Dávka eltrombopagu byla během léčebného období upravována na základě individuálního počtu trombocytů s cílem dosáhnout počtu trombocytů  $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ .

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

Analýza setrvalé odpovědi na léčbu

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

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

Osmdesát devět pacientů (84,8 %) dosáhlo úplné odpovědi (počet krevních destiček  $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ ) (krok 1, tabulka 8) a 65 pacientů (61,9 %) si udrželo úplnou odpověď po dobu alespoň 2 měsíců s počtem krevních destiček, který neklesl pod  $70\,000/\mu\text{l}$  (krok 2, tabulka 8). U 44 pacientů (41,9 %) bylo možné postupně snižovat dávku eltrombopagu až do úplného vysazení při zachování počtu krevních destiček  $\geq 30\,000/\mu\text{l}$  bez krvácivých příhod nebo použití záchranné terapie (krok 3, tabulka 8).

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

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

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

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

U 20 ze 105 pacientů (19,0 %) se během léčby objevily mírné až závažné krvácivé příhody před zahájením snižování dávky. Pět ze 65 pacientů (7,7 %), kteří začali s postupným snižováním dávky, zaznamenalo během snižování dávky mírné až středně závažné krvácivé příhody. Během snižování dávky nedošlo k žádné závažné krvácivé příhodě. U dvou ze 44 pacientů (4,5 %), kteří postupně vysadili a ukončili léčbu eltrombopagem, se po přerušení léčby do 12. měsíce vyskytly mírné až středně závažné krvácivé příhody. Během tohoto období nedošlo k žádné závažné krvácivé příhodě. U žádného z pacientů, kteří vysadili eltrombopag a vstoupili do druhého roku sledování, se nevyskytla během druhého roku krvácivá příhoda. Během 2letého sledování byly hlášeny dvě fatální příhody intrakraniálního krvácení. Obě příhody se vyskytly při léčbě, nikoli v souvislosti se snižováním dávky. Tyto příhody nebyly považovány za související se studijní léčbou.

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

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

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

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

n: Počet pacientů v odpovídající kategorii.

95% IS pro frekvenční distribuci byl vypočítán pomocí Clopper-Pearsonovy exaktní metody. Clopper-Pearsonův test byl použit pro testování, zda podíl respondentů byl  $> 15\%$ . CI a p-hodnota jsou uvedeny.

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

#### Výsledky analýzy odpovědi na léčbu podle času od diagnózy ITP

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

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

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

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

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

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

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

Klinické studie porovnávající eltrombopag s jinými možnostmi léčby (např. splenektomií) nebyly provedeny. Před zahájením terapie se má zvážit bezpečnost dlouhodobého podávání eltrombopagu.

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

Bezpečnost a účinnost eltrombopagu u pediatrických pacientů byly sledovány ve dvou studiích.

#### Studie TRA115450 (PETIT2):

Primárním cílovým parametrem byla setrvalá odpověď, definovaná jako poměr pacientů užívajících eltrombopag dosahující počet krevních destiček  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  nejméně 6 z 8 týdnů (bez záchranné terapie) mezi týdny 5 až 12 v průběhu dvojité zaslepené randomizované fáze v porovnání s placebem. Pacientům byla diagnostikována chronická ITP nejméně 1 rok a byli refrakterní nebo měli relaps na nejméně jednu předchozí terapii ITP nebo nebyli schopni pokračovat v jiné terapii ITP ze zdravotních důvodů a měli počet krevních destiček  $< 30\,000/\mu\text{l}$ . Celkem 92 pacientů bylo rozděleno ve třech věkových kohortách v poměru 2:1 do skupiny s eltrombopagem ( $n = 63$ ) nebo placebem ( $n = 29$ ). Dávka eltrombopagu mohla být upravena individuálně podle počtu krevních destiček.

Signifikantně větší poměr pacientů s eltrombopagem (40 %) ve srovnání s pacienty s placebem (3 %) dosáhl primárního cílového parametru (Odds Ratio: 18,0 [95% IS: 2,3; 140,9]  $p < 0,001$ ). Výsledek byl podobný ve všech třech věkových kohortách (Tabulka 9).

**Tabulka 9 Míra setrvalé destičkové odpovědi podle věkové kohorty u pediatrických pacientů s chronickou ITP**

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

Statisticky významně méně pacientů ve skupině s eltrombopagem vyžadovalo záchrannou terapii během randomizované fáze v porovnání s pacienty s placebem (19 % [12/63] vs. 24 % [7/29],  $p=0,032$ ).

Před zahájením studie 71 % pacientů ve skupině s eltrombopagem a 69 % ve skupině s placebem hlásilo krvácení jakéhokoli stupně (WHO stupeň 1-4). V týdnu 12 se poměr hlášeného krvácení snížil na polovinu u pacientů s eltrombopagem (36 %). Ve skupině s placebem v týdnu 12 hlásilo krvácení 55 % pacientů.

V průběhu otevřené fáze studie měli pacienti povoleno snížit dávku nebo ukončit výchozí terapii ITP a 53 % (8/15) pacientů snížilo dávku (n = 1) nebo ukončilo (n = 7) výchozí terapii ITP, zejména kortikoidy, bez potřeby záchranné terapie.

Studie TRA108062 (PETIT):

Primárním cílovým parametrem byl poměr pacientů, kteří dosáhli počtu krevních destiček  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  nejméně jednou mezi týdnem 1 a 6 randomizované fáze. Pacienti s ITP diagnostikovanou před 6 měsíci nebo déle, byli refrakterní nebo relabovali na nejméně jednu předchozí terapii ITP s počtem krevních destiček  $< 30\,000/\mu\text{l}$  (n = 67). Během randomizované fáze studie byli pacienti rozděleni ve třech věkových kohortách v poměru 2:1 do skupiny s eltrombopagem (n = 45) nebo placebem (n = 22). Dávka eltrombopagu mohla být individuálně upravena podle počtu krevních destiček.

Signifikantně větší poměr pacientů s eltrombopagem (62 %) ve srovnání s pacienty s placebem (32 %) dosáhl primárního cílového parametru (Odds Ratio: 4,3 [95% IS: 1,4; 13,3] p < 0,011).

Setrvalá odpověď se objevila v studii PETIT 2 u 50 % iniciálních respondérů v průběhu 20 z 24 týdnů a v průběhu 15 z 24 týdnů v studii PETIT.

#### Studie zabývající se trombocytopenií spojenou s chronickou hepatitidou C

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

Charakteristiky onemocnění ve výchozím stavu byly podobné v obou studiích a byly konzistentní s populací HCV pacientů s kompenzovanou cirhózou. Většina pacientů měla HCV genotyp 1 (64 %) a měla přemostňující fibrózu/cirhózu. Celkem 31 % pacientů již dříve podstoupilo terapii HCV, především pegylovaným interferonem plus ribavirinem. Medián počtu krevních destiček ve výchozím stavu byl  $59\,500/\mu\text{l}$  v obou léčených skupinách: 0,8 % pacientů mělo  $< 20\,000/\mu\text{l}$ , 28 % mělo  $< 50\,000/\mu\text{l}$  a 72 % mělo  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  krevních destiček.

Studie sestávaly ze dvou fází – fáze před antivirovou léčbou a fáze antivirové léčby. Ve fázi před antivirovou léčbou dostávali pacienti nezaslepený eltrombopag, aby se jejich počet krevních destiček zvýšil na  $\geq 90\,000/\mu\text{l}$  ve studii ENABLE 1 a na  $\geq 100\,000/\mu\text{l}$  ve studii ENABLE 2. Medián času potřebného k dosažení cílového počtu krevních destiček  $\geq 90\,000/\mu\text{l}$  (ENABLE 1) nebo  $\geq 100\,000/\mu\text{l}$  (ENABLE 2) byl 2 týdny.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla v obou studiích setrvalá virologická odpověď (SVR, sustained virologic response), definovaná jako procento pacientů s nedetekovatelným množstvím HCV RNA 24 týdnů po ukončení plánovaného léčebného období.

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

**Tabulka 10 Virologická odpověď u HCV pacientů ve studiích ENABLE 1 a ENABLE 2**

|  | Souhrnná data | ENABLE 1 <sup>a</sup> | ENABLE 2 <sup>b</sup> |
|--|---------------|-----------------------|-----------------------|
|--|---------------|-----------------------|-----------------------|

|                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                     |         |                |         |                |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------|---------|----------------|---------|
| Pacienti, kteří dosáhli cílového počtu krevních destiček a u kterých byla zahájena antivirová terapie <sup>c</sup> | 1 439/1 520 (95 %)                                                                                                                                                                                                                  |         | 680/715 (95 %) |         | 759/805 (94 %) |         |
|                                                                                                                    | Eltrombopag                                                                                                                                                                                                                         | Placebo | Eltrombopag    | Placebo | Eltrombopag    | Placebo |
| Celkový počet pacientů, kteří vstoupili do fáze antivirové léčby                                                   | n = 956                                                                                                                                                                                                                             | n = 485 | n = 450        | n = 232 | n = 506        | n = 253 |
|                                                                                                                    | % pacientů dosahujících virologické odpovědi                                                                                                                                                                                        |         |                |         |                |         |
| Celková SVR <sup>d</sup>                                                                                           | 21                                                                                                                                                                                                                                  | 13      | 23             | 14      | 19             | 13      |
| Genotyp HCV RNA                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                     |         |                |         |                |         |
| Genotyp 2/3                                                                                                        | 35                                                                                                                                                                                                                                  | 25      | 35             | 24      | 34             | 25      |
| Genotyp 1/4/6 <sup>e</sup>                                                                                         | 15                                                                                                                                                                                                                                  | 8       | 18             | 10      | 13             | 7       |
| Hladiny albuminu <sup>f</sup>                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                     |         |                |         |                |         |
| ≤ 35 g/l                                                                                                           | 11                                                                                                                                                                                                                                  | 8       |                |         |                |         |
| > 35 g/l                                                                                                           | 25                                                                                                                                                                                                                                  | 16      |                |         |                |         |
| MELD skóre <sup>f</sup>                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                     |         |                |         |                |         |
| ≥ 10                                                                                                               | 18                                                                                                                                                                                                                                  | 10      |                |         |                |         |
| < 10                                                                                                               | 23                                                                                                                                                                                                                                  | 17      |                |         |                |         |
| <sup>a</sup>                                                                                                       | Eltrombopag podávaný v kombinaci s peginterferonem alfa-2a (180 µg jednou týdně po dobu 48 týdnů u genotypů 1/4/6; 24 týdnů u genotypů 2/3) plus ribavirin (800 až 1 200 mg denně ve dvou rozdělených dávkách podávaných perorálně) |         |                |         |                |         |
| <sup>b</sup>                                                                                                       | Eltrombopag podávaný v kombinaci s peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg jednou týdně po dobu 48 týdnů u genotypů 1/4/6; 24 týdnů u genotypů 2/3) plus ribavirin (800 až 1 400 mg perorálně ve dvou rozdělených dávkách)               |         |                |         |                |         |
| <sup>c</sup>                                                                                                       | Cílový počet krevních destiček byl ≥ 90 000/µl v ENABLE 1 a ≥ 100 000/µl v ENABLE 2. V ENABLE 1 bylo 682 pacientů randomizováno do fáze antivirové terapie; 2 pacienti však odvolali souhlas před zahájením antivirové terapie.     |         |                |         |                |         |
| <sup>d</sup>                                                                                                       | <i>p</i> -hodnota < 0,05 pro eltrombopag versus placebo                                                                                                                                                                             |         |                |         |                |         |
| <sup>e</sup>                                                                                                       | 64 % pacientů ve studii ENABLE 1 a ENABLE 2 mělo genotyp 1                                                                                                                                                                          |         |                |         |                |         |
| <sup>f</sup>                                                                                                       | Post-hoc analýzy                                                                                                                                                                                                                    |         |                |         |                |         |

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

#### *Pediatrická populace*

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Farmakokinetika

Údaje plazmatických koncentrací eltrombopagu v čase shromážděné u 88 pacientů s ITP ve studiích TRA100773A a TRA100773B byly kombinovány s údaji od 111 zdravých dospělých osob v populační farmakokinetické analýze. Odhady plazmatické AUC<sub>(0-τ)</sub> a C<sub>max</sub> eltrombopagu u pacientů s ITP jsou uvedeny níže (tabulka 11).

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

| Dávka eltrombopagu, jednou denně                                                                                 | N  | AUC <sub>(0-τ)</sub> <sup>a</sup> , μg.h/ml | C <sub>max</sub> <sup>a</sup> , μg/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)                     |
| <sup>a</sup> AUC <sub>(0-τ)</sub> a C <sub>max</sub> vycházejí z populačních farmakokinetických post-hoc odhadů. |    |                                             |                                       |

Údaje o plazmatické koncentraci eltrombopagu v závislosti na čase získané u 590 pacientů s HCV zařazených do studií fáze III TPL103922/ENABLE 1 a TPL108390/ENABLE 2 byly zkombinovány s údaji od pacientů zařazených do studie fáze II TPL102357 a zdravých dospělých subjektů za účelem vytvoření populační farmakokinetické analýzy. Odhady plazmatických hodnot C<sub>max</sub> a AUC<sub>(0-τ)</sub> eltrombopagu u dospělých pacientů s HCV zařazených do studií fáze III jsou pro jednotlivé dávky uvedeny v tabulce 12.

**Tabulka 12 Geometrický průměr (95% IS) farmakokinetických parametrů eltrombopagu v ustáleném stavu u pacientů s chronickou HCV**

| Dávka eltrombopagu (jednou denně)                                                                                                              | N   | AUC <sub>(0-τ)</sub> (μg.h/ml) | C <sub>max</sub> (μg/ml) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------|--------------------------|
| 25 mg                                                                                                                                          | 330 | 118<br>(109, 128)              | 6,40<br>(5,97, 6,86)     |
| 50 mg                                                                                                                                          | 119 | 166<br>(143, 192)              | 9,08<br>(7,96, 10,35)    |
| 75 mg                                                                                                                                          | 45  | 301<br>(250, 363)              | 16,71<br>(14,26, 19,58)  |
| 100 mg                                                                                                                                         | 96  | 354<br>(304, 411)              | 19,19<br>(16,81, 21,91)  |
| AUC <sub>(0-τ)</sub> a C <sub>max</sub> vycházejí z populačních farmakokinetických post-hoc odhadů pro nejvyšší dávku u jednotlivého pacienta. |     |                                |                          |

#### Absorpce a biologická dostupnost

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

#### Distribuce

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

## Biotransformace

Eltrombopag je primárně metabolizován štěpením, oxidací a konjugací s glukuronovou kyselinou, glutathionem nebo cysteinem. V radioaktivně značené studii u člověka tvořil eltrombopag přibližně 64 % plazmatické radioaktivně značené  $AUC_{0-\infty}$ . Menšinové metabolity byly vzhledem ke glukuronidaci a oxidaci rovněž detekovány. Studie *in vitro* naznačují, že CYP1A2 a CYP2C8 jsou zodpovědné za oxidativní metabolismus eltrombopagu. Uridindifosfoglukuronyltransferáza UGT1A1 a UGT1A3 jsou zodpovědné za glukuronidaci a bakterie v dolním gastrointestinálním traktu mohou být zodpovědné za řetězec štěpení.

## Eliminace

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

## Farmakokinetické vztahy

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

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

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

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

*In vitro* studie prokázaly, že eltrombopag není substrátem transportního polypeptidu organických aniontů OATP1B1, ale je jeho inhibitorem (hodnota  $IC_{50}$  2,7  $\mu$ M [1,2  $\mu$ g/ml]). *In vitro* studie také prokázaly, že eltrombopag je substrát a inhibitor proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) (hodnota  $IC_{50}$  2,7  $\mu$ M [1,2  $\mu$ g/ml]).

## Zvláštní populace

### Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika eltrombopagu byla studována po podání eltrombopagu dospělým pacientům s poruchou funkce ledvin. Po podání jednotlivé dávky 50 mg byla  $AUC_{0-\infty}$  eltrombopagu o 32 % až 36 % nižší u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 60 % nižší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání se zdravými dobrovolníky. Mezi jednotlivými pacienty s poruchou funkce ledvin a zdravými dobrovolníky byla značná variabilita a významný přesah v expozici. Koncentrace nevázaného (aktivního) eltrombopagu u takto vysoce na proteiny vázaného

léčivého přípravku nebyla měřena. Pacienti s poruchou funkce ledvin by měli užívat eltrombopag s opatrností a za pečlivého sledování, např. sledováním sérové koncentrace kreatininu a/nebo rozborů moči (viz bod 4.2). Účinnost a bezpečnost eltrombopagu nebyla stanovena u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin a současně poruchou funkce jater.

#### Porucha funkce jater

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

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

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

#### Rasa

Vliv východoasijské rasy na farmakokinetiku eltrombopagu byl hodnocen za použití populačních farmakokinetických analýz u 111 zdravých dospělých (z toho 31 východní Asiaté) a 88 pacientů s ITP (z toho 18 východní Asiaté). Na základě hodnocení z populačních farmakokinetických analýz měli pacienti z východní Asie s ITP přibližně o 49 % vyšší plazmatické hodnoty  $AUC_{(0-\tau)}$  eltrombopagu v porovnání s pacienty mimo východní Asii, což byli převážně běloši (viz bod 4.2).

Vliv východo- a jihovýchodoasijského původu na farmakokinetiku eltrombopagu byl hodnocen s využitím populační farmakokinetické analýzy u 635 pacientů s HCV (145 z východní Asie a 69 z jihovýchodní Asie). Podle odhadů z populačních farmakokinetických analýz mají východo- a jihovýchodoasijské pacienti přibližně o 55 % vyšší plazmatické hodnoty  $AUC_{(0-\tau)}$  eltrombopagu v porovnání s pacienty jiných ras, kteří byli především běloši (viz bod 4.2).

#### Pohlaví

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

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

## Věk

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

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

Farmakokinetika eltrombopagu byla hodnocena ve dvou studiích TRA108062/PETIT a TRA115450/PETIT2 u 168 pediatrických pacientů s ITP, kteří dostávali eltrombopag jednou denně. Po perorálním podání se plazmatická clearance eltrombopagu (CL/F) zvyšovala s rostoucí tělesnou hmotností. Odhaduje se, že vliv rasy a pohlaví na plazmatický eltrombopag (CL/F) byl srovnatelný u pediatrických a dospělých pacientů. Východo- a jihovýchodoasijské pediatrické pacienty s ITP měli přibližně o 43 % vyšší plazmatické hodnoty  $AUC_{(0-\tau)}$  v porovnání s pacienty, kteří nebyli asijského původu. Pediatrické pacienty s ITP ženského pohlaví měli přibližně o 25 % vyšší plazmatickou hodnotu  $AUC_{(0-\tau)}$  eltrombopagu v porovnání s pacienty mužského pohlaví.

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

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

| Věk                                                                                                                                           | $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | $AUC_{(0-\tau)}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 12 až 17 let (n = 62)                                                                                                                         | 6,80<br>(6,17; 7,50)              | 103<br>(91,1; 116)                                     |
| 6 až 11 let (n = 68)                                                                                                                          | 10,3<br>(9,42; 11,2)              | 153<br>(137; 170)                                      |
| 1 až 5 let (n = 38)                                                                                                                           | 11,6<br>(10,4; 12,9)              | 162<br>(139; 187)                                      |
| Data prezentována jako geometrický průměr (95% CI) $AUC_{(0-\tau)}$ a $C_{max}$ vycházející z populačních farmakokinetických post-hoc odhadů. |                                   |                                                        |

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Farmakologická bezpečnost a toxicita opakované dávky

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

Katarakta ve vztahu k léčbě byla zaznamenána u hlodavců a byla závislá na dávce a na čase. Při  $\geq 6$ násobku klinické expozice u dospělých pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 3násobku klinické expozice u dospělých pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC, byla u myši pozorována katarakta po 6 týdnech a u potkanů po 28 týdnech podávání. Při  $\geq 4$ násobku klinické expozice u pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 2násobku klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC, byla katarakta pozorována u myši po 13 týdnech a u potkanů po 39 týdnech podávání. Při netolerovaných dávkách u kojených mláďat potkanů ve věku 4-32 dní (věk přibližně srovnatelný s dítětem do 2 let) se objevily počínající oční zákaly (histologie nebyla provedena) při 9násobku maximální lidské expozice v dávce 75 mg/den u pediatrických ITP pacientů podle AUC.

Nicméně výskyt katarakty nebyl pozorován při podávání eltrombopagu mladým potkanům v tolerované dávce odpovídající 5násobku dávky podávané v pediatrických studiích podle AUC. Katarakta nebyla pozorována u dospělých psů po 52 týdnech podávání při 2násobku klinické expozice u dospělých nebo pediatrických pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a ekvivalentní klinické expozici u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC.

Ve studiích trvajících až 14 dní byla u myši a potkanů při expozicích, které byly obecně spojovány s morbiditou a mortalitou, pozorována renální tubulární toxicita. Tubulární toxicita byla rovněž pozorována při 2leté studii kancerogenity u myši při perorálních dávkách 25, 75 a 150 mg/kg/den. Účinky byly méně závažné při nižších dávkách a byly charakterizovány spektrem regenerativních změn. Expozice nejnižší dávce odpovídala 1,2 nebo 0,8násobku klinické expozice u dospělých nebo pediatrických pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 0,6násobku klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC. Renální nežádoucí účinky nebyly pozorovány u potkanů po 28 týdnech expozice odpovídající 4násobku ani u psů po 52 týdnech expozice odpovídající 2násobku klinické expozice u dospělých pacientů s ITP a 3násobku a 2násobku lidské klinické expozice u pediatrických pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 2násobku a dávce ekvivalentní klinické expozici u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC.

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

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

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

#### Kancerogenita a mutagenita

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

## Reprodukční toxicita

Eltrombopag neovlivňoval fertilitu samic, časný vývoj embrya ani embryofetální vývoj u potkanů při dávkách až do 20 mg/kg/den (2násobek klinické expozice u dospělých nebo adolescentních (ve věku 12-17 let) pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a dávce ekvivalentní klinické expozici u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC). Rovněž nebyl prokázán žádný účinek na embryofetální vývoj u králíků při dávkách až do 150 mg/kg/den, nejvyšších testovaných dávkách (0,3 až 0,5násobek klinické expozice u pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 3násobek klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC). Nicméně při maternální toxické dávce 60 mg/kg/den (6násobek klinické expozice u pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 3násobek klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC) bylo u potkanů podávání eltrombopagu spojeno s embryonální letalitou (zvýšení pre- a postimplantačních ztrát), se snížením fetální tělesné hmotnosti a hmotnosti gravidního uteru ve studii fertility samic a s nízkou incidencí cervikálních žebírek a redukci fetální tělesné hmotnosti ve studii embryofetálního vývoje. Eltrombopag má být podáván během těhotenství pouze, pokud očekávaný přínos převyší potenciální riziko pro plod (viz bod 4.6). Eltrombopag neovlivňoval samčí fertilitu u potkanů při dávkách až 40 mg/kg/den, nejvyšší testované dávky (3násobek klinické expozice u pacientů s ITP při dávce 75 mg/den a 2násobek klinické expozice u pacientů s HCV při dávce 100 mg/den, podle AUC). Ve studii pre- a postnatálního vývoje u potkanů nebyly žádné nežádoucí účinky na březost, vrh a laktaci u F<sub>0</sub> potkaních samic při mateřských netoxických dávkách (10 a 20 mg/kg/den) a žádné účinky na růst, vývoj, neurobehaviorální a reprodukční funkce mláďat (F<sub>1</sub>). Eltrombopag byl detekován v plazmě všech F<sub>1</sub> potkaních mláďat po celých 22 hodin testovací periody po podání léčivého přípravku F<sub>0</sub> matkám, což naznačuje, že potkaní mláďata byla exponována eltrombopagu pravděpodobně prostřednictvím sání.

## Fototoxicita

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

## Studie na juvenilních zvířatech

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Eltrombopag Viatris 12,5 mg potahované tablety

##### Jádro tablety

Magnesium-stearát  
Mannitol (E 421)  
Mikrokrystalická celulóza (E 463)  
Povidon  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Hyprolóza

##### Potah tablety

Hypromelóza (E 464)  
Makrogol 3350 (E 1521)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Mastek (E 553b)

#### Eltrombopag Viatris 25 mg potahované tablety

##### Jádro tablety

Magnesium-stearát  
Mannitol (E 421)  
Mikrokrystalická celulóza (E 463)  
Povidon  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Hyprolóza

##### Potah tablety

Hypromelóza (E 464)  
Makrogol 3350 (E 1521)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Mastek (E 553b)

#### Eltrombopag Viatris 50 mg potahované tablety

##### Jádro tablety

Magnesium-stearát  
Mannitol (E 421)  
Mikrokrystalická celulóza (E 463)  
Povidon  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Hyprolóza

##### Potah tablety

Hypromelóza (E 464)  
Makrogol 3350 (E 1521)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Mastek (E 553b)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Indigokarmín (E 132)

## Eltrombopag Viatris 75 mg potahované tablety

### Jádro tablety

Magnesium-stearát  
Mannitol (E 421)  
Mikrokrystalická celulóza (E 463)  
Povidon  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Hyprolóza

### Potah tablety

Hypromelóza (E 464)  
Makrogol 3350 (E 1521)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Mastek (E 553b)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Indigokarmín (E 132)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

### Potahované tablety

Hliníkový blistr (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 14, 28 nebo 84 potahovaných tablet a vícečetné balení v krabičce obsahující 84 (3 balení v krabičce po 28) potahovaných tablet nebo perforované jednodávkové blistry v krabičce obsahující 14 x 1 nebo 28 x 1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

### Eltrombopag Viatris 12,5 mg potahované tablety

EU/1/24/1869/001  
EU/1/24/1869/002  
EU/1/24/1869/003  
EU/1/24/1869/004  
EU/1/24/1869/017  
EU/1/24/1869/018

### Eltrombopag Viatris 25 mg potahované tablety

EU/1/24/1869/005  
EU/1/24/1869/006  
EU/1/24/1869/007  
EU/1/24/1869/008  
EU/1/24/1869/019  
EU/1/24/1869/020

### Eltrombopag Viatris 50 mg potahované tablety

EU/1/24/1869/009  
EU/1/24/1869/010  
EU/1/24/1869/011  
EU/1/24/1869/012  
EU/1/24/1869/021  
EU/1/24/1869/022

### Eltrombopag Viatris 75 mg potahované tablety

EU/1/24/1869/013  
EU/1/24/1869/014  
EU/1/24/1869/015  
EU/1/24/1869/016  
EU/1/24/1869/023  
EU/1/24/1869/024

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. prosince 2024

Datum posledního prodloužení registrace: [DD. měsíc RRRR]

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

[MM/RRRR]

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.  
Marathonos Ave. 95  
Pikermi  
Attika  
19009  
Řecko

Viatrix Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v.d. Hohe  
Benzstrasse 1  
61352 Bad Homburg v. d. Hohe  
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro 12,5 mg – 14, 28, 84, 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eltrombopag Viatris 12,5 mg potahované tablety

eltrombopag

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopag-olamin v množství odpovídajícím 12,5 mg eltrombopagu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

Vícečetné balení obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet

14 x 1 potahovaných tablet

28 x 1 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/24/1869/001 (14 potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/002 (28 potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/003 (84 potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/004 (Vícečetné balení obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/017 (14 x 1 potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/018 (28 x 1 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

eltrombopag viartis 12,5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU**

**Krabička pro 12,5 mg – Vícečetné balení s 84 (3 balení po 28) potahovanými tabletami – bez blue boxu**

### **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Eltrombopag Viatris 12,5 mg potahované tablety

eltrombopag

### **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopag-olamin v množství odpovídajícím 12,5 mg eltrombopagu.

### **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

### **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

28 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

### **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

### **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

### **8. POUŽITELNOST**

EXP

### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viatis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/24/1869/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Blistr pro 12,5 mg

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Eltrombopag Viatris 12,5 mg tablety

eltrombopag

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viatris Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Perorální podání

## **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**Krabička pro 25 mg – 14, 28, 84, 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet**

### **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Eltrombopag Viatris 25 mg potahované tablety

eltrombopag

### **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

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

### **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

### **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

Vícečetné balení obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet

14 x 1 potahovaných tablet

28 x 1 potahovaných tablet

### **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

### **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

### **8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/24/1869/005 (14 potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/006 (28 potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/007 (84 potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/008 (Vícečetné balení obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/019 (14 x 1 potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/020 (28 x 1 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

eltrombopag viartis 25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU**

**Krabička pro 25 mg – Vícečetné balení s 84 (3 balení po 28) potahovanými tabletami – bez blue boxu**

### **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Eltrombopag Viatris 25 mg potahované tablety

eltrombopag

### **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

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

### **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

### **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

28 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

### **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

### **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

### **8. POUŽITELNOST**

EXP

### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viatis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/24/1869/008

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Blistr pro 25 mg

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Eltrombopag Viatris 25 mg tablety

eltrombopag

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viatris Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Perorální podání

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro 50 mg –14, 28, 84, 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eltrombopag Viatris 50 mg potahované tablety

eltrombopag

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

Vícečetné balení obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet

14 x 1 potahovaných tablet

28 x 1 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/24/1869/009 (14 potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/010 (28 potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/011 (84 potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/012 (Vícečetné balení obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/021 (14 x 1 potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/022 (28 x 1 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

eltrombopag viartis 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU**

**Krabička na 50 mg – Vícečetné balení s 84 (3 balení po 28) potahovanými tabletami – bez blue boxu**

### **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Eltrombopag Viatris 50 mg potahované tablety

eltrombopag

### **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

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

### **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

### **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

28 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

### **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

### **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

### **8. POUŽITELNOST**

EXP

### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/24/1869/012

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Blistr pro 50 mg

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Eltrombopag Viatris 50 mg tablety

eltrombopag

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viatris Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Perorální podání

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

Krabička pro 75 mg – 14, 28, 84, 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Eltrombopag Viatris 75 mg potahované tablety

eltrombopag

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopag-olamin v množství odpovídajícím 75 mg eltrombopagu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

Vícečetné balení obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet

14 x 1 potahovaných tablet

28 x 1 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/24/1869/013 (14 potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/014 (28 potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/015 (84 potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/016 (Vícečetné balení obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/023 (14 x 1 potahovaných tablet)  
EU/1/24/1869/024 (28 x 1 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

eltrombopag viartis 75 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU**

**Krabička pro 75 mg – Vícečetné balení s 84 (3 balení po 28) potahovanými tabletami – bez blue boxu**

### **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Eltrombopag Viatris 75 mg potahované tablety

eltrombopag

### **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopag-olamin v množství odpovídajícím 75 mg eltrombopagu.

### **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

### **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

28 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

### **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

### **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

### **8. POUŽITELNOST**

EXP

### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viatis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/24/1869/016

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH****Blistr pro 75 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Eltrombopag Viatris 75 mg potahované tablety

eltrombopag

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viatris Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Perorální podání

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Eltrombopag Viatris 12,5 mg potahované tablety**  
**Eltrombopag Viatris 25 mg potahované tablety**  
**Eltrombopag Viatris 50 mg potahované tablety**  
**Eltrombopag Viatris 75 mg potahované tablety**  
eltrombopag

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Informace v této příbalové informaci jsou určeny pro Vás nebo Vaše dítě – nicméně v příbalové informaci bude dále napsáno pouze „Vy“.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Eltrombopag Viatris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Eltrombopag Viatris užívat
3. Jak se přípravek Eltrombopag Viatris užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Eltrombopag Viatris uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je přípravek Eltrombopag Viatris a k čemu se používá**

Eltrombopag Viatris obsahuje léčivou látku eltrombopag, který patří do skupiny léků nazývaných *agonisté trombopoetinového receptoru*. Užívá se ke zvýšení počtu krevních destiček v krvi. Krevní destičky jsou krevní buňky, které pomáhají zmírnit krvácení nebo mu zabraňují.

- Eltrombopag Viatris se užívá k léčbě poruchy krvácivosti nazývané *imunitní (primární) trombocytopenie* (ITP) u pacientů starších jednoho roku, kteří již užívali jiné léky k léčbě ITP (kortikosteroidy nebo imunoglobuliny) a léčba nebyla dostatečně účinná.

ITP je způsobena nízkým počtem krevních destiček (*thrombocytopenie*). Lidé s ITP mají zvýšené riziko krvácení. U pacientů s ITP se mohou objevit příznaky zahrnující *petechie* (kulaté červené skvrnky velikosti špendlíkové hlavičky, které jsou pod kůží), modřiny, krvácení z nosu, krvácející dásně a obtížné zastavení krvácení při říznutí nebo poranění.

- Eltrombopag Viatris se rovněž může užívat k léčbě nízkého počtu krevních destiček (*thrombocytopenie*) u dospělých s infekcí virem hepatitidy C (HCV), kteří měli problémy s nežádoucími účinky v průběhu léčby interferonem. Mnozí pacienti s hepatitidou C mohou mít nízký počet krevních destiček, který nemusí být způsoben pouze vlastním onemocněním, ale také antivirovými léky užívanými k léčbě tohoto onemocnění. Užívání přípravku Eltrombopag Viatris Vám může usnadnit dokončit celou léčbu antivirovým lékem (peginterferon a ribavirin).

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Eltrombopag Viatris užívat

### Neužívejte přípravek Eltrombopag Viatris

- **jestliže jste alergický(á)** na eltrombopag nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 v odstavci „*Co přípravek Eltrombopag Viatris obsahuje*“).  
➔ Pokud si myslíte, že se Vás toto týká, **porad'te se se svým lékařem**.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Eltrombopag Viatris se porad'te se svým lékařem:

- pokud máte **problémy s játry**. Lidé s nízkým počtem krevních destiček stejně jako lidé s pokročilým chronickým onemocněním jater (trvající delší dobu) mají zvýšené riziko nežádoucích účinků, včetně život ohrožujícího poškození jater a tvorby krevních sraženin. Váš lékař pečlivě zhodnotí riziko léčby přípravkem Eltrombopag Viatris a během léčby budete pečlivě sledován(a).
- pokud máte **zvýšené riziko tvorby krevních sraženin** v žilách nebo tepnách, nebo pokud víte, že se krevní sraženiny vyskytují ve Vaší rodině.

**Riziko tvorby krevních sraženin u Vás může být vyšší:**

- se zvyšujícím se věkem;
- jestliže jste delší dobu upoután(a) na lůžko;
- jestliže máte nádorové onemocnění;
- jestliže užíváte hormonální antikoncepci nebo hormonální substituční léčbu;
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) operaci nebo měl(a) úraz;
- jestliže máte výraznou nadváhu (obezitu);
- jestliže kouříte;
- jestliže máte pokročilé chronické onemocnění jater.
- ➔ Pokud se Vás cokoli z uvedeného týká, **informujte o tom svého lékaře** před zahájením léčby. Přípravek Eltrombopag Viatris nemáte užívat, pokud Váš lékař neusoudí, že očekávaný přínos léčby převyší riziko tvorby krevních sraženin.
- pokud máte **kataraktu** (šedý zákal).
- pokud trpíte jinými **poruchami krve**, jako je *myelodysplastický syndrom (MDS)*. Před zahájením léčby přípravkem Eltrombopag Viatris Vám lékař provede testy, aby vyloučil toto onemocnění. Jestliže trpíte MDS a užíval(a) byste přípravek Eltrombopag Viatris, mohl by se MDS zhoršit.
- ➔ Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, řekněte to svému lékaři.

### Oční vyšetření

Lékař Vám doporučí vyšetření na kataraktu (šedý oční zákal). Jestliže nepodstupujete pravidelné oční testy, je zapotřebí, aby Vám lékař zařídil pravidelná vyšetření. Můžete být rovněž vyšetřován(a), zda u Vás nedochází ke krvácení na sítnici nebo okolo sítnice (vrstva buněk citlivých na světlo v zadní části oka).

### Budete podstupovat pravidelné odběry

Než začnete přípravek Eltrombopag Viatris užívat, lékař Vám provede vyšetření krve ke kontrole počtu krevních buněk (krevní obraz), včetně krevních destiček. Tyto testy se v průběhu užívání léku budou v pravidelných intervalech opakovat.

### Krevní testy ke kontrole jaterních funkcí

Přípravek Eltrombopag Viatris může způsobit zhoršení jaterních testů - zvýšení některých látek tvořených v játrech, zejména bilirubinu, alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy. Pokud podstupujete léčbu, jejímž základem je interferon, a zároveň užíváte přípravek Eltrombopag Viatris k léčbě nízkého počtu krevních destiček způsobeného hepatitidou C, mohou se některé jaterní poruchy zhoršit.

Před zahájením užívání přípravku Eltrombopag Viatris a poté v pravidelných intervalech Vám budou prováděny krevní testy k vyšetření jaterních funkcí. Pokud množství některých z těchto látek stoupne

příliš, nebo pokud se u Vás objeví příznaky poškození jater, může být nutné užívání přípravku Eltrombopag Viatris ukončit.

➔ **Přečtěte si informace v odstavci „Problémy s játry“ v bodě 4 této příbalové informace.**

#### **Krevní testy ke kontrole počtu krevních destiček**

Pokud přestanete přípravek Eltrombopag Viatris užívat, počet krevních destiček se pravděpodobně znovu sníží během několika dní. Lékař u Vás bude sledovat počet krevních destiček a poradí Vám vhodná opatření.

Velmi vysoký počet krevních destiček může zvýšit riziko tvorby krevní sraženiny. Krevní sraženiny se však mohou též tvořit i při normálním nebo dokonce sníženém počtu krevních destiček. Lékař Vám upraví dávku přípravku Eltrombopag Viatris, aby zajistil, že k takovému zvýšení počtu krevních destiček nedojde.



Pokud se u Vás objeví jakýkoliv z následujících příznaků krevní sraženiny, **vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc**:

- **otok, bolest** nebo citlivost na dotek **na dolní končetině**;
- **náhlá dušnost**, zvláště jestliže je doprovázena ostrou bolestí na hrudníku a/nebo zrychleným dýcháním;
- bolest břicha (žaludku), zvětšení břicha, krev ve stolici.

#### **Testy ke kontrole kostní dřeně**

U lidí s problémy s kostní dření, mohou léky, jako je Eltrombopag Viatris, tyto problémy zhoršovat. Znamky změn v kostní dření se mohou projevit jako abnormální výsledky v krevních testech. Lékař Vám může v průběhu léčby přípravkem Eltrombopag Viatris provádět krevní testy přímo ke kontrole kostní dřeně.

#### **Vyšetření ke kontrole výskytu krvácení ze zažívacího traktu**

Jestliže podstupujete léčbu, jejímž základem je interferon, a zároveň užíváte přípravek Eltrombopag Viatris, budete po ukončení léčby přípravkem Eltrombopag Viatris sledován(a) pro výskyt možných známek krvácení ze žaludku nebo střeva.

#### **Vyšetření srdce**

Lékař u Vás může považovat za nezbytné v průběhu léčby přípravkem Eltrombopag Viatris sledovat srdce a provádět vyšetření EKG (elektrokardiogram).

#### **Starší lidé (65 let a starší)**

O použití přípravku Eltrombopag Viatris u pacientů ve věku 65 let a starších jsou pouze omezené údaje. Pokud Vám je 65 let a více, je nutné při užívání přípravku Eltrombopag Viatris dbát opatrnosti.

#### **Děti a dospívající**

Přípravek Eltrombopag Viatris se nedoporučuje podávat dětem s ITP mladším 1 rok. Přípravek se také nedoporučuje u osob mladších 18 let s nízkým počtem krevních destiček při hepatitidě C nebo těžké aplastické anémii.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Eltrombopag Viatris**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat včetně léků dostupných bez lékařského předpisu a vitamínů.

**Některé běžně užívané léky s přípravkem Eltrombopag Viatris vzájemně působí** – včetně léků a minerálů vydávaných pouze na lékařský předpis i dostupných bez něho. Toto se týká:

- antacid, k léčbě **poruch trávení, pálení žáhy** nebo **žaludečních vředů** (viz také bod 3 „*Kdy se užívá*“);
- léků nazývaných statiny, ke **snížení cholesterolu**;

- některých léků k léčbě **HIV infekce**, jako jsou lopinavir a/nebo ritonavir;
  - cyklosporinu užívaného v souvislosti s **transplantacemi** nebo **nemocemi imunitního systému**;
  - minerálů, jako je železo, vápník, hořčík, hliník, selen a zinek, které mohou být ve **vitaminových a minerálních doplncích** (viz také bod 3 „*Kdy se užívá*“);
  - léků, jako je methotrexát a topotekan, k léčbě **nádorového onemocnění**.
- ➔ Pokud kterékoli z nich užíváte, **řekněte to svému lékaři**. Některé z nich se s přípravkem Eltrombopag Viatris užívat nemohou, u některých může být nutná úprava dávky, nebo může být nutné změnit čas jejich podávání ve vztahu k přípravku Eltrombopag Viatris. Lékař zkontroluje všechny léky, které užíváte, a tam, kde to bude nutné, Vám doporučí vhodnou náhradu.

Pokud zároveň užíváte léky k prevenci tvorby krevních sraženin, je u Vás vyšší riziko krvácení. Lékař si o tom s Vámi promluví.

Pokud užíváte **kortikosteroidy**, **danazol** a/nebo **azathioprin**, může být nutné užívat nižší dávky nebo je úplně vysadit, pokud je užíváte společně s přípravkem Eltrombopag Viatris.

### **Přípravek Eltrombopag Viatris s jídlem a pitím**

Neužívejte přípravek Eltrombopag Viatris spolu s mléčnými výrobky nebo nápoji, protože vápník z mléčných výrobků ovlivňuje vstřebávání tohoto léku. Pro další podrobnosti viz bod 3 „*Kdy se užívá*“.

### **Těhotenství a kojení**

**Pokud jste těhotná, neužívejte přípravek Eltrombopag Viatris**, pokud Vám jej lékař výslovně nedoporučí. Účinky přípravku Eltrombopag Viatris v průběhu těhotenství nejsou známy.

- **Pokud jste těhotná**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **řekněte to svému lékaři**.
- Pokud užíváte přípravek Eltrombopag Viatris, **používejte spolehlivou metodu antikoncepce** k zabránění otěhotnění.
- **Pokud v průběhu léčby** přípravkem Eltrombopag Viatris **otěhotníte**, řekněte to svému lékaři.

**Pokud užíváte přípravek Eltrombopag Viatris, nekojte**. Není známo, zda přípravek Eltrombopag Viatris prochází do mateřského mléka.

➔ **Pokud kojíte** nebo kojení plánujete, řekněte to svému lékaři.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

**Přípravek Eltrombopag Viatris může způsobovat závratě** a další nežádoucí účinky, které mohou způsobit snížení pozornosti.

➔ **Neříd'te ani neobsluhujte stroje**, pokud si nejste jistý(á), že nejste lékem ovlivněn(a).

### **Přípravek Eltrombopag Viatris obsahuje sodík**

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

## **3. Jak se přípravek Eltrombopag Viatris užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Nikdy neměňte dávku ani schéma užívání přípravku Eltrombopag Viatris, pokud Vám lékař nebo lékárník neřekne. Během užívání přípravku Eltrombopag Viatris budete v péči lékaře, který má zkušenosti s léčbou Vašeho onemocnění.

### Jaké množství se užívá

#### Pacienti s ITP

**Dospělí a děti** (od 6 do 17 let) - obvyklá zahajovací dávka u ITP je jedna **50mg tableta** přípravku Eltrombopag Viatris denně. Jestliže jste východo- nebo jihovýchodoasijského původu, můžete potřebovat **nižší zahajovací dávku 25 mg**.

**Děti** (od 1 roku do 5 let) - obvyklá zahajovací dávka u ITP je jedna **25mg tableta** přípravku Eltrombopag Viatris denně.

#### Pacienti s hepatitidou C

**Dospělí** - obvyklá zahajovací dávka u hepatitidy C je jedna **25mg tableta** přípravku Eltrombopag Viatris denně. Jestliže jste východo- nebo jihovýchodoasijského původu zahájíte léčbu **stejnou dávkou 25 mg**.

Může trvat 1-2 týdny, než přípravek Eltrombopag Viatris začne působit. V závislosti na odpovědi na přípravek Eltrombopag Viatris Vám může lékař doporučit změnu denní dávky.

### Jak se tablety užívají

Tabletu spolkněte celou a zapijte dostatečným množstvím vody.

### Kdy se užívá

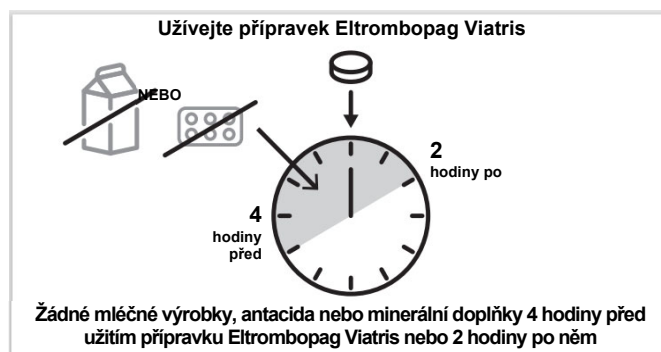
Ujistěte se, že:

- v průběhu **4 hodin před** užitím přípravku Eltrombopag Viatris
- a **2 hodin po** užití přípravku Eltrombopag Viatris

**Nebudete** konzumovat žádnou z těchto potravin:

- **mléčné výrobky**, jako je sýr, máslo, jogurt nebo zmrzlinu;
- **mléko nebo mléčné nápoje**, nápoje obsahující mléko, jogurt nebo smetanu;
- **antacida**, léky na **poruchy trávení a pálení žáhy**;
- některé **minerální a vitaminové doplňky** obsahující železo, vápník, hořčík, hliník, selen a zinek.

Pokud toto nedodržíte, lék nebude z trávicího traktu správně vstřebán.



**Pro další informace o vhodném jídle a pití se obraťte na svého lékaře.**

**Jestliže jste užil(a) více přípravku Eltrombopag Viatris, než jste měl(a)**

**Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.** Pokud je to možné, ukažte mu celé balení léku nebo tuto příbalovou informaci. Budete sledován(a) pro známky a příznaky nežádoucích účinků a ihned bude zahájena odpovídající léčba.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Eltrombopag Viatris**

Vezměte si až následující dávku v obvyklou dobu. Neužívejte více než jednu dávku přípravku Eltrombopag Viatris během jednoho dne.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Eltrombopag Viatris**

Nepřestávejte užívat přípravek Eltrombopag Viatris bez doporučení svého lékaře. Pokud Vám lékař doporučí ukončit léčbu, počet krevních destiček bude poté kontrolován každý týden po dobu 4 týdnů. Další informace najdete také pod bodem 4 „*Krvácení nebo modřiny po ukončení léčby*“.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Příznaky vyžadující pozornost: vyhledejte lékaře**

U lidí, kteří užívají přípravek Eltrombopag Viatris k léčbě ITP nebo k léčbě nízkého počtu krevních destiček z důvodu hepatitidy C, se mohou objevit příznaky potenciálně závažných nežádoucích účinků. **Je důležité, abyste sdělil(a) lékaři, pokud se u Vás vyskytnou tyto příznaky.**

### **Zvýšené riziko tvorby krevních sraženin**

Někteří lidé mohou mít zvýšené riziko tvorby krevních sraženin a léky, jako je Eltrombopag Viatris, mohou tento problém ještě zhoršovat. Náhlé zablokování cévy uvolněnou krevní sraženinou je méně častý nežádoucí účinek a může postihnout až 1 člověka ze 100.



**Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, jestliže se u Vás vyskytnou příznaky krevní sraženiny, jako jsou:**

- **otoky, bolest, pocity horka, zarudnutí** nebo citlivost na dotek na **jedné dolní končetině**
- **náhlá dušnost**, zejména doprovázená ostrou bolestí na hrudi nebo zrychleným dýcháním
- bolest břicha (žaludku), zvětšení břicha, krev ve stolici

### **Problémy s játry**

Přípravek Eltrombopag Viatris může způsobit změny, které se projeví v krevních testech a mohou být známkou poškození jater. Problémy s játry (zvýšené jaterní enzymy objevující se při vyšetření krve) jsou časté a mohou postihnout až 1 člověka z 10. Další jaterní komplikace jsou méně časté a mohou postihnout až 1 člověka ze 100.

Pokud se u Vás objeví některý z těchto známek problémů s játry:

- **zežloutnutí** kůže nebo očního bělma (*žloutenka*)
- neobvykle **tmavé zbarvení moči**

➔ **řekněte to neprodleně svému lékaři.**

### **Krvácení nebo modřiny po ukončení léčby**

V průběhu dvou týdnů od ukončení léčby přípravkem Eltrombopag Viatris obvykle dojde k poklesu počtu krevních destiček k hodnotám, které byly před léčbou přípravkem Eltrombopag Viatris. Nízký počet krevních destiček může zvýšit riziko krvácení nebo tvorby modřin. Lékař Vám bude kontrolovat počet krevních destiček po dobu alespoň 4 týdnů od ukončení léčby přípravkem Eltrombopag Viatris.

➔ Pokud se u Vás po ukončení užívání přípravku Eltrombopag Viatris objeví modřiny nebo krvácení, **řekněte to svému lékaři.**

Někteří lidé mají po ukončení léčby peginterferonem, ribavirinem a přípravkem Eltrombopag Viatris **krvácení ze zažívacího traktu**. Příznaky zahrnují:

- černou dehtovitou stolicí (změny zbarvení stolice jsou méně časté nežádoucí účinky a mohou postihnout až 1 člověka ze 100)
- krev ve stolici
- zvracení krve nebo něčeho, co vypadá jako kávová sedlina
- ➔ **řekněte neprodleně svému lékaři**, pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto příznaků.

**Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojení s léčbou přípravkem Eltrombopag Viatris u dospělých pacientů s ITP**

**Velmi časté nežádoucí účinky:**

Mohou postihnout **více než 1 člověka z 10**

- běžné nachlazení
- pocit na zvracení (*nauzea*)
- průjem
- kašel
- infekce v nosu, dutinách, krku a horních cestách dýchacích (infekce horních cest dýchacích)
- bolest zad

**Velmi časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:**

- zvýšení hladiny jaterního enzymu alaninaminotransferáza (ALT)

**Časté nežádoucí účinky:**

Mohou postihnout **až 1 člověka z 10**

- bolest svalů, svalová křeč, svalová slabost
- bolest kostí
- silná menstruace
- bolest v krku a bolest při polykání
- problémy s očima zahrnující abnormální výsledky očních testů, suché oči, bolest očí a rozmazané vidění
- zvracení
- chřipka
- opar
- zánět plic (*pneumonie*)
- podráždění a zánět (otok) dutin
- zánět (otok) a infekce mandlí
- infekce plic, dutin, nosu a krku
- zánět dásní
- ztráta chuti k jídlu
- mravenčení nebo brnění rukou nebo nohou
- snížená citlivost kůže
- pocit ospalosti
- bolest uší
- bolest, otok a napětí v jedné noze (většinou v lýtku) s teplou kůží v postižené oblasti (příznaky hluboké žilní krevní sraženiny)
- lokalizovaný otok naplněný krví z praskliny krevní cévy - modřina (*hematom*, krevní výron)
- návaly horka
- problémy s ústy zahrnující sucho v ústech, boláky v ústech, citlivý jazyk, krvácející dásně, vředy v ústech
- rýma
- bolest zubů
- bolest břicha

- abnormální funkce jater
- změny na kůži zahrnující nadměrné pocení, výsev hrbolaté svědivé vyrážky na kůži, červené skvrny na kůži, změny ve vzhledu kůže
- ztráta vlasů
- pěnivá nebo bublinkovitě vypadající moč (známka bílkovin v moči)
- horečka, pocity horka
- bolest na hrudníku
- pocit slabosti
- problémy se spánkem, deprese
- migréna
- snížené vidění
- pocit točení hlavy (*vertigo*)
- plynatost

**Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:**

- snížení počtu červených krvinek (*anemie*)
- snížení počtu krevních destiček (*trombocytopenie*)
- snížení počtu bílých krvinek
- snížení hladiny hemoglobinu
- zvýšení počtu eozinofilů (určitý typ bílých krvinek)
- zvýšení počtu bílých krvinek (*leukocytóza*)
- zvýšení hladin kyseliny močové
- snížení hladin draslíku
- zvýšení hladin kreatininu
- zvýšení hladin alkalické fosfatázy
- zvýšení hladiny jaterního enzymu aspartátaminotransferázy (AST)
- zvýšení bilirubinu v krvi (látko tvořená játry)
- zvýšení hladin některých bílkovin.

**Méně časté nežádoucí účinky:**

Mohou postihnout **až 1 člověka ze 100**

- alergická reakce
- přerušení přívodu krve do části srdečního svalu
- náhlá dušnost, zvláště doprovázená ostrou bolestí na hrudi a/nebo rychlým dýcháním, které může být příznakem přítomnosti krevní sraženiny v plicích (viz bod 4 v předchozím odstavci „**Zvýšené riziko tvorby krevních sraženin**“)
- náhlá ztráta funkce části plic způsobená bloádou plicní tepny
- možná bolest, otok a/nebo zarudnutí v okolí žíly, což mohou být známky krevní sraženiny v žíle
- zežloutnutí kůže a/nebo bolest břicha, což mohou být známky ucpání žlučových cest, léze jater, poškození jater zánětem (viz bod 4 v předchozím odstavci „**Problémy s játry**“)
- problémy s játry způsobené léky
- rychlé bušení srdce, nepravidelná srdeční činnost, modravé zbarvení kůže, poruchy srdečního rytmu (prodloužení QT intervalu), což mohou být známky poruchy související se srdcem a krevními cévami
- krevní sraženina
- zrudnutí
- bolestivé otoky kloubů způsobené kyselinou močovou (*dna*)
- ztráta zájmu, změny nálady, neutišitelný nebo neočekávaný pláč
- problémy s udržením rovnováhy, poruchy řeči a správné funkce nervů, třes
- bolestivé nebo abnormální pocity na kůži
- ochrnutí (*paralýza*) na jedné straně těla
- migréna s aurou

- nervové poškození
- rozšíření (*dilatace*) nebo otoky krevních cév, které způsobují bolest hlavy
- problémy s očima zahrnující: zvýšenou produkci slz, zákal oční čočky (*katarakta*), krvácení na sítnici, suché oči
- problémy s nosem, hrdlem a vedlejšími dutinami nosními, problémy s dýcháním v průběhu spánku
- puchýře/vředy v ústech a krku
- ztráta chuti k jídlu
- trávicí obtíže zahrnující: časté vyprazdňování střev, otravu jídlem, krev ve stolici, zvracení krve
- krvácení z konečníku, změna barvy stolice, nadmuté břicho, zácpa
- obtíže týkající se úst zahrnující sucho v ústech a bolestivá ústa, bolest jazyka, krvácení z dásní, diskomfort v ústech
- spáleniny od slunce
- pocit horka, pocit úzkosti
- zčervenání nebo otok okolo rány
- krvácení do kůže v okolí katetru (pokud ho pacient má)
- pocit cizího tělesa na kůži
- obtíže s ledvinami zahrnující zánět ledvin, nadměrné močení v noci, selhání ledvin, přítomnost bílých krvinek v moči
- studený pot
- celkově se necítit dobře
- zánět kůže
- změny na kůži zahrnující změny pigmentace kůže, loupání, zarudnutí, svědění a pocení
- svalová slabost
- rakovina konečníku a tlustého střeva

**Méně časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:**

- změny ve tvaru červených krvinek
- přítomnost vyvíjejících se bílých krvinek, což může svědčit o určitých onemocněních
- zvýšení počtu krevních destiček
- snížení hladin vápníku
- snížení počtu červených krvinek (*anemie*), způsobené nadměrným rozpadem červených krvinek (*hemolytická anemie*)
- zvýšení počtu myelocytů (druh bílých krvinek)
- zvýšení počtu tyček neutrofilů (druh bílých krvinek)
- zvýšení hladin močoviny v krvi
- zvýšení hladin bílkovin v moči
- zvýšení hladin albuminu v krvi
- zvýšení hladin celkových bílkovin
- snížení hladin albuminu v krvi
- zvýšení pH moči
- zvýšení hladiny hemoglobinu

**Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojení s léčbou přípravkem Eltrombopag Viatris u dětí (ve věku 1 rok až 17 let) s ITP**

Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými, kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

**Velmi časté nežádoucí účinky:**

Mohou postihnout **více než 1 dítě z 10**

- infekce nosu, dutin, krku a horních dýchacích cest, běžné nachlazení (infekce horních dýchacích cest)
- průjem
- bolest břicha
- kašel
- horečka
- pocit na zvracení (*nauzea*)

**Časté nežádoucí účinky:**

Mohou postihnout **až 1 dítě z 10**

- nespavost (*insomnie*)
- bolest zubů
- bolest v nose a v krku
- svědění v nose, rýma a ucpaný nos
- bolest v krku, rýma, překrvení nosu a kýchání
- problémy v ústech zahrnující sucho v ústech, boláky v ústech, citlivý jazyk, krvácející dásně, vředy v ústech

**Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojení s léčbou přípravkem Eltrombopag Viatris v kombinaci s peginterferonem a ribavirinem u pacientů s hepatitidou C**

**Velmi časté nežádoucí účinky:**

Mohou postihnout **více než 1 člověka z 10**

- bolest hlavy
- ztráta chuti k jídlu
- kašel
- pocit na zvracení (*nauzea*), průjem
- bolest svalů, svalová slabost
- svědění
- pocit únavy
- horečka
- neobvyklá ztráta vlasů
- pocit slabosti
- onemocnění podobné chřipce
- otoky rukou nebo nohou
- zimnice

**Velmi časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:**

- snížení počtu červených krvinek (*anemie*)

### **Časté nežádoucí účinky:**

- Mohou postihnout **až 1 člověka z 10**
- infekce močového ústrojí
- zánět nosu, hrdla a úst, onemocnění podobné chřipce, sucho v ústech, bolest nebo zánět v ústech, bolest zubů
- ztráta tělesné hmotnosti
- poruchy spánku, neobvyklá ospalost, deprese, úzkost
- závratě, potíže s pozorností a pamětí, změny nálady
- snížená funkce mozku po předchozím poškození jater
- brnění nebo snížení citlivosti rukou a nohou
- horečka, bolest hlavy
- problémy s očima zahrnující: zákal oční čočky (*katarakta*), suché oči, malé žluté skvrny na sítnici, zežloutnutí očního bělma
- krvácení na sítnici nebo okolo sítnice (v zadní části oka)
- pocit točení hlavy (*vertigo*)
- rychlé nebo nepravidelné bušení srdce (*palpitace*), dušnost
- vykašlávání hlenu, rýma, chřipka, opar, bolest v krku a nepříjemný pocit při polykání
- trávicí obtíže zahrnující zvracení, bolest žaludku, špatné trávení, zácpu, nadýmání, poruchy chuti, hemoroidy, bolest břicha/diskomfort, oteklé krevní cévy a krvácení do jícnu
- bolest zubů
- problémy s játry zahrnující nádor jater, zežloutnutí bělma očí nebo kůže (žloutenka), poškození jater v důsledku léčby (viz odstavec „**Problémy s játry**“ v předchozím textu bodu 4)
- kožní změny zahrnující: vyrážku, suchou kůži, ekzém, zarudnutí kůže, svědění, nadměrné pocení, neobvyklé kožní výrůstky, ztráta vlasů
- bolest kloubů, bolest zad, bolest kostí, bolest končetin (paží, nohou, rukou nebo chodidel), svalové křeče
- podrážděnost, celkový pocit nepohody, kožní reakce, jako je zarudnutí nebo otok a bolest v místě vpichu injekce, bolest na hrudi a nepříjemný pocit na hrudi, nahromadění tekutiny v těle nebo končetinách způsobující otoky
- infekce nosu, dutin, krku a horních cest dýchacích, běžné nachlazení (infekce horních cest dýchacích), zánět sliznice v průduškách
- deprese, úzkost, problémy se spánkem, nervozita

### **Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:**

- zvýšení hladiny krevního cukru (glukóza)
- snížení počtu bílých krvinek
- snížení počtu neutrofilů
- snížení hladiny albuminu v krvi
- snížení hladiny hemoglobinu
- zvýšení bilirubinu v krvi (látko tvořená játry)
- změny hladin enzymů, které regulují srážení krve

### **Méně časté nežádoucí účinky:**

Mohou postihnout **až 1 člověka ze 100**

- bolest při močení
- poruchy srdečního rytmu (*prodloužení QT intervalu*)
- střevní chřipka (*gastroenteritida*), bolest v krku
- puchýře/vředy v ústech, zánět žaludku
- změny na kůži zahrnující změny v barvě, odlupování, zarudnutí, svědění, léze a noční pocení
- krevní sraženiny v žilách vedoucích do jater (možné poškození jater a/nebo trávicího systému)
- abnormální srážení krve v malých krevních cévách doprovázené selháním ledvin
- vyrážka, modřina v místě vpichu injekce, diskomfort na hrudi

- snížení počtu červených krvinek (*anemie*) způsobené jejich nadměrným rozpadem (*hemolytická anemie*)
- zmatenost, agitace
- selhání jater

**Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány v souvislosti s užíváním přípravku**

**Eltrombopag Viatrix u pacientů s těžkou aplastickou anémií (SAA)**

Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými, kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

**Velmi časté nežádoucí účinky:**

Mohou postihnout **více než 1 člověka z 10**

- kašel
- bolest hlavy
- bolest v ústech a krku
- průjem
- pocit na zvracení
- bolest kloubů (*artralgie*)
- bolest končetin (paže, nohy, ruce a chodidla)
- závrať
- pocit vyčerpanosti
- horečka
- zimnice
- svědění očí
- puchýře v ústech
- bolest břicha
- svalové křeče

**Velmi časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:**

- abnormální změny buněk kostní dřeně
- zvýšení jaterního enzymu aspartátaminotransferáza (AST)

**Časté nežádoucí účinky:**

Mohou postihnout **až 1 člověka z 10**

- úzkost
- deprese
- pocit chladu
- celkový pocit nepohody
- oční problémy zahrnující problémy se zrakem, rozmazané a nejasné vidění, zákal oční čočky (*katarakta*), skvrny nebo usazeniny v oku (plovoucí zákal sklivce), suché oko, svědění oka, zežloutnutí očního bělma nebo kůže
- krvácení z nosu
- problémy trávicího traktu včetně potíží s polykáním, bolesti v ústech, oteklého jazyka, zvracení, ztráty chuti k jídlu, bolesti žaludku/diskomfortu, napětí břicha či nadýmání, plynatosti, zácpy, poruchy střevní motility, která může způsobit zácpu, nadýmání, průjem a/nebo výše uvedené příznaky, změny barvy stolice
- pocit mdloby
- kožní problémy, včetně malých červených nebo purpurových skvrn způsobených krvácením do kůže (*petechie*), vyrážky, svědění, kopřivky, kožních lézí
- krvácení dásní
- bolest zad
- bolest svalů
- bolest kostí

- slabost (*astenie*)
- otok dolních končetin, z důvodu zadržování tekutin
- neobvykle zbarvená moč
- přerušení krevního zásobení sleziny (infarkt sleziny)
- rýma

**Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:**

- zvýšení hladin enzymů z důvodu poškození svalů (*kreatinfosfokináza*)
- hromadění železa v těle (přetížení železem)
- snížení hladiny krevního cukru (*hypoglykemie*)
- zvýšení bilirubinu v krvi (látko tvořená játry)
- snížení hladin bílých krvinek

**Nežádoucí účinky s neznámou četností:**

Četnost nelze z dostupných údajů určit

- změna zbarvení kůže
- tmavnutí kůže
- poškození jater v důsledku léčby

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Eltrombopag Viatris uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Eltrombopag Viatris obsahuje

Léčivou látkou přípravku Eltrombopag Viatris je eltrombopag.

#### 12,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopag-olamin v množství odpovídajícím 12,5 mg eltrombopagu.

#### 25 mg potahované tablety

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

**50 mg potahované tablety**

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

**75 mg potahované tablety**

Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopag-olamin v množství odpovídajícím 75 mg eltrombopagu.

Dalšími složkami jsou: hypromelóza (E 464), makrogol 3350 (E 1521), magnesium-stearát, mannitol (E 421), mikrokrytalická celulóza (E 463), povidon, sodná sůl karboxymethylškrobu, oxid titaničitý (E 171), hyprolóza, mastek (E 553b).

Eltrombopag Viatris 50 mg potahované tablety také obsahují červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172) a indigokarmín (E 132).

Eltrombopag Viatris 75 mg potahované tablety také obsahují červený oxid železitý (E 172) a indigokarmín (E 132).

**Jak přípravek Eltrombopag Viatris vypadá a co obsahuje toto balení**

Eltrombopag Viatris 12,5 mg potahovaná tableta (tablety) je bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní s vyraženým 'L' na jedné straně.

Eltrombopag Viatris 25 mg potahovaná tableta (tablety) je bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní s vyraženým '25' na jedné straně.

Eltrombopag Viatris 50 mg potahovaná tableta (tablety) je hnědá, kulatá, bikonvexní s vyraženým '50' na jedné straně.

Eltrombopag Viatris 75 mg potahovaná tableta (tablety) je růžová, kulatá, bikonvexní s vyraženým '75' na jedné straně.

Tablety se dodávají v hliníkových blistrech v krabičce obsahující 14, 28 nebo 84 potahovaných tablet a ve vícečetném balení obsahujícím 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet nebo perforované jednodávkové blistry v krabičce obsahující 14 x 1 nebo 28 x 1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irsko

**Výrobce (výrobci)**

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.  
Marathonos Ave. 95, Pikermi, Attika, 19009, Řecko

Viatris Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v.d. Hohe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Hohe, Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Viatris  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viatris UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**  
Виатрис ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**  
Viatis CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**  
Viatis ApS  
Tlf.: +45 28 11 69 32

**Deutschland**  
Viatis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**  
Viatis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**  
Viatis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**  
Viatis Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**  
Viatis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**  
Viatis Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**  
Viatis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**  
Viatis Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**  
CPO Pharmaceuticals Limited  
Τηλ: +357 22863100

**Luxembourg/Luxemburg**  
Viatis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**  
Viatis Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**  
V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**  
Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**  
Viatis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**  
Viatis Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**  
Viatis HealthcareSp. z.o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**  
Mylan, Lda.  
Tel: +351 214 127 200

**România**  
BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**  
Viatis d.o.o.  
Tel: +386 1 23 63 180

**Slovenská republika**  
Viatis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**  
Viatis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**  
Viatis AB  
Tel: +46 (0)8 630 19 00

**Latvija**  
Viatris SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována [MM/RRRR]**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.