

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Eltrombopag Viatris 12,5 mg filmom obalené tablety
Eltrombopag Viatris 25 mg filmom obalené tablety
Eltrombopag Viatris 50 mg filmom obalené tablety
Eltrombopag Viatris 75 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Eltrombopag Viatris 12,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín v množstve zodpovedajúcom 12,5 mg eltrombopagu.

Eltrombopag Viatris 25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín v množstve zodpovedajúcom 25 mg eltrombopagu.

Eltrombopag Viatris 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín v množstve zodpovedajúcom 50 mg eltrombopagu.

Eltrombopag Viatris 75 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín v množstve zodpovedajúcom 75 mg eltrombopagu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Eltrombopag Viatris 12,5 mg filmom obalené tablety

Biela, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta (približne 6 mm v priemere) s vyrazeným „L“ na jednej strane.

Eltrombopag Viatris 25 mg filmom obalené tablety

Biela, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta (približne 7 mm v priemere) s vyrazeným „25“ na jednej strane.

Eltrombopag Viatris 50 mg filmom obalené tablety

Hnedá, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta (približne 10 mm v priemere) s vyrazeným „50“ na jednej strane.

Eltrombopag Viatris 75 mg filmom obalené tablety

Ružová, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta (približne 11 mm v priemere) s vyrazeným „75“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eltrombopag Viatris je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s primárnou imunitnou trombocytopéniou (ITP), ktorí sú rezistentní na inú liečbu (napr. kortikosteroidy, imunoglobulíny) (pozri časti 4.2 a 5.1).

Eltrombopag Viatris je indikovaný na liečbu pediatrických pacientov vo veku 1 roku a starších s primárnou imunitnou trombocytopéniou (ITP) trvajúcou 6 mesiacov alebo dlhšie od stanovenia diagnózy, ktorí sú rezistentní na inú liečbu (napr. kortikosteroidy, imunoglobulíny) (pozri časti 4.2 a 5.1).

Eltrombopag Viatris je indikovaný dospelým pacientom s chronickou infekciou vírusom hepatitídy C (HCV) na liečbu trombocytopénie v prípade, keď stupeň trombocytopénie je hlavným faktorom, ktorý bráni začatiu liečby založenej na interferóne alebo obmedzuje schopnosť udržať optimálnu liečbu založenú na interferóne (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu eltrombopagom má začať a viesť lekár so skúsenosťami s liečbou hematologických ochorení alebo s liečbou chronickej hepatitídy C a jej komplikácií.

Dávkovanie

Dávkovanie eltrombopagu je individuálne, závisí od počtu krvných doštičiek pacienta. Cieľom liečby eltrombopagom nemá byť dosiahnutie normálneho počtu krvných doštičiek.

Lieky obsahujúce eltrombopag môžu byť dostupné ako prášok na perorálnu suspenziu pod inými obchodnými názvami. Toto treba vziať do úvahy u pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním tabliet, ako sú pediatrickí pacienti. Prášok na perorálnu suspenziu môže viesť k vyššej expozícii eltrombopagu ako tabletová forma (pozri časť 5.2). Pri zmene liečby z tabletovej formy na prášok na perorálnu suspenziu sa majú sledovať počty krvných doštičiek každý týždeň po dobu 2 týždňov.

Imunitná (primárna) trombocytopénia

Na dosiahnutie a udržanie počtu krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ sa má použiť najnižšia dávka eltrombopagu. Dávka sa má upravovať podľa odpovede krvných doštičiek. Eltrombopag sa nemá používať na normalizáciu počtu krvných doštičiek. V klinických štúdiách sa počet krvných doštičiek zvyčajne zvýšil v priebehu 1 až 2 týždňov po začatí liečby eltrombopagom a znížil sa v priebehu 1 až 2 týždňov po jej ukončení.

Dospelí a pediatrická populácia vo veku 6 až 17 rokov

Úvodná odporúčaná dávka eltrombopagu je 50 mg raz denne. U pacientov východo/juhovýchodoázijského pôvodu sa odporúča začať podávať eltrombopag v zníženej dávke 25 mg raz denne (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia vo veku 1 až 5 rokov

Úvodná odporúčaná dávka eltrombopagu je 25 mg raz denne.

Monitorovanie a úprava dávkovania

Dávku je potrebné po začatí liečby eltrombopagom upraviť s cieľom dosiahnuť a udržať počet krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, tak ako je potrebné na zníženie rizika krvácania. Denná dávka však nesmie prekročiť 75 mg.

Počas liečby eltrombopagom je potrebné pravidelne monitorovať klinické hematologické a pečenné testy a meniť režim dávkovania eltrombopagu na základe počtu krvných doštičiek podľa tabuľky 1. Počas liečby je tiež nutné vyšetrovať raz týždenne úplný krvný obraz (FBCs - full blood counts), vrátane počtu krvných doštičiek a periférnych krvných náterov, až kým sa počet krvných doštičiek nestabilizuje ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ počas minimálne 4 týždňov). Následne sa odporúča raz mesačne vyhodnocovať úplný krvný obraz, vrátane počtu krvných doštičiek a periférnych krvných náterov.

Tabuľka 1 Úpravy dávkovania eltrombopagu u pacientov s ITP

Počet krvných doštičiek	Úprava dávkovania alebo odpoveď
< 50 000/ μ l po minimálne 2 týždňoch liečby	Zvýšiť dennú dávku o 25 mg na maximálne 75 mg/denne*.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ až $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Podat' najnižšiu dávku eltrombopagu a/alebo sprievodnej liečby ITP za účelom stabilizácie počtu krvných doštičiek, ktorá zabráni krvácaniu alebo ho zníži.
> 150 000/ μ l až $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Znížiť dennú dávku o 25 mg. Počkať 2 týždne do vyhodnotenia účinkov tejto úpravy a akýchkoľvek následných úprav dávkovania*.
> 250 000/ μ l	Ukončiť podávanie eltrombopagu; zvýšiť frekvenciu monitorovania krvných doštičiek na dvakrát týždenne. V prípade, že počet krvných doštičiek dosiahol $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, obnoviť liečbu dennou dávkou zníženou o 25 mg.
* U pacientov, ktorí užívali 25 mg eltrombopagu jedenkrát denne každý druhý deň, sa má zvýšiť dávka na 25 mg podávaná jedenkrát denne. ♦ U pacientov, ktorí užívali 25 mg eltrombopagu jedenkrát denne, sa má zvážiť liečba dávkou 12,5 mg podávanou jedenkrát denne alebo alternatívne dávkou 25 mg podávanou jedenkrát denne každý druhý deň.	

Eltrombopag je možné podávať dodatočne k iným liekom na liečbu ITP. Počas liečby eltrombopagom sa má režim dávkovania súbežne užívaných liekov upraviť tak, ako je to z medicínskeho hľadiska vhodné, aby sa predišlo nadmernému zvýšeniu počtu krvných doštičiek.

Ak je potrebné, pred zvažovaním ďalšej úpravy dávkovania sa má počkať minimálne 2 týždne, kým sa na počte krvných doštičiek prejaví účinok predošlých úprav.

Štandardná úprava dávky eltrombopagu, buď zvýšenie alebo zníženie, by mala byť o 25 mg denne.

Ukončenie liečby

Ukončenie liečby eltrombopagom sa odporúča v prípade, že sa po 4 týždňoch liečby v dávkovaní 75 mg raz denne, počet krvných doštičiek nezvýši na úroveň potrebnú na zabránenie klinicky závažného krvácania.

Pacienti majú byť pravidelne klinicky vyšetrovaní, pričom o pokračovaní v liečbe má ošetrojúci lekár rozhodnúť na základe individuálneho posúdenia. U pacientov bez splenektómie je potrebné zvážiť aj splenektómiu. Pri ukončení liečby je možný opätovný výskyt trombocytopenie (pozri časť 4.4).

Trombocytopenia súvisiaca s chronickou hepatitídou C (HCV)

Keď sa eltrombopag podáva v kombinácii s antivirotikami, je potrebné prečítať si celý súhrn charakteristických vlastností lieku pre konkrétne súbežne podávané lieky kvôli úplným podrobnostiam o príslušných informáciách o bezpečnosti alebo o kontraindikáciách.

V klinických štúdiách sa počet krvných doštičiek zvyčajne začal zvyšovať v priebehu 1 týždňa po začatí liečby eltrombopagom. Cieľom liečby eltrombopagom má byť dosiahnutie minimálneho počtu krvných doštičiek, ktorý je potrebný na začatie antivírusovej liečby, pri dodržaní odporúčaní pre klinickú prax. Počas antivírusovej liečby má byť cieľom liečby udržanie počtu krvných doštičiek na hodnote, ktorá zabráni riziku krvácajúcich komplikácií, zvyčajne okolo 50 000 – 75 000/ μ l. Je potrebné vyhnúť sa zvýšeniu počtu krvných doštičiek na > 75 000/ μ l. Má sa použiť najnižšia dávka eltrombopagu potrebná na dosiahnutie cieľových hodnôt. Dávka sa má upravovať podľa odpovede krvných doštičiek.

Režim úvodnej dávky

Eltrombopag sa má začať podávať v dávke 25 mg jedenkrát denne. U pacientov s HCV východo/juhovýchodoázijského pôvodu alebo u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Monitorovanie a úprava dávkovania

Dávka eltrombopagu sa má upravovať podľa potreby tak, že sa zvýši o 25 mg každé 2 týždne, až kým sa nedosiahne cieľový počet krvných doštičiek potrebný na začatie antivírusovej liečby. Pred začatím antivírusovej liečby sa má počet krvných doštičiek monitorovať raz za týždeň. Po začatí antivírusovej liečby môže počet krvných doštičiek klesnúť, a preto je potrebné vyhnúť sa náhlym úpravám dávky eltrombopagu (pozri tabuľku 2).

Počas antivírusovej liečby sa má dávka eltrombopagu upravovať podľa potreby tak, aby sa predišlo zníženiam dávky peginterferónu kvôli znižujúcemu sa počtu krvných doštičiek, ktorý môže pacientov vystaviť riziku krvácania (pozri tabuľku 2). Počas antivírusovej liečby sa má počet krvných doštičiek monitorovať raz za týždeň, až kým sa nedosiahne stabilný počet krvných doštičiek, zvyčajne okolo 50 000 – 75 000/ μ l. Potom sa má úplný krvný obraz, vrátane počtu krvných doštičiek a periférnych krvných náterov, vyšetrovať raz za mesiac. Ak počet krvných doštičiek prekročí cieľovú hodnotu, má sa zvážiť zníženie dennej dávky o 25 mg. Odporúča sa počkať 2 týždne a až potom posúdiť efekt tejto úpravy dávky a akýchkoľvek následných úprav dávkovania.

Dávka 100 mg eltrombopagu jedenkrát denne sa nesmie prekročiť.

Tabuľka 2 Úprava dávkovania eltrombopagu u pacientov s HCV počas antivírusovej liečby

Počet krvných doštičiek	Úprava dávkovania alebo odpoveď
< 50 000/ μ l po minimálne 2 týždňoch liečby	Denná dávka sa má zvyšovať o 25 mg až na maximálne 100 mg/deň.
$\geq$ 50 000/ μ l až $\leq$ 100 000/ μ l	Má sa použiť najnižšia dávka eltrombopagu potrebná na to, aby sa predišlo zníženiam dávky peginterferónu
> 100 000/ μ l až $\leq$ 150 000/ μ l	Denná dávka sa má znížiť o 25 mg. Je potrebné počkať 2 týždne a až potom posúdiť efekt tejto úpravy dávky a akýchkoľvek následných úprav dávkovania*.
> 150 000/ μ l	Liečba eltrombopagom sa má prerušiť; frekvencia monitorovania počtu krvných doštičiek sa má zvýšiť na dvakrát týždenne. Keď počet krvných doštičiek klesne na $\leq$ 100 000/ μ l, liečba sa má obnoviť dennou dávkou zníženou o 25 mg*.
* U pacientov, ktorí užívali 25 mg eltrombopagu jedenkrát denne, sa má zvážiť obnovenie liečby dávkou 25 mg podávanou každý druhý deň. ♦ Po začatí antivírusovej liečby môže počet krvných doštičiek klesnúť, a preto je potrebné vyhnúť sa náhlym zníženiam dávky eltrombopagu.	

Ukončenie liečby

Ak sa po 2 týždňoch liečby eltrombopagom v dávke 100 mg nedosiahne počet krvných doštičiek potrebný na začatie antivírusovej liečby, liečba eltrombopagom sa má ukončiť.

Po ukončení antivírusovej liečby sa má liečba eltrombopagom ukončiť, pokiaľ nie je z iného dôvodu opodstatnená. Ukončenie liečby je nutné aj pri nadmernej odpovedi krvných doštičiek alebo pri závažných abnormalitách pečenných testov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú užívať eltrombopag opatrne a majú byť tiež podrobne sledovaní, napríklad testovaním kreatinínu v sére a/alebo vyšetrovaním moču (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Eltrombopag sa nemá podávať pacientom s ITP s poruchou funkcie pečene (skóre ≥ 5 podľa Childa-Pugha), pokiaľ očakávaný prínos nepreváži zistené riziko trombózy portálnej vény (pozri časť 4.4).

Ak sa použije eltrombopagu u pacientov s ITP s poruchou funkcie pečene považuje za nevyhnutné, tak počiatočná dávka musí byť 25 mg raz denne. U pacientov s poruchou funkcie pečene je po podaní úvodnej dávky eltrombopagu nutné pred zvýšením dávky dodržať interval 3 týždňov.

U trombocytopenických pacientov s chronickou HCV a miernou poruchou funkcie pečene (skóre ≤ 6 podľa Childa-Pugha) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Pacienti s chronickou HCV s poruchou funkcie pečene majú začať liečbu eltrombopagom dávkou 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2). U pacientov s poruchou funkcie pečene je po podaní úvodnej dávky eltrombopagu nutné pred zvýšením dávky dodržať interval 2 týždňov.

Zvýšené riziko nežiaducich udalostí, vrátane dekompenzácie pečene a tromboembolických príhod (TEEs, thromboembolic events), existuje u trombocytopenických pacientov s pokročilým chronickým ochorením pečene liečených eltrombopagom, buď počas prípravy na invazívny zákrok, alebo u pacientov s HCV podstupujúcich antivírusovú liečbu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Starší pacienti

Skúsenosti s použitím eltrombopagu u pacientov s ITP vo veku 65 a viac rokov sú obmedzené a nie sú žiadne klinické skúsenosti u pacientov s ITP starších ako 85 rokov. V rámci klinických štúdií eltrombopagu neboli celkovo pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v bezpečnosti lieku u pacientov vo veku viac ako 65 rokov a u mladších pacientov. Iná zaznamenaná klinická skúsenosť neobjavila medzi staršími a mladšími pacientmi rozdiely v odpovedi na liečbu, napriek tomu však nie je možné vylúčiť vyššiu citlivosť v individuálnych prípadoch u starších pacientov (pozri časť 5.2).

Skúsenosti s použitím eltrombopagu u pacientov s HCV starších ako 75 rokov sú obmedzené. U týchto pacientov je potrebná obozretnosť (pozri časť 4.4).

Pacienti východo/juhovýchodoázijského pôvodu

U dospelých a pediatrických pacientov východo/juhovýchodoázijského pôvodu vrátane tých s poruchou funkcie pečene, sa má liečba eltrombopagom začať v dávke 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

Je potrebné pokračovať v monitorovaní počtu krvných doštičiek pacienta a zohľadniť štandardné kritériá pre ďalšiu úpravu dávkovania.

Pediatrická populácia

Eltrombopag Viartis sa neodporúča používať u detí mladších ako jeden rok s ITP kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti. Bezpečnosť a účinnosť eltrombopagu u detí a dospievajúcich (< 18 rokov) s chronickou HCV súvisiacou s trombocytopéniou nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa odporúča užívať minimálne dve hodiny pred alebo štyri hodiny po užití akýchkoľvek produktov obsahujúcich polyvalentné kationy (napr. železo, vápnik, horčík, hliník, selén alebo zinok), ako sú antacidy, mliečne produkty (alebo iné vápnik obsahujúce potravinové produkty) alebo minerálne doplnky (pozri časti 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na eltrombopag alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U trombocytopenických pacientov s HCV s pokročilým chronickým ochorením pečene definovaným ako nízka hladina albumínu ≤ 35 g/l alebo modelové koncové štádium ochorenia pečene (*model for end stage liver disease*, MELD) skóre ≥ 10 , ktorí sú liečení eltrombopagom v kombinácii s liečbou založenou na interferóne, existuje zvýšené riziko nežiaducich reakcií, vrátane potenciálne fatálnej dekompenzácie pečene a tromboembolických príhod. Okrem toho prínos liečby v zmysle počtu pacientov, ktorí dosiahli trvalú virologickú odpoveď (*sustained virological response*, SVR), v porovnaní s placebom, bol u týchto pacientov (najmä u tých, ktorí mali východiskovú hladinu albumínu ≤ 35 g/l) v porovnaní s celkovou skupinou len mierny. U týchto pacientov majú liečbu eltrombopagom začať len lekári so skúsenosťami s liečbou pokročilej HCV a má sa začať len v prípade, keď si riziko trombocytopénie alebo odopretia antivírusovej liečby vyžaduje intervenciu. Ak sa liečba považuje za klinicky indikovanú, títo pacienti musia byť pozorne sledovaní.

Kombinácia s priamo pôsobiacimi antivirotikami

Bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené pri použití v kombinácii s priamo pôsobiacimi antivirotikami schválenými na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy C.

Riziko hepatotoxicity

Podávanie eltrombopagu môže spôsobiť abnormálnu funkciu pečene a závažnú hepatotoxicitu, ktorá môže byť život ohrozujúca (pozri časť 4.8).

Pred začiatkom podávania eltrombopagu je potrebné stanoviť sérové hladiny alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubínu, nasledovne každé 2 týždne počas fázy úpravy dávkovania a mesačne po stanovení stabilnej dávky. Eltrombopag inhibuje UGT1A1 a OATP1B1, čo môže viesť k nepriamej hyperbilirubinémii. Ak sa hladina bilirubínu zvýši, má sa vykonať vyšetrenie frakcií bilirubínu. Pečeňové testy, pri ktorých bola zistená abnormalita, je nutné opakovat' v priebehu 3 až 5 dní. V prípade, že sa abnormality potvrdia, treba monitorovať pečeňové testy, pokým abnormality nezmiznú, nestabilizujú sa alebo sa nevrátia na pôvodnú hladinu. Liečbu eltrombopagom je nutné prerušiť, ak sa hladina ALT zvýši (na ≥ 3 -násobok hornej hranice normy [$\times$ ULN] u pacientov s normálnou funkciou pečene, alebo na ≥ 3 -násobok východiskovej hladiny alebo > 5 -násobok ULN, podľa toho ktorá hodnota je nižšia, u pacientov so zvýšenými hladinami transamináz pred liečbou) a:

- narastá, alebo
- pretrváva počas ≥ 4 týždňov, alebo
- je sprevádzaná zvýšenou hladinou priameho bilirubínu, alebo
- je sprevádzaná klinickými príznakmi poškodenia pečene alebo prítomnosťou zlyhania pečene.

Pacientom s ochorením pečene je potrebné podávať eltrombopag so zvýšenou opatrnosťou. Pri podávaní eltrombopagu pacientom s ITP alebo SAA a poruchou funkcie pečene je nutné použiť nižšiu počiatočnú dávku. Pacientov je potrebné pozorne sledovať (pozri časť 4.2).

Dekompenzácia pečene (použitie s interferónom)

Dekompenzácia pečene u pacientov s chronickou hepatitídou C: Je potrebné sledovať pacientov s nízkou východiskovou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo s východiskovým MELD skóre ≥ 10 .

Pacienti s chronickou HCV a cirhózou pečene môžu byť vystavení riziku dekompenzácie pečene, keď podstupujú liečbu alfa interferónom. V dvoch kontrolovaných klinických štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV sa dekompenzácia pečene (ascites, hepatálna encefalopatia, krvácanie z varixov, spontánna bakteriálna peritonitída) vyskytla častejšie v skupine liečenej eltrombopagom (11 %) ako v placebovej skupine (6 %). Pacienti s nízkou východiskovou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo s východiskovým MELD skóre ≥ 10 mali 3-násobne vyššie riziko dekompenzácie pečene a zvýšené riziko fatálnej nežiaducej udalosti v porovnaní s pacientmi s menej

pokročilým ochorením pečene. Okrem toho, prínos liečby v zmysle počtu pacientov, ktorí dosiahli SVR, v porovnaní s placebom, bol u týchto pacientov (najmä u tých, ktorí mali východiskovú hladinu albumínu ≤ 35 g/l) v porovnaní s celkovou skupinou len mierny. Eltrombopag sa má podávať takýmto pacientom až po dôkladnom zvážení očakávaných prínosov v porovnaní s rizikami. Pacienti s týmito charakteristikami majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom dekompenzácie pečene. Kritériá pre ukončenie liečby si treba prečítať v súhrne charakteristických vlastností lieku pre konkrétny interferón. Liečba eltrombopagom sa má ukončiť, ak sa antivírusová liečba ukončí kvôli dekompenzácií pečene.

Trombotické/tromboembolické komplikácie

V kontrolovaných štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV podstupujúcimi liečbu založenú na interferóne ($n = 1\,439$) sa TEE vyskytli u 38 z 955 pacientov (4 %) liečených eltrombopagom a u 6 zo 484 pacientov (1 %) v placebovej skupine. Hlásené trombotické/tromboembolické komplikácie zahŕňali venózne aj arteriálne príhody. TEEs boli väčšinou nezávažné a vymizli do konca štúdie. Trombóza portálnej vény bola najčastejšou TEE v oboch liečebných skupinách (2 % výskyt u pacientov liečených eltrombopagom oproti < 1 % výskytu pri placebe). Medzi začiatkom liečby a výskytom TEE sa nepozorovala žiadna špecifická časová súvislosť. Pacienti s nízkou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo MELD skóre ≥ 10 mali 2-násobne vyššie riziko TEEs v porovnaní s pacientmi s vyššou hladinou albumínu; pacienti vo veku ≥ 60 rokov mali 2-násobne vyššie riziko TEEs v porovnaní s mladšími pacientmi. Eltrombopag sa má podávať takýmto pacientom až po dôkladnom zvážení očakávaných prínosov v porovnaní s rizikami. Pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom TEE.

Zistilo sa zvýšené riziko TEEs u pacientov s chronickým ochorením pečene (chronic liver disease, CLD) liečených dávkou 75 mg eltrombopagu raz denne počas 2 týždňov prípravy na invazívny zákrok. U šiestich zo 143 (4 %) dospelých pacientov s CLD liečených eltrombopagom sa vyskytli TEEs (všetky v portálnom žilovom systéme) a u dvoch zo 145 (1 %) pacientov v placebovej skupine sa vyskytli TEEs (jedna v portálnom žilovom systéme a jeden infarkt myokardu). U piatich zo 6 pacientov liečených eltrombopagom sa vyskytli trombotické komplikácie pri počte krvných doštičiek $> 200\,000/\mu\text{l}$ a v priebehu 30 dní od poslednej dávky eltrombopagu. Eltrombopag nie je indikovaný na liečbu trombocytopénie u pacientov s chronickým ochorením pečene, ktorí sú pripravovaní na invazívny zákrok.

V klinických štúdiách s eltrombopagom zameraných na ITP boli tromboembolické príhody pozorované pri nízkom a normálnom počte krvných doštičiek. Obozretnosť je potrebná pri podávaní eltrombopagu pacientom so známymi rizikovými faktormi vzniku tromboembólie, ktoré zahŕňajú, ale neobmedzujú sa len na: dedičné (napr. faktor V Leiden) alebo získané rizikové faktory (napr. deficit AT III, antifosfolipidový syndróm), pokročilý vek, dlhodobú imobilizáciu, prítomnosť malignít, liečbu kontraceptívami a hormonálnu substitučnú liečbu, stav po operácii/úraz, obezitu a fajčenie. Je potrebné pozorne sledovať počet krvných doštičiek a zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby eltrombopagom, ak počet krvných doštičiek prekročí cieľové hodnoty (pozri časť 4.2). U pacientov s rizikom vzniku TEE akejkoľvek etiológie sa má zvážiť vyváženosť rizík a prínosov.

V klinických štúdiách s rezistentnou SAA sa nezistil žiadny prípad TEE, avšak nemožno vylúčiť riziko takýchto udalostí v tejto populácii pacientov z dôvodu obmedzeného počtu exponovaných pacientov. Vzhľadom na to, že najvyššia povolená dávka je indikovaná u pacientov s SAA (150 mg/deň) a z dôvodu charakteru reakcie, TEE možno v tejto populácii pacientov očakávať.

Eltrombopag sa nemá používať u pacientov s ITP a poruchou funkcie pečene (skóre ≥ 5 podľa Childa-Pugha), pokiaľ očakávaný prínos nepreváži zistené riziko trombózy portálnej vény. Keď sa liečba považuje za vhodnú, pri podávaní eltrombopagu pacientom s poruchou funkcie pečene je nutná obozretnosť (pozri časti 4.2 a 4.8).

Výskyt krvácania po ukončení liečby eltrombopagom

Pri ukončení liečby eltrombopagom je opätovný výskyt trombocytopénie pravdepodobný. Počty krvných doštičiek sa po ukončení liečby eltrombopagom u väčšiny pacientov vrátia na pôvodnú hladinu v priebehu 2 týždňov, čo zvyšuje riziko krvácania a v niektorých prípadoch to môže priamo viesť ku krvácaniu. Toto riziko sa zvyšuje, ak je liečba eltrombopagom ukončená za prítomnosti antikoagulancií alebo protidoštičkových látok. Pri ukončení liečby eltrombopagom sa odporúča začať liečbu ITP podľa súčasných liečebných postupov. Ďalší manažment liečby môže zahŕňať prerušenie liečby antikoagulantami a/alebo protidoštičkovými látkami, zmenu antikoagulačnej liečby alebo transfúziu krvných doštičiek. Po ukončení liečby eltrombopagom je nutné sledovať počty krvných doštičiek každý týždeň počas 4 týždňov.

V klinických štúdiách s pacientmi s HCV bol hlásený vyšší výskyt gastrointestinálneho krvácania, vrátane závažných a fatálnych prípadov, po ukončení liečby peginterferónom, ribavirínom a eltrombopagom. Po ukončení liečby majú byť pacienti sledovaní kvôli akýmkoľvek prejavom a príznakom gastrointestinálneho krvácania.

Tvorba retikulínu v kostnej dreni a riziko fibrózy kostnej drene

Eltrombopag môže zvyšovať riziko vzniku alebo progresie retikulínových vlákien v kostnej dreni. Dosiaľ nebola stanovená závažnosť tohto nález, podobne ako aj pri iných agonistoch receptora pre trombopoetín (TPO-R - thrombopoietin receptor).

Pred začiatkom podávania eltrombopagu je potrebné podrobne vyšetriť periférny krvný náter, aby bolo možné určiť úroveň morfológických abnormalít buniek na začiatku liečby. Po stanovení stabilnej dávky eltrombopagu je nutné kontrolovať úplný krvný obraz (FBC - full blood count) vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek (WBC - white blood cell count) raz mesačne. V prípade spozorovania nezrelých alebo dysplastických buniek sa vyšetrujú periférne krvné nátery na zistenie nových alebo zhoršujúcich sa morfológických abnormalít (napr. slzičkovité červené krvinky a červené krvinky s jadrom, nezrelé biele krvinky) alebo cytopénia(e). Ak sa u pacienta vyskytnú nové alebo zhoršujúce sa abnormality alebo cytopénia(e), liečba eltrombopagom by sa mala ukončiť a mala by sa zvážiť biopsia kostnej drene, vrátane určenia stupňa fibrózy.

Progresia existujúcich myelodysplastických syndrómov (MDS)

Existuje teoretické riziko, že agonisty TPO-R môžu stimulovať progresiu existujúcich hematologických malignít, napr. MDS. Agonisty TPO-R sú rastové faktory vedúce k expanzii trombopoetickej progenitorovej bunky, diferenciácii a tvorbe krvných doštičiek. Receptor pre trombopoetín (TPO-R) sa prevažne nachádza na povrchu buniek myeloidnej rady.

V klinických štúdiách s agonistom TPO-R vykonaných s pacientmi s MDS boli pozorované prípady prechodného zvýšenia počtu blastov a boli hlásené prípady progresie MDS do akútnej myeloickej (myeloblastovej) leukémie (AML).

Diagnóza ITP alebo SAA u dospelých a starších pacientov sa má potvrdiť vylúčením iných klinických diagnóz spájaných s trombocytopéniou, vylúčiť sa musí hlavne diagnóza MDS. Má sa zvážiť cytologické a biopsické vyšetrenie kostnej drene počas ochorenia a liečby, hlavne u pacientov vo veku nad 60 rokov, u pacientov so systémovými príznakmi alebo s abnormálnymi nálezmi, akým je zvýšený počet blastov v periférnej krvi.

Účinnosť a bezpečnosť eltrombopaguboli stanovené pre liečbu trombocytopénie spôsobenej MDS. Eltrombopag sa s výnimkou klinických štúdií nemá používať na liečbu trombocytopénie spôsobenej MDS.

Cytogenetické abnormality a progresia do MDS/AML u pacientov s SAA

Je známe, že u pacientov s SAA sa objavujú cytogenetické abnormality. Nie je známe, či eltrombopag zvyšuje riziko cytogenetických abnormalít u pacientov s SAA. V klinickej štúdii fázy II eltrombopagu so začiatočnou dávkou 50 mg/deň (zvyšovanou každé 2 týždne na maximum 150 mg/deň) u pacientov s rezistentnou SAA (ELT112523) sa pozoroval výskyt nových cytogenetických abnormalít u 17,1 % dospelých pacientov [7/41 (pričom 4 z nich mali zmeny chromozómu 7)]. V štúdii bol medián času do vzniku cytogenetickej abnormality 2,9 mesiaca.

V klinickej štúdii fázy II eltrombopagu v dávke 150 mg/deň (s príslušnými úpravami súvisiacimi s etnickou príslušnosťou alebo vekom) u pacientov s rezistentnou SAA (ELT116826) sa pozoroval výskyt nových cytogenetických abnormalít u 22,6 % dospelých pacientov [7/31 (pričom 3 z nich mali zmeny chromozómu 7)]. Všetkých 7 pacientov malo normálny východiskový cytogenetický nález. Šesť pacientov malo cytogenetickú abnormalitu po 3. mesiaci liečby eltrombopagom a jeden pacient mal cytogenetickú abnormalitu po 6. mesiaci.

V klinických štúdiách s eltrombopagom u pacientov s SAA bol u 4 % pacientov (5/133) diagnostikovaný MDS. Medián času do stanovenia diagnózy bol 3 mesiace od začiatku liečby eltrombopagom.

U pacientov s SAA, ktorí sú rezistentní alebo ťažko predliečení predchádzajúcou imunosupresívnou liečbou, sa pred začatím liečby eltrombopagom, ako aj po 3 a 6 mesiacoch liečby, odporúča vyšetrenie kostnej drene s aspiráciou na cytogenetické vyšetrenie. Ak sa odhalia nové cytogenetické abnormality, je nutné zhodnotiť, či je vhodné pokračovať v liečbe eltrombopagom.

Očné zmeny

V toxikologických štúdiách s eltrombopagom boli u hlodavcov pozorované katarakty (pozri časť 5.3). V kontrolovaných štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV, ktorí podstupovali liečbu interferónom (n = 1 439), bola progresia katarakty (katarákt) už existujúcej (existujúcich) pred liečbou alebo katarákt vzniknutých počas liečby hlásená u 8 % pacientov v skupine liečenej eltrombopagom a u 5 % pacientov v placebovej skupine. U pacientov s HCV liečených interferónom, ribavirínom a eltrombopagom bolo hlásené sietnicové krvácanie, prevažne 1. alebo 2. stupňa (u 2 % pacientov v skupine liečenej eltrombopagom a u 2 % pacientov v placebovej skupine). Krvácanie sa vyskytlo na povrchu sietnice (preretinálne), pod sietnicou (subretinálne) alebo v tkanive sietnice. Odporúča sa pravidelné oftalmologické vyšetrenie pacientov.

Predĺženie QT/QTc intervalu

Štúdia, ktorá overovala QTc interval pri podávaní 150 mg eltrombopagu denne zdravým dobrovoľníkom, neukázala klinicky významný vplyv na repolarizáciu srdca. V klinických štúdiách s pacientmi s ITP a s trombocytopenickými pacientmi s HCV bolo hlásené predĺženie QTc intervalu. Klinický význam týchto prípadov predĺženia QTc intervalu nie je známy.

Strata odpovede na liečbu eltrombopagom

Strata odpovede alebo neschopnosť udržať odpoveď krvných doštičiek pri liečbe eltrombopagom v rámci odporúčaného rozsahu dávkovania je dôvodom pre okamžité vyšetrenie príčinných faktorov, vrátane zvýšeného retikulínu v kostnej dreni.

Pediatrická populácia

Vyššie uvedené upozornenia a opatrenia pre ITP sa vzťahujú aj na pediatrickú populáciu.

Ovplyvňovanie laboratórnych testov

Eltrombopag je výraznej farby a má preto potenciál interferovať s niektorými laboratórnymi testami. U pacientov užívajúcich eltrombopag boli pri testovaní hlásené zmena farby séra a interferencia s celkovým bilirubínom a kreatinínom. Ak sú laboratórne výsledky a klinické pozorovania nekonzistentné, opätovné testovanie použitím inej metódy môže pomôcť pri určení platnosti výsledku.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky eltrombopagu na iné lieky

Inhibítory HMG CoA reductázy

Podávanie 75 mg eltrombopagu raz denne počas 5 dní spolu s jednorazovou 10 mg dávkou rosuvastínu, substrátu OATP1B1 a BCRP, 39 zdravým dospelým jedincom zvýšilo hodnotu $C_{\max}$ rosuvastínu v plazme o 103 % (90 % interval spoľahlivosti [IS]: 82 %, 126 %) a $AUC_{0-\infty}$ o 55 % (90 % IS: 42 %, 69 %). Interakcie sa očakávajú aj pri iných inhibítoroch HMG-CoA reductázy vrátane atorvastínu, fluvastínu, lovastínu, pravastínu a simvastínu. Pri súčasnom podávaní eltrombopagu a statínov sa odporúča znížená dávka statínov a podrobné sledovanie ich nežiaducich reakcií (pozri časť 5.2).

Substráty OATP1B1 a BCRP

Súbežné podávanie eltrombopagu a substrátov OATP1B1 (napr. metotrexát) a BCRP (napr. topotekán a metotrexát) sa má vykonávať so zvýšenou opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Substráty cytochrómu P450

V štúdiách ľudských pečeňových mikrozómov eltrombopag (v dávke do 100 $\mu\text{mol/l}$) nepreukázal žiadnu *in vitro* inhibíciu enzýmov 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 a 4A9/11 cytochrómu CYP450 a bol inhibítorom CYP2C8 a CYP2C9 podľa meraní pomocou paklitaxelu a diklofenaku ako skúšobných substrátov. Podávanie 75 mg eltrombopagu 24 zdravým mužom raz denne počas 7 dní neinhibovalo ani neindukovalo v ľudskom organizme metabolizáciu skúšobných substrátov 1A2 (kofeín), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofén) alebo 3A4 (midazolam). Pri súčasnom podávaní eltrombopagu a substrátov CYP450 sa neočakávajú žiadne klinicky významné interakcie (pozri časť 5.2).

Inhibítory HCV proteázy

Úprava dávky nie je potrebná, keď sa eltrombopag podáva súbežne buď s telaprevirom, alebo boceprevirom. Súbežné podanie jednorazovej 200 mg dávky eltrombopagu s telaprevirom v dávke 750 mg podávanej každých 8 hodín nezmenilo plazmatickú expozíciu telapreviru.

Súbežné podanie jednorazovej 200 mg dávky eltrombopagu s boceprevirom v dávke 800 mg podávanej každých 8 hodín nezmenilo hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ bocepreviru v plazme, ale zvýšilo jeho $C_{\max}$ o 20 % a znížilo jeho $C_{\min}$ o 32 %. Klinický význam zníženia $C_{\min}$ sa nestanovil, odporúča sa intenzívnejšie monitorovanie klinického stavu a laboratórnych parametrov kvôli supresii HCV.

Účinky iných liekov na eltrombopag

Cyklosporín

Pokles expozície eltrombopagu sa pozoroval pri súbežnom podávaní s 200 mg a 600 mg cyklosporínu (inhibitor BCRP). Súbežné podávanie 200 mg cyklosporínu znížilo $C_{\max}$ eltrombopagu o 25 % a $AUC_{0-\infty}$ o 18 %. Súbežné podávanie 600 mg cyklosporínu znížilo $C_{\max}$ eltrombopagu o 39 % a $AUC_{0-\infty}$ o 24 %. Úprava dávky eltrombopagu je povolená počas cyklu liečby na základe počtu trombocytov pacienta (pozri časť 4.2). Počet trombocytov sa má kontrolovať najmenej týždenne počas 2 až 3 týždňov, keď sa eltrombopag podáva súbežne s cyklosporínom. Dávku eltrombopagu môže byť potrebné zvýšiť na základe týchto stanovení počtu trombocytov.

Polyvalentné kationy (chelácia)

Medzi eltrombopagom a polyvalentnými kationmi, akými sú železo, vápnik, horčík, hliník, selén a zinok, dochádza k chelácii. Podanie jednorazovej 75 mg dávky eltrombopagu s antacidom obsahujúcim polyvalentné kationy (1 524 mg hydroxidu hlinitého a 1 425 mg uhličitanu horečnatého) znížilo hodnotu $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu v plazme o 70 % (90 % IS: 64 %, 76 %) a $C_{\max}$ o 70 % (90 % IS: 62 %, 76 %). Eltrombopag sa má užívať minimálne dve hodiny pred alebo štyri hodiny po užití takých produktov, ako sú antacidá, mliečne produkty alebo minerálne doplnky obsahujúce polyvalentné kationy, aby nedošlo k významnému zníženiu absorpcie eltrombopagu v dôsledku chelácie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Súbežné podanie eltrombopagu s lopinavirom/ritonavirom môže spôsobiť zníženie koncentrácie eltrombopagu. Štúdia so 40 zdravými dobrovoľníkmi ukázala, že súbežné podanie jednorazovej 100 mg dávky eltrombopagu s opakovanou dávkou lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne malo za následok zníženie hodnoty $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu v plazme o 17 % (90 % IS: 6,6 %, 26,6 %). Preto sa má pri súbežnom podávaní eltrombopagu s lopinavirom/ritonavirom postupovať obozretné. Po začatí alebo ukončení liečby lopinavirom/ritonavirom sa má pozorne monitorovať počet krvných doštičiek, aby sa zaistila medicínsky náležitá úprava dávky eltrombopagu.

Inhibitory a induktory CYP1A2 a CYP2C8

Eltrombopag sa metabolizuje viacerými cestami zahŕňajúcimi CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 a UGT1A3 (pozri časť 5.2). Lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú jeden enzým, pravdepodobne významne neovplyvňujú plazmatické koncentrácie eltrombopagu, zatiaľ čo lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú viaceré enzýmy, majú potenciál zvyšovať (napr. fluvoxamín) alebo znižovať (napr. rifampicín) koncentrácie eltrombopagu.

Inhibitory HCV proteázy

Výsledky farmakokinetickej (FK) štúdie liekových interakcií ukazujú, že súbežné podávanie opakovaných dávok bocepreviru 800 mg každých 8 hodín alebo telapreviru 750 mg každých 8 hodín s jednorazovou dávkou eltrombopagu 200 mg nezmenilo plazmatickú expozíciu eltrombopagu v klinicky významnej miere.

Lieky používané pri liečbe ITP

Lieky, ktoré sa spolu v kombinácii s eltrombopagom používali v klinických štúdiách v liečbe ITP boli kortikosteroidy, danazol a/alebo azatioprin, intravenózne imunoglobín (IVIG) a anti-D imunoglobín. Pri kombinovaní eltrombopagu s inými liekmi na liečbu ITP je potrebné sledovať počet krvných doštičiek, aby sa predišlo presiahnutiu ich odporúčaného rozsahu (pozri časť 4.2).

Interakcia s jedlom

Podanie eltrombopagu vo forme tablety alebo prášku na perorálnu suspenziu s jedlom s vysokým obsahom vápnika (napr. jedlo, ktoré zahŕňa mliečne produkty) významne znížilo hodnoty $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} eltrombopagu v plazme. Na druhej strane, podanie eltrombopagu 2 hodiny pred alebo 4 hodiny po jedle s vysokým obsahom vápnika alebo s jedlom s nízkym obsahom vápnika [< 50 mg vápnika] nezmenilo expozíciu eltrombopagu v plazme v klinicky významnej miere (pozri časť 4.2).

Podanie jednorazovej 50 mg dávky eltrombopagu vo forme tablety so štandardnými vysokokalorickými raňajkami s vysokým obsahom tuku, ktoré zahŕňali mliečne produkty, znížilo priemerné $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu v plazme o 59 % a priemerné C_{max} o 65 %.

Podanie jednorazovej 25 mg dávky eltrombopagu vo forme prášku na perorálnu suspenziu s jedlom s vysokým obsahom vápnika a stredne vysokým obsahom tuku a kalórií znížilo priemerné $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu v plazme o 75 % a priemerné C_{max} o 79 %. Tento pokles expozície sa zmenšil, keď sa jednorazová 25 mg dávka eltrombopagu vo forme prášku na perorálnu suspenziu podala 2 hodiny pred jedlom s vysokým obsahom vápnika (priemerné $AUC_{0-\infty}$ sa znížilo o 20 % a priemerné C_{max} o 14 %).

Potraviny s nízkym obsahom vápnika (< 50 mg vápnika), vrátane ovocia, chudej šunky, hovädzieho mäsa a neobohatenej ovocnej šťavy (bez pridaného vápnika, horčika alebo železa), neobohateného sójového mlieka a neobohatených obilnín, nemali významný vplyv na expozíciu eltrombopagu v plazme, a to bez ohľadu na obsah kalórií a tuku (pozri časti 4.2 a 4.5).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití eltrombopagu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Eltrombopag sa neodporúča užívať počas gravidity.

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Eltrombopag sa neodporúča u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa eltrombopag/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách dokázali, že sa eltrombopag pravdepodobne vylučuje do materského mlieka (pozri časť 5.3); preto nie je možné vylúčiť riziko vznikajúce pre dojča. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu s eltrombopagom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Fertilita samcov alebo samíc potkanov nebola ovplyvnená pri expozíciách, ktoré boli porovnateľné s expozíciami dosahovanými u ľudí. Riziko pre ľudí však nemôže byť vylúčené (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Eltrombopag má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne schopnosti, treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na eltrombopag, vrátane závratov a nedostatočnej pozornosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Imunitná trombocytopenia u dospelých a pediatrických pacientov

Bezpečnosť eltrombopagu sa stanovila u dospelých pacientov (N = 763) súhrnne z dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií TRA100773A a B, TRA102537 (RAISE) a TRA113765, v ktorých dostávalo 403 pacientov eltrombopag a 179 placebo, ako aj z údajov z ukončených otvorených štúdií (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) a TRA112940 (pozri časť 5.1). Pacienti dostávali skúšaný liek až 8 rokov (v EXTEND). Najvýznamnejšie závažné nežiaduce reakcie boli hepatotoxicita a trombotické/tromboembolické príhody. Najčastejšie nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u najmenej 10 % pacientov zahŕňali nevoľnosť, hnačku, zvýšenú alanínaminotransferázu a bolesť chrbta.

Bezpečnosť eltrombopagu u pediatrických pacientov (vo veku 1 až 17 rokov) s predtým liečenou ITP sa preukázala v dvoch štúdiách (N = 171) (pozri časť 5.1). Štúdia PETIT2 (TRA115450) sa skladala z dvoch častí, bola dvojito zaslepená a otvorená, randomizovaná a kontrolovaná placebom. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 a dostávali eltrombopag (n = 63) alebo placebo (n = 29) až do 13 týždňov v randomizovanom období štúdie. Štúdia PETIT (TRA108062) sa skladala z troch častí s časovo rozloženými kohortami, bola otvorená a dvojito zaslepená, randomizovaná a kontrolovaná placebom. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 a dostávali eltrombopag (n = 44) alebo placebo (n = 21) až do 7 týždňov. Profil nežiaducich reakcií bol porovnateľný s profilom pozorovaným u dospelých, vyskytli sa aj niektoré ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sú v tabuľke nižšie označené znakom ♦. Najčastejšie nežiaduce reakcie u pediatrických pacientov s ITP vo veku 1 roku a starších (≥ 3 % a viac ako placebo) boli infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, kašeľ, pyrexia, bolesť brucha, orofaryngeálna bolesť, bolesť zubov a výtok z nosa.

Trombocytopenia s infekciou HCV u dospelých pacientov

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 liečených eltrombopagom) a ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) boli randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, multicentrické štúdie na stanovenie účinnosti a bezpečnosti eltrombopagu u pacientov s trombocytopéniou s infekciou HCV, ktorí boli inak vhodní na začatie antivírusovej liečby. V štúdiách pri HCV pozostávala populácia pre stanovenie bezpečnosti zo všetkých randomizovaných pacientov, ktorí dostávali dvojito zaslepený skúšaný liek počas 2. časti ENABLE 1 (podávanie eltrombopagu n = 450, podávanie placeba n = 232) a ENABLE 2 (podávanie eltrombopagu n = 506, podávanie placeba n = 252). Pacienti sú analyzovaní podľa liečby, ktorú dostali (celková dvojito zaslepená populácia pre bezpečnosť, eltrombopag n = 955 a placebo n = 484). Najvýznamnejšie závažné nežiaduce reakcie boli hepatotoxicita a trombotické/tromboembolické príhody. Najčastejšie nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u najmenej 10 % pacientov zahŕňali: bolesť hlavy, anémia, znížená chuť do jedla, kašeľ, nevoľnosť, hnačka, hyperbilirubinémia, alopécia, pruritus, myalgia, pyrexia, únava, chrípke podobné ochorenia, asténia, triaška a edém.

Ťažká aplastická anémia u dospelých pacientov

Bezpečnosť eltrombopagu u dospelých s SAA sa hodnotila v otvorenej štúdii s jedným ramenom (N = 43), v ktorej bolo 11 pacientov (26 %) liečených > 6 mesiacov a 7 pacientov (16 %) > 1 rok (pozri časť 5.1). Najčastejšie nežiaduce reakcie vyskytujúce sa aspoň u 10 % pacientov zahŕňali bolesť hlavy, závraty, kašeľ, orofaryngeálna bolesť, rinorea, nauzea, hnačka, bolesť brucha, zvýšené aminotransferázy, bolesť kĺbov, bolesť končatín, spazmus svalov, únava a pyrexia.

Závažná aplastická anémia u pediatrickej populácie

Bezpečnosť eltrombopagu u pediatrických pacientov s refraktérnou/relabujúcou SAA (skupina A; n = 14) alebo u pacientov bez predchádzajúcej liečby (skupina B; n = 37) sa hodnotí v prebiehajúcej otvorenej, nekontrolovanej štúdii so zvyšovaním dávky u pacienta (celkom; N = 51) (pre podrobnosti

štúdie pozri tiež časť 5.1). Nežiaduce udalosti vyžadujúce si osobitnú pozornosť vrátane akútneho poškodenia obličiek, hepatotoxicity, tromboembolických udalostí a vývinu klonov alebo cytogenetickej abnormality boli hlásené u 29 (56,9 %), 39 (76,5 %), 2 (3,9 %) a 1 (2,0 %) pacientov, v uvedenom poradí. Celkovo, frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií pozorovaných pre eltrombopag u pediatrických pacientov s SAA boli konzistentné s tými, ktoré sa pozorovali u dospelých pacientov s SAA.

Zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v štúdiách s dospelými pacientmi s ITP (N = 763), v štúdiách s pediatrickými pacientmi s ITP (N = 171), v štúdiách s pacientmi s HCV (N = 1 520), v štúdiách s dospelými pacientmi s SAA (N = 43), v štúdiách s pediatrickými pacientmi s SAA (N = 51) a z hlásení po uvedení na trh sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie (tabuľky 3, 4 a 5). V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa frekvencie, najčastejšie reakcie ako prvé. Príslušná kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu na liek sa zakladá na nasledujúcej konvencii (CIOMS III): veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie v štúdiách s pacientmi s ITP

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Nazofaryngitída*, infekcia horných dýchacích ciest*
	Časté	Faryngitída, chrípka, orálny herpes, pneumónia, sinusitída, tonzilitída, infekcia dýchacích ciest, gingivitída
	Menej časté	Kožná infekcia
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	Rektosigmoidálny karcinóm
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia, eozinofília, leukocytóza, trombocytopénia, znížený hemoglobín, znížený počet bielych krviniek
	Menej časté	Anizocytóza, hemolytická anémia, myelocytóza, zvýšený počet nesegmentovaných neutrofilov, prítomnosť myelocytov, zvýšený počet trombocytov, zvýšený hemoglobín
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hypokaliémia, znížená chuť do jedla, zvýšenie kyseliny močovej v krvi
	Menej časté	Anorexia, dna, hypokalcémia
Psychické poruchy	Časté	Poruchy spánku, depresia
	Menej časté	Apatia, zmeny nálady, plačlivosť
Poruchy nervového systému	Časté	Parestézia, hypestézia, somnolencia, migréna
	Menej časté	Tremor, poruchy rovnováhy, dyzestézia, hemiparéza, migréna s aurou, periférna neuropatia, periférna zmyslová neuropatia, poruchy reči, toxická neuropatia, vaskulárna bolesť hlavy

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy oka	Časté	Suché oko, neostré videnie, bolesť oka, zníženie zrakovej ostrosti
	Menej časté	Lentikulárne opacity, astigmatizmus, kortikálna katarakta, zvýšené slzenie, retinálna hemorágia, retinálna pigmentová epiteliopatia, poruchy zraku, abnormálne testy vizuálnej ostrosti, blefaritída, suchá keratokonjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Bolesť ucha, vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Tachykardia, akútny infarkt myokardu, kardiovaskulárne poruchy, cyanóza, sínusová tachykardia, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme
Poruchy ciev	Časté	Hlboká žilová trombóza , hematóm, návaly tepla
	Menej časté	Embolizmus, povrchová tromboflebitída, pocit tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ*
	Časté	Bolesť v orofaryngálnej oblasti*, rinorea*
	Menej časté	Pľúcna embólia, infarkt pľúc, nepríjemný pocit v nose, eflorescencie v orofaryngálnej oblasti, ochorenia prínosových dutín, syndróm spánkového apnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea, hnačka
	Časté	Vredy v ústach, bolesť zubov*, vracanie, bolesť brucha*, krvácanie z ústnej dutiny, plynatosť * Veľmi časté pri ITP u detí
	Menej časté	Sucho v ústach, glosodýnia, abdominálna citlivosť, zmena farby stolice, otrava jedlom, častá stolica, hemateméza, nepríjemný pocit v ústnej dutine
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Zvýšenie alanínaminotransferázy [†]
	Časté	Zvýšenie aspartátaminotransferázy [†] , hyperbilirubinémia, abnormálna funkcia pečene
	Menej časté	Cholestáza, hepatálna lézia, hepatitída, liekom indukované poškodenie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Exantém, alopecia, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, petechie
	Menej časté	Urtikária, dermatóza, studený pot, erytém, melanóza, poruchy pigmentácie, zmena sfarbenia kože, kožná exfoliácia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť chrbta
	Časté	Myalgia, spazmus svalov, bolesť kostrového svalstva, bolesť v kostiach
	Menej časté	Svalová slabosť
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Proteinúria, zvýšenie kreatinínu v krvi, trombotická mikroangiopatia spojená so zlyhaním obličiek [‡]
	Menej časté	Zlyhanie obličiek, leukocytúria, lupusová nefritída, noktúria, zvýšenie urey v krvi, zvýšený pomer bielkovina/kreatinín v moči
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Menorágia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Pyrexia*, bolesť na hrudi, asténia * Veľmi časté pri ITP u detí
	Menej časté	Pocit tepla, krvácanie v mieste vpichu do cievy, pocit nervozity, zápal rany, celková nevoľnosť, pocit cudzieho telesa
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi
	Menej časté	Zvýšenie albumínu v krvi, zvýšenie celkových bielkovín, zníženie albumínu v krvi, zvýšenie pH moču
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	Spálenie slnkom
♦ Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované v pediatrických štúdiách (vek 1 až 17 rokov). † Zvýšenia alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy sa môžu vyskytnúť súbežne, hoci s nižšou frekvenciou. ‡ Skupinové označenie s preferovanými názvami akútne poškodenie obličiek a zlyhanie obličiek.		

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie v štúdiu s pacientmi s HCV (v kombinácii s antivírusovou liečbou interferónom a ribavirínom)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída, nazofaryngitída, chrípka, orálny herpes
	Menej časté	Gastroenteritída, faryngitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté	Zhubný nádor pečene
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia
	Časté	Lymfopénia
	Menej časté	Hemolytická anémia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla
	Časté	Hyperglykémia, nezvyčajný úbytok telesnej hmotnosti
Psychické poruchy	Časté	Depresia, úzkosť, porucha spánku
	Menej časté	Stav zmätenosti, agitovanosť
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závrat, porucha pozornosti, dysgeúzia, hepatálna encefalopatia, letargia, porucha pamäti, parestézia
Poruchy oka	Časté	Katarakta, sietnicové výpotky, suché oko, očný ikterus, sietnicové krvácanie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ
	Časté	Dyspnoe, bolesť v orofaryngálnej oblasti, dyspnoe pri námahe, produktívny kašeľ

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea, hnačka
	Časté	Vracanie, ascites, bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, dyspepsia, sucho v ústach, zápcha, abdominálna distenzia, bolesť zubov, stomatitída, gastroezofágová refluxná choroba, hemoroidy, nepríjemný pocit v bruchu, ezofágové varixy
	Menej časté	Krvácanie z ezofágových varixov, gastritída, aftózna stomatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Hyperbilirubinémia, žltáčka, liekom indukované poškodenie pečene
	Menej časté	Trombóza portálnej vény, zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Pruritus
	Časté	Exantém, suchosť kože, ekzém, pruritický exantém, erytém, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, alopecia
	Menej časté	Kožná lézia, zmena sfarbenia kože, hyperpigmentácia kože, nočné potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Myalgia
	Časté	Artralgia, svalové spazmy, bolesť chrbta, bolesť v končatine, bolesť kostrového svalstva, bolesť v kostiach
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Trombotická mikroangiopatia spojená s akútnym zlyhaním obličiek [†] , dyzúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Pyrexia, únava, ochorenie podobné chrípke, asténia, zimnica
	Časté	Podráždenosť, bolesť, celková nevoľnosť, reakcia v mieste vpichu, nekardiálna bolesť na hrudníku, edém, periférny edém
	Menej časté	Pruritus v mieste vpichu, exantém v mieste vpichu, nepríjemný pocit v hrudníku
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie bilirubínu v krvi, znížená telesná hmotnosť, znížený počet bielych krviniek, zníženie hemoglobínu, znížený počet neutrofilov, zvýšená hodnota medzinárodného normalizovaného pomeru (INR), predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, zvýšenie glukózy v krvi, zníženie albumínu v krvi
	Menej časté	Predĺžený interval QT na elektrokardiograme
[†] Skupinové označenie s preferovanými názvami oligúria, zlyhanie obličiek a porucha funkcie obličiek.		

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie v štúdiu s pacientmi s SAA

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Neutropénia, infarkt sleziny
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Preťaženie železom, znížená chuť do jedenia, hypoglykémia, zvýšená chuť do jedenia
Psychické poruchy	Časté	Úzkosť, depresia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy, závrat
	Časté	Synkopa
Poruchy oka	Časté	Suché oko, katarakta, očný ikterus, neostré videnie, zhoršenie videnia, opacity v sklovci
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ, orofaryngálna bolesť, rinorea
	Časté	Epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka, nauzea, bolesť brucha
	Časté	Tvorba pľuzgierov na sliznici úst, bolesť v ústach, vracanie, nepríjemný pocit v bruchu, zápcha, krvácanie ďasien, abdominálna distenzia, dysfágia, zmena farby stolice, opuch jazyka, poruchy gastrointestinálnej motility, plynatosť
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Zvýšenie aminotransferáz
	Časté	Zvýšenie bilirubínu v krvi (hyperbilirubinémia), žltáčka
	Neznáme	Liekmi indukované poškodenie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Petechie, exantém, pruritus, urtikária, kožné lézie, makulárny výsev
	Neznáme	Zmena sfarbenia kože, hyperpigmentácia kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť kĺbov, bolesť v končatine, svalové spazmy
	Časté	Bolesť chrbta, bolesť svalov, bolesť kostí
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Chromatúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava, pyrexia, zimnica
	Časté	Asténia, periférny edém, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Trombotické/tromboembolické príhody (TEEs)

V rámci 3 kontrolovaných a 2 nekontrolovaných klinických štúdií u dospelých pacientov s ITP užívajúcich eltrombopag (n = 446) sa u 17 pacientov vyskytlo 19 TEEs, ktoré zahŕňali (v poradí podľa klesajúceho výskytu) hlbokú žilovú trombózu (n = 6), pľúcnu embóliu (n = 6), akútny infarkt myokardu (n = 2), mozgový infarkt (n = 2), embóliu (n = 1) (pozri časť 4.4).

V placebom kontrolovanej štúdii (n = 288, Populácia pre analýzu bezpečnosti), po 2 týždňoch liečby, počas prípravy na invazívny zákrok, sa u 6 zo 143 (4 %) dospelých pacientov s chronickým ochorením pečene liečených eltrombopagom vyskytlo 7 TEEs v portálnom žilovom systéme a u 2 zo 145 (1 %) pacientov v placebovej skupine sa vyskytli 3 TEEs. U piatich zo 6 pacientov liečených eltrombopagom sa vyskytla TEE pri počte krvných doštičiek > 200 000 μ l.

U pacientov, u ktorých sa vyskytla TEE, s výnimkou TEE pri počte krvných doštičiek > 200 000 μ l, sa nezistili žiadne špecifické rizikové faktory (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV (n = 1 439) sa TEEs vyskytli u 38 z 955 pacientov (4 %) liečených eltrombopagom a u 6 zo 484 pacientov (1 %) v placebovej skupine. Trombóza portálnej vény bola najčastejšou TEE v oboch liečebných skupinách (2 % výskyt u pacientov liečených eltrombopagom oproti < 1 % výskytu pri placebe) (pozri časť 4.4). Pacienti s nízkou hladinou albumínu ($\leq$ 35 g/l) alebo MELD skóre $\geq$ 10 mali 2-násobne vyššie riziko TEEs

v porovnaní s pacientmi s vyššou hladinou albumínu; pacienti vo veku ≥ 60 rokov mali 2-násobne vyššie riziko TEEs v porovnaní s mladšími pacientmi.

Dekompenzácia pečene (použitie s interferénom)

Pacienti s chronickou HCV a cirhózou môžu byť vystavení riziku dekompenzácie pečene, keď podstupujú liečbu alfa interferénom. V 2 kontrolovaných klinických štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV bola dekompenzácia pečene (ascites, hepatálna encefalopatia, krvácanie z varixov, spontánna bakteriálna peritonitída) hlásená častejšie v skupine liečenej eltrombopagom (11 %) ako v placebovej skupine (6 %). Pacienti s nízkou východiskovou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo s východiskovým MELD skóre ≥ 10 mali 3-násobne vyššie riziko dekompenzácie pečene a zvýšené riziko fatálnej nežiaducej udalosti v porovnaní s pacientmi s menej pokročilým ochorením pečene. Eltrombopag sa má podávať takýmto pacientom až po dôkladnom zvážení očakávaných prínosov v porovnaní s rizikami. Pacienti s týmito charakteristikami majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom dekompenzácie pečene (pozri časť 4.4).

Hepatotoxicita

V kontrolovaných klinických štúdiách eltrombopagu pri chronickej ITP sa pozorovali zvýšenia ALT, AST a bilirubínu v sére (pozri časť 4.4).

Tieto nálezy boli väčšinou málo závažné (1.-2. stupeň), reverzibilné a nesprevádzali ich klinicky významné príznaky, ktoré by indikovali poruchu funkcie pečene. V rámci 3 placebom kontrolovaných štúdií s dospelými pacientmi s chronickou ITP bola pri pečevných testoch u 1 pacienta z placebovej skupiny a u 1 pacienta zo skupiny liečenej eltrombopagom zaznamenaná abnormalita pečene 4. stupňa. V dvoch placebom kontrolovaných štúdiách s pediatrickými pacientmi (vo veku 1 až 17 rokov) s chronickou ITP boli hodnoty ALT ≥ 3 -násobok ULN hlásené u 4,7 % pacientov v skupine eltrombopagu a u 0 % pacientov v skupine placeba.

V 2 kontrolovaných klinických štúdiách s pacientmi s HCV boli hodnoty ALT alebo AST ≥ 3 -násobok ULN hlásené u 34 % pacientov v skupine eltrombopagu a u 38 % pacientov v skupine placeba. U väčšiny pacientov, ktorí dostávajú eltrombopag v kombinácii s liečbou peginterferénom/ribavirínom, vznikne nepriama hyperbilirubinémia. Hodnota celkového bilirubínu $\geq 1,5$ -násobok ULN bola celkovo hlásená u 76 % pacientov v skupine eltrombopagu a u 50 % pacientov v skupine placeba.

V štúdiu monoterapie fázy II s jedným ramenom pri rezistentnej SAA boli hlásené ALT alebo AST > 3 -násobok ULN súčasne s celkovým (nepriamym) bilirubínom $> 1,5$ -násobok ULN u 5 % pacientov. Celkový bilirubín $> 1,5$ -násobok ULN sa vyskytol u 14 % pacientov.

Trombocytopenia nasledujúca po ukončení liečby

V 3 kontrolovaných klinických štúdiách zameraných na ITP boli po ukončení liečby zaznamenané prechodné zníženia počtu krvných doštičiek na hladiny nižšie v porovnaní so začiatocnými u 8 % pacientov liečených eltrombopagom a u 8 % pacientov v placebovej skupine (pozri časť 4.4).

Zvýšený retikulín v kostnej dreni

Počas klinického programu nebol u pacientov získaný žiadny dôkaz o klinicky významných abnormalitách kostnej drene alebo o klinických nálezoach, ktoré by mohli spôsobiť dysfunkciu kostnej drene. U malého počtu pacientov s ITP došlo k ukončeniu liečby eltrombopagom kvôli nálezu retikulínu v kostnej dreni (pozri časť 4.4).

Cytogenetické abnormality

V klinickej štúdiu fázy II eltrombopagu pri rezistentnej SAA so začiatocnou dávkou 50 mg/deň (zvyšovanou každé 2 týždne na maximum 150 mg/deň) (ELT112523) sa vyskyt nových

cytogenetických abnormalít pozoroval u 17,1 % dospelých pacientov [7/41 (pričom 4 z nich mali zmeny chromozómu 7)]. Medián času účasti v štúdiu do cytogenetickej abnormality bol 2,9 mesiaca.

V klinickej štúdiu fázy II eltrombopagu v dávke 150 mg/deň (s príslušnými úpravami súvisiacimi s etnickou príslušnosťou alebo vekom) u pacientov s rezistentnou SAA (ELT116826) sa pozoroval výskyt nových cytogenetických abnormalít u 22,6 % dospelých pacientov [7/31 (pričom 3 z nich mali zmeny chromozómu 7)]. Všetkých 7 pacientov malo normálny východiskový cytogenetický nález. Šesť pacientov malo cytogenetickú abnormalitu po 3. mesiaci liečby eltrombopagom a jeden pacient mal cytogenetickú abnormalitu po 6. mesiaci.

Hematologické malignity

V otvorenej štúdiu s jedným ramenom u pacientov s SAA bol po liečbe eltrombopagom 3 (7 %) pacientom diagnostikovaný MDS, v dvoch prebiehajúcich štúdiách (ELT116826 a ELT116643), bol 1/28 (4 %) a 1/62 (2 %) pacientov diagnostikovaný MDS alebo AML v každej štúdiu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa môže nadmerne zvýšiť počet krvných doštičiek a viesť k trombotickým/tromboembolickým ťažkostiam. Ak dôjde k predávkovaniu, je potrebné zvážiť perorálne podanie prípravku obsahujúceho kation kovu, napríklad preparáty vápnika, hliníka alebo horčíka, aby došlo k chelácii eltrombopagu, a tak k obmedzeniu vstrebávania. Je dôležité podrobne sledovať počet krvných doštičiek. Liečba eltrombopagom sa musí obnoviť v súlade s odporúčaniami ohľadne dávkovania a podávania (pozri časť 4.2).

V rámci klinických štúdií bolo zaznamenané jedno predávkovanie, kedy pacient užil 5 000 mg eltrombopagu. Zaznamenané nežiaduce reakcie zahŕňali mierne vyrážky, prechodnú bradykardiu, zvýšenie ALT a AST a únavu. Hladiny pečenej enzýmov nameraných v čase medzi 2. a 18. dňom po užití vyvrcholili na 1,6-násobok normálnej sérovej hladiny (ULN) pri AST a 3,9-násobok ULN pri ALT a celkový bilirubín na 2,4-násobok ULN. Počet krvných doštičiek bol 672 000/ μ l v 18. deň po užití a maximálny počet krvných doštičiek bol 929 000/ μ l. Všetky prípady boli vyriešené dodatočne bez následnej liečby.

Pretože eltrombopag nie je dostatočne vylučovaný obličkami a veľmi pevne sa viaže na proteíny v plazme, hemodialýza sa nepokladá za účinnú metódu na zlepšenia vylučovania eltrombopagu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká, iné systémové hemostatiká. ATC kód: B02BX05.

Mechanizmus účinku

TPO (trombopoetín) je hlavný cytokín podieľajúci sa na regulácii megakaryopoézy a na tvorbe krvných doštičiek a tiež endogénny ligand receptora pre trombopoetín (TPO-R). Eltrombopag sa viaže na transmembránovú doménu ľudského TPO-R a aktivuje signálne kaskády podobné, nie však identické s tými u endogénneho trombopoetínu (TPO), pričom vedie k proliferácii a diferenciácii z progenitorových buniek kostnej drene.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie zamerané na imunitnú (primárnu) trombocytopéniu (ITP)

Dve randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie RAISE (TRA102537) a TRA100773B fázy III a dve otvorené („open-label“) štúdie REPEAT (TRA108057) a EXTEND (TRA105325) vyhodnotili bezpečnosť a účinnosť eltrombopagu u dospelých pacientov s už liečenou ITP. Celkovo bol eltrombopag podávaný 277 pacientom s ITP počas minimálne 6 mesiacov a 202 pacientom počas minimálne 1 roka. V štúdii TAPER (CETB115J2411) fázy II s jedným ramenom sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť eltrombopagu a schopnosť udržať odpoveď po prerušení liečby u 105 dospelých pacientov s ITP u ktorých došlo k relapsu alebo nereagovali na liečbu kortikoidmi v prvej línii.

Dvojito zaslepené placebom kontrolované štúdie

RAISE:

Randomizovaných bolo 197 pacientov s ITP v pomere 2:1, eltrombopag (n = 135) ku placebo (n = 62) a randomizácia bola stratifikovaná podľa toho, či pacient podstúpil splenektómiu, podľa liekov užívaných na ITP na začiatku štúdie a podľa počtu krvných doštičiek na začiatku štúdie. Dávka eltrombopagu bola upravovaná počas 6 mesiacov liečby na základe individuálnych počtov krvných doštičiek. U všetkých pacientov bola počiatočná dávka eltrombopagu 50 mg. Po 29. dni až do konca liečby bolo 15 až 28 % pacientov liečených ≤ 25 mg dávkou eltrombopagu a 29 až 53 % pacientov bola liečených 75 mg dávkou.

Pacientom bolo navyše umožnené zníženie užívania sprievodnej ITP liečby a bola im k dispozícii záchranná liečba podľa miestnych štandardov starostlivosti. Viac ako polovica všetkých pacientov v každej liečenej skupine podstúpila ≥ 3 predchádzajúce liečby ITP a 36 % pacientov pred liečbou podstúpilo splenektómiu.

Priemerný počet krvných doštičiek na začiatku liečby bol 16 000/ μ l v oboch liečených skupinách a v skupine liečenej eltrombopagom pretrvali počty počínajúc 15. dňom liečby nad 50 000/ μ l pri všetkých návštevách; na rozdiel od placebovej skupiny, kde pretrvali počas celej štúdie priemerné počty krvných doštičiek < 30 000/ μ l.

Odpoveď v počte krvných doštičiek od 50 000-400 000/ μ l počas 6 mesiacov liečby, bez potreby záchrannej liečby sa dosiahla u signifikantne vyššieho počtu eltrombopagom liečených pacientov, $p < 0,001$ (tabuľka 6). Päťdesiatštyri percent pacientov v skupine liečenej eltrombopagom a 13 % pacientov v placebovej skupine dosiahlo takúto odpoveď po 6 týždňoch liečby. Podobná odpoveď počtu krvných doštičiek pretrvala počas celej štúdie, s 52 % a 16 % pacientov odpovedajúcimi na konci 6-mesačnej liečby.

Tabuľka 6 Výsledky sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti z RAISE

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele		
Celkový počet týždňov, počas ktorých boli počty krvných doštičiek ≥ 50 000-400 000/ μ l, Priemer (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacienti s ≥ 75 % výsledkov v cieľovom rozsahu (50 000 až 400 000/ μ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -hodnota ^a	$< 0,001$	
Pacienti, u ktorých sa vyskytlo krvácanie (1.-4. stupňa WHO/SZO) počas 6 mesiacov liečby, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,012	

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele		
Pacienti, u ktorých sa vyskytlo krvácanie (2.-4. stupňa WHO/SZO) počas 6 mesiacov liečby, n (%) <i>p</i> -hodnota ^a	44 (33)	32 (53)
	0,002	
Pacienti vyžadujúci záchrannú liečbu, n (%) <i>p</i> -hodnota ^a	24 (18)	25 (40)
	0,001	
Pacienti podstupujúci liečbu ITP na začiatku (n)	63	31
Pacienti, ktorí sa pokúsili zredukovať/ukončiť počiatočnú liečbu, n (%) ^b <i>p</i> -hodnota ^a	37 (59)	10 (32)
	0,016	
^a Logistický model regresie upravený pre premenné stratifikácie podľa zvolenej randomizácie.		
^b Z celkového počtu 63 pacientov sa u 21 pacientov (33 %) liečených eltrombopagom, ktorí dostávali lieky na ITP pri vstupe do štúdie, všetky lieky na ITP natrvalo vysadili.		

Na začiatku sa zaznamenalo krvácanie (1.-4. stupňa WHO/SZO) u viac ako 70 % pacientov s ITP z každej liečebnej skupiny a u viac ako 20 % sa zaznamenalo klinicky závažné krvácanie (2. - 4. stupňa WHO/SZO). Percento pacientov užívajúcich eltrombopag s krvácaním (1.-4. stupňa WHO/SZO) a klinicky závažným krvácaním (2.-4. stupňa) sa znížilo o približne 50 % v porovnaní so stavom na začiatku liečby už po 15. dni a pretrvalo až do konca 6-mesačnej liečby.

TRA100773B:

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo percento respondentov, definovaných ako pacienti s ITP, u ktorých stúpol počet krvných doštičiek z < 30 000/μl na ≥50 000/μl v 43. deň; pacienti, ktorí štúdiu predčasne ukončili vzhľadom na počet krvných doštičiek >200 000/μl boli považovaní za respondentov, tí ktorí prerušili liečbu pre akýkoľvek iný dôvod neboli považovaní za respondentov bez ohľadu na počet krvných doštičiek. Celkovo 114 pacientov s už liečenou ITP bolo randomizovaných v pomere 2:1, eltrombopag (n = 76) k placebo (n = 38) (tabuľka 7).

Tabuľka 7 Výsledky účinnosti z TRA100773B

	Eltrombopag N = 76	Placebo N = 38
Hlavné primárne cieľové ukazovatele		
Pacienti vhodní na analýzu účinnosti, n	73	37
Pacienti s počtom krvných doštičiek ≥ 50 000/μl po maximálne 42 dňoch dávkovania (v porovnaní s pôvodným počtom < 30 000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> hodnota ^a	< 0,001	
Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele		
Pacienti, u ktorých sa hodnotil výskyt krvácania deň 43, n	51	30
Krvácanie (1.-4. stupeň WHO/SZO) n (%)	20 (39)	18(60)
<i>p</i> hodnota ^a	0,029	
^a Logistický model regresie upravený pre premenné stratifikácie podľa zvolenej randomizácie.		

V oboch štúdiách - RAISE a TRA100773B bola odpoveď na liečbu eltrombopagom v porovnaní s placebom podobná bez ohľadu na užívanie liekov na ITP, status splenektómie a počet krvných doštičiek (≤ 15 000/μl, > 15 000/μl) na začiatku pri randomizácii.

V štúdiách RAISE a TRA100773B v podskupine pacientov s ITP s počtom krvných doštičiek na začiatku liečby ≤ 15 000/μl, priemerné hodnoty počtu krvných doštičiek nedosiahli cieľovú úroveň

(> 50 000/ μ l), hoci v oboch štúdiách 43 % týchto pacientov liečených eltrombopagom odpovedalo po 6 týždňoch liečby. Okrem toho v štúdi RAISE 42 % pacientov s počtom krvných doštičiek $\leq$ 15 000/ μ l na začiatku liečby liečených eltrombopagom odpovedalo na konci 6-mesačného obdobia liečby. Štyridsiatim dvom až 60 % eltrombopagom liečených pacientov v štúdi RAISE bolo podávaných 75 mg od 29. dňa až do konca liečby.

Otvorené nekontrolované štúdie

REPEAT (TRA108057):

Táto otvorená („open-label“) štúdia opakovanej dávky (3 cykly po 6 týždňov liečby, nasledované 4 týždňami bez liečby) ukázala, že epizodické užívanie eltrombopagu v niekoľkých líniiach liečby nespôsobilo žiadnu stratu odpovede na túto liečbu.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag bol podávaný 302 pacientom s ITP v rámci tejto otvorenej („open-label“) rozšírenej štúdie, 218 pacientov podstúpilo ročnú liečbu, 180 podstúpilo dvojročnú liečbu, 107 pacientov bolo liečených 3 roky, 75 pacientov bolo liečených 4 roky, 34 pacientov bolo liečených 5 rokov a 18 pacientov bolo liečených 6 rokov. Priemerný počet krvných doštičiek na začiatku liečby bol 19 000/ μ l pred prvým užitím eltrombopagu. Priemerné počty krvných doštičiek po 1, 2, 3, 4, 5, 6, a 7 rokoch pokračovania v štúdi boli 85 000/ μ l, 85 000/ μ l, 105 000/ μ l, 64 000/ μ l, 75 000/ μ l, 119 000/ μ l a 76 000/ μ l, v tomto poradí.

TAPER (CETB115J2411):

Toto bola štúdia fázy II s jedným ramenom vrátane pacientov s ITP liečených eltrombopagom po zlyhaní liečby kortikoidmi v prvej línii, bez ohľadu na čas stanovenia diagnózy. Celkovo 105 pacientov bolo zaradených do štúdie a začalo liečbu eltrombopagom v dávke 50 mg raz denne (25 mg raz denne pre pacientov východo/juhovýchodoázijského pôvodu). Dávka eltrombopagu sa počas liečebného obdobia upravovala na základe individuálneho počtu krvných doštičiek s cieľom dosiahnuť počet krvných doštičiek $\geq$ 100 000/ μ l.

Zo 105 pacientov ktorí boli zaradení do štúdie a ktorí dostali aspoň jednu dávku eltrombopagu ukončilo liečbu 69 pacientov (65,7%) a 36 pacientov (34,3%) predčasne ukončilo liečbu.

Analýza trvalej odpovede po liečbe

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s trvalou odpoveďou po liečbe do 12. mesiaca. Pacienti, ktorí dosiahli počet krvných doštičiek $\geq$ 100 000/ μ l a udržali si počet krvných doštičiek okolo 100 000/ μ l počas 2 mesiacov (žiadene počet pod 70 000/ μ l) boli vhodní na postupné vysadzovanie eltrombopagu a ukončenie liečby. Za dosiahnutie získania trvalej odpovede po liečbe sa považuje schopnosť pacienta udržať počet krvných doštičiek $\geq$ 30 000/ μ l bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby a to počas obdobia postupného vysadzovania a po ukončení liečby do 12. mesiaca.

Trvanie znižovania dávky bolo individuálne v závislosti od počiatočnej dávky a odpovede pacienta. Na základe schémy znižovania dávky sa odporúčalo znižovanie dávky o 25 mg každé 2 týždne pokiaľ bol počet krvných doštičiek stabilný. Po znížení dennej dávky na 25 mg počas 2 týždňov sa dávka 25 mg podávala len každý druhý deň počas 2 týždňov až do ukončenia liečby. U pacientov východo/juhovýchodoázijského pôvodu sa znižovanie dávky vykonávalo v menších zníženiach a to 12,5 mg každý druhý týždeň. Ak sa vyskytol relaps (definovaný ako počet krvných doštičiek < 30 000/ μ l), ponúkol sa pacientom nový cyklus liečby eltrombopagom v príslušnej počiatočnej dávke.

Osemdesiatdeväť pacientov (84,8%) dosiahlo úplnú odpoveď (počet krvných doštičiek $\geq$ 100 000/ μ l) (krok 1, tabuľka 8) a 65 pacientov (61,9%) si udržalo úplnú odpoveď najmenej 2 mesiace, pričom počet krvných doštičiek neklesol pod 70 000/ μ l (krok 2, tabuľka 8). U štyridsaťštyri pacientov (41,9%) bolo možné postupne vysadiť eltrombopag až do prerušenia liečby pri zachovaní počtu krvných doštičiek $\geq$ 30 000/ μ l bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby (krok 3, tabuľka 8).

Štúdia dosiahla primárny cieľ tým, že sa preukázalo, že eltrombopag dokázal navodiť trvalú odpoveď po prerušení liečby do 12. mesiaca u 32 zo 105 zaradených pacientov (30,5%; $p < 0,0001$; 95% IS: 21,9; 40,2) bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby (krok 4, tabuľka 8). Do 24. mesiaca, 20 zo 105 zaradených pacientov (19,0%; 95% IS: 12,0; 27,9) udržalo trvalú odpoveď po liečbe bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby (krok 5, tabuľka 8).

Priemerná dĺžka trvalej odpovede po prerušení liečby do 12. mesiaca bola 33,3 týždňov (min-max: 4-51) a medián trvania trvalej odpovede po prerušení liečby do 24. mesiaca bola 88,6 týždňov (min-max: 57-107).

Po postupnom vysadení a prerušení liečby eltrombopagom došlo u 12 pacientov k strate odpovede, 8 z nich znovu obnovilo liečbu eltrombopagom a u 7 došlo k obnoveniu odpovede.

Počas 2-ročného sledovania sa u 6 zo 105 pacientov (5,7%) vyskytli tromboembolické príhody, z ktorých sa u 3 pacientov (2,9%) vyskytla hlboká žilová trombóza, u 1 pacienta (1,0%) sa vyskytla povrchová žilová trombóza, u 1 pacienta (1,0%) sa vyskytla trombóza kavernózneho sínusu, u 1 pacienta (1,0%) sa vyskytla cerebrálna príhoda a u 1 pacienta (1,0%) sa vyskytla pľúcna embólia. U 4 pacientov zo 6 sa vyskytli tromboembolické príhody 3. a vyššieho stupňa, ktoré boli hlásené a u 4 pacientov sa vyskytla tromboembolická príhoda, ktorá bola hlásená ako závažná. Neboli hlásené žiadne smrteľné príhody.

Zo 105 pacientov sa u dvadsiatich (19,0%) vyskytli počas liečby pred začatím postupného vysadenia mierne až závažné udalosti krvácania. U piatich zo 65 pacientov (7,7%) ktorí začali s postupným vysadením, sa vyskytli mierne až mierne závažné udalosti krvácania počas znižovania dávky. Počas znižovania dávky sa nevyskytli žiadne závažné udalosti krvácania. U dvoch zo 44 pacientov (4,5%), ktorí postupne vysadili a prerušili liečbu eltrombopagom, sa po prerušení liečby do 12. mesiaca vyskytli mierne až stredne závažné udalosti krvácania. Počas tohto obdobia sa nevyskytli žiadne závažné udalosti krvácania. U žiadneho z pacientov, ktorí ukončili liečbu eltrombopagom a vstúpili do druhého roka sledovania sa nevyskytla udalosť krvácania počas druhého roka. Počas dvojročného sledovania boli hlásené dve fatálne udalosti intrakraniálneho krvácania. Obe udalosti sa vyskytli počas liečby a nie počas postupného vysadzovania. Tieto udalosti sa nepovažovali za súvisiace s liečbou v rámci štúdie.

Analýza celkovej bezpečnosti je v súlade s údajmi, ktoré boli hlásené predtým a hodnotenie prínosu a rizika ostalo nezmenené pri použití eltrombopagu u pacientov s ITP.

Tabuľka 8 Percento pacientov s trvalou odpoveďou po ukončení liečby po 12 mesiacoch a 24 mesiacoch (kompletný analyzovaný súbor) v TAPER

	Všetci pacienti N = 105		Testovanie hypotéz	
	n (%)	95% IS	p-hodnota	Zamietnutie H0
Krok 1: Pacienti ktorí dosiahli počet krvných doštičiek $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ aspoň raz	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Krok 2: Pacienti ktorí udržali stabilný počet krvných doštičiek počas 2 mesiacov po dosiahnutí $100\ 000/\mu\text{l}$ (žiadnen počet pod $< 70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
Krok 3: Pacienti u ktorých bolo možné postupne vysadiť liečbu eltrombopagom po prerušení liečby pri zachovaní počtu krvných doštičiek $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
Krok 4: Pacienti s trvalou odpoveďou po liečbe do 12. mesiaca pri zachovaní počtu krvných doštičiek $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	$< 0,0001^*$	Áno

	Všetci pacienti N = 105		Testovanie hypotéz	
	n (%)	95% IS	p-hodnota	Zamietnutie H0
Krok 5: Pacienti s trvalou odpoveďou po liečbe do 12. a do 24. mesiaca pri zachovaní počtu krvných doštičiek $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N: Celkový počet pacientov v liečebnej skupine. Toto je menovateľ percentuálneho (%) výpočtu.

n: Počet pacientov v zodpovedajúcej kategórii.

95% IS pre rozdelenie frekvencií bol vypočítaný pomocou Clopper-Pearsonovej metódy. Clopper-Pearsonovej metóda bola použitá na testovanie, či percento respondentov bolo $> 15\%$. IS a p-hodnoty boli hlásené.

* Označuje štatistickú významnosť (jednostrannú) na 0,05 stupňa.

Výsledky odpovedí na základe analýz liečby podľa času od stanovenia diagnózy ITP

U $n = 105$ pacientov sa vykonala ad-hoc analýza podľa času stanovenia diagnózy ITP s cieľom vyhodnotiť odpoveď na eltrombopag v štyroch rôznych kategóriách podľa času stanovenia diagnózy ITP (novodiagnostikovaná ITP < 3 mesiace, perzistentná ITP 3 až < 6 mesiacov, perzistentná ITP 6 až ≤ 12 mesiacov, a chronická ITP > 12 mesiacov). 49% pacientov ($n = 51$) malo ITP diagnostikovanú < 3 mesiace, 20% ($n = 21$) od 3 do < 6 mesiacov, 17% ($n = 18$) od 6 do ≤ 12 mesiacov a 14% ($n = 15$) viac ako > 12 mesiacov.

Do dátumu ukončenia zberu údajov (22. október 2021), dostávali pacienti eltrombopag priemerne (Q1-Q3) v trvaní 6,2 mesiaca (2,3-12,0 mesiaca). Priemerné východiskové hodnoty počtu krvných doštičiek (Q1-Q3) boli $16\,000/\mu\text{l}$ (7 800-28 000/ μl).

Odpoveď v počte krvných doštičiek definovaná ako počet krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ aspoň raz do 9. týždňa bez potreby záchranej liečby sa dosiahla 84% (95% IS: 71% do 93%) u novodiagnostikovaných pacientov s ITP, 91% (95% IS: 70% do 99%) a 94% (95% IS: 73% do 100%) u pacientov s perzistentnou ITP (t. j. s diagnózou ITP od 3 do < 6 mesiacov a od 6 do ≤ 12 mesiacov, v uvedenom poradí), a u 87% (95% IS: 60% do 98%) u pacientov s chronickou ITP.

Miera úplnej odpovede, definovaná ako počet krvných doštičiek $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ aspoň raz do 9. týždňa bez potreby záchranej liečby, bola 75% (95% IS: 60% do 86%) u novodiagnostikovaných pacientov s ITP, 76% (95% IS: 53% do 92%) a 72% (95% IS: 47% do 90%) u pacientov s perzistentnou ITP (t. j. s diagnózou ITP od 3 do < 6 mesiacov a od 6 do ≤ 12 mesiacov, v uvedenom poradí), u 87% (95% IS: 60% do 98%) u pacientov s chronickou ITP.

Miera trvalej odpovede, definovaná ako počet krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ počas najmenej 6 z 8 nasledujúcich hodnotení bez potreby záchranej liečby počas prvých 6 mesiacov štúdie, bola 71% (95% IS: 56% do 83%) u novodiagnostikovaných pacientov s ITP, 81% (95% IS: 58% do 95%) a 72% (95% IS: 47% do 90,3%) u pacientov s perzistentnou ITP (t. j. s diagnózou ITP trvajúcou od 3 do < 6 mesiacov a od 6 do ≤ 12 mesiacov, v uvedenom poradí), a 80% (95% IS: 52% do 96%) u pacientov s chronickou ITP.

Pri hodnotení pomocou WHO škály krvácania bol pomer bez krvácania v 4. týždni medzi novodiagnostikovanými pacientmi a pacientmi s perzistentnou ITP v rozmedzí od 88% to 95% v porovnaní s 37% do 57% na začiatku liečby. Pri pacientoch s chronickou ITP to bolo 93% v porovnaní so 73% na začiatku liečby.

Bezpečnosť eltrombopagu bola konzistentná vo všetkých kategóriách ITP a bola v súlade s jeho známym bezpečnostným profilom.

Neboli vykonané žiadne klinické skúšania porovnávajúce eltrombopag oproti iným liečebným možnostiam (napr. splenektómia). Pred začatím liečby je potrebné zvážiť bezpečnosť eltrombopagu pri dlhodobom užívaní.

Pediatrická populácia (vo veku 1 až 17 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť eltrombopagu u pediatrických pacientov sa skúmali v dvoch štúdiách.

TRA115450 (PETIT2):

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo udržanie odpovede, definované ako podiel pacientov dostávajúcich eltrombopag, v porovnaní s placebom, dosiahnutie počtu krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ po dobu najmenej 6 z 8 týždňov (v prípade absencie záchrannej liečby), medzi 5. až 12. týždňom počas dvojito zaslepeného randomizovaného obdobia. Pacientom bola diagnostikovaná chronická ITP po dobu aspoň 1 rok a boli refraktérni alebo relapsujúci aspoň na jednu predchádzajúcu liečbu ITP alebo neschopní pokračovať inou liečbou ITP zo zdravotných dôvodov a mali počet krvných doštičiek $< 30\,000/\mu\text{l}$. Deväťdesiatdva pacientov bolo randomizovaných do troch vekových skupinových vrstiev (2:1) na eltrombopag ($n = 63$) alebo placebo ($n = 29$). Dávka eltrombopagu mohla byť upravená na základe individuálneho počtu krvných doštičiek.

Celkovo významne väčší podiel pacientov s eltrombopagom (40 %), v porovnaní s pacientami s placebom (3 %), dosiahol primárny koncový ukazovateľ (pomer pravdepodobnosti: 18,0 [95 % IS: 2,3; 140,9] $p < 0,001$), ktorý bol podobný vo všetkých troch vekových skupinách (tabuľka 9).

Tabuľka 9 Miera pretrvávajúcej odpovede krvných doštičiek podľa vekových skupín u pediatrických pacientov s chronickou ITP

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

Štatisticky menej pacientov s eltrombopagom potrebovalo záchrannú liečbu v priebehu obdobia randomizácie v porovnaní s pacientami s placebom (19 % [12/63] vs. 24 % [7/29], $p = 0,032$).

Na začiatku liečby 71 % pacientov v skupine s eltrombopagom a 69 % v skupine s placebom nehlásilo žiadne krvácanie (1.-4. stupňa WHO). V 12. týždni sa podiel pacientov s eltrombopagom, ktorí nehlásili žiadne krvácanie, znížil na polovicu východiskovej hodnoty (36 %). Pre porovnanie v 12. týždni 55 % pacientov s placebom nehlásilo žiadne krvácanie.

Pacienti mali povolené znížiť alebo prerušiť východiskovú liečbu ITP len počas otvorenej fázy štúdie a 53 % (8/15) pacientov bolo schopných znížiť ($n = 1$) alebo prerušiť ($n = 7$) východiskovú liečbu ITP, hlavne kortikosteroidy, a to bez potreby záchrannej liečby.

TRA108062 (PETIT):

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov dosahujúcich počet krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ aspoň raz medzi 1. a 6. týždňom randomizovaného obdobia. Pacientom bola diagnostikovaná ITP po dobu aspoň 6 mesiacov a boli refraktérni alebo relapsujúci aspoň na jednu predchádzajúcu liečbu ITP s počtom krvných doštičiek $< 30\,000/\mu\text{l}$ ($n = 67$). Počas obdobia randomizácie v štúdiu boli pacienti randomizovaní do troch vekových skupinových vrstiev (2:1) na eltrombopag ($n = 45$) alebo placebo ($n = 22$). Dávka eltrombopagu mohla byť upravená na základe individuálneho počtu krvných doštičiek.

Celkovo významne väčší podiel pacientov s eltrombopagom (62 %) v porovnaní s pacientami s placebom (32 %) dosiahol primárny koncový ukazovateľ (pomer pravdepodobnosti: 4,3 [95 % IS: 1,4; 13,3] $p = 0,011$).

V štúdiu PETIT 2 sa pretrvanie odpovede u 50 % pacientov, ktorí na začiatku odpovedali na liečbu, pozorovalo počas 20 z 24 týždňov, v štúdiu PETIT počas 15 z 24 týždňov.

Štúdie zamerané na trombocytopéniu súvisiacu s chronickou hepatitídou C

Účinnosť a bezpečnosť eltrombopagu v liečbe trombocytopénie u pacientov s infekciou HCV boli hodnotené v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. V štúdií ENABLE 1 sa na antivírusovú liečbu použil peginterferón alfa-2a plus ribavirín a v štúdií ENABLE 2 sa použil peginterferón alfa-2b plus ribavirín. Pacienti nedostávali priamo pôsobiace antivirotiká. Do oboch štúdií boli zaradení pacienti s počtom krvných doštičiek $< 75\,000/\mu\text{l}$ a boli stratifikovaní podľa počtu krvných doštičiek ($< 50\,000/\mu\text{l}$ a $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ až $< 75\,000/\mu\text{l}$), podľa hladiny HCV RNA ($< 800\,000\text{ IU/ml}$ a $\geq 800\,000\text{ IU/ml}$) pri skriningu a podľa genotypu HCV (genotyp 2/3 a genotyp 1/4/6).

Východiskové charakteristiky ochorenia boli v oboch štúdiách podobné a zodpovedali populácii pacientov s HCV a kompenzovanou cirhózou. Väčšina pacientov mala HCV genotyp 1 (64 %) a premostujúcu fibrózu/cirhózu. Tridsaťjeden percent pacientov podstúpilo predchádzajúcu liečbu HCV, predovšetkým pegylovaným interferénom plus ribavirínom. Medián východiskového počtu krvných doštičiek bol $59\,500/\mu\text{l}$ v oboch liečebných skupinách: 0,8 %, 28 % a 72 % pacientov zaradených do štúdie malo počet krvných doštičiek $< 20\,000/\mu\text{l}$, $< 50\,000/\mu\text{l}$ a $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, v uvedenom poradí.

Štúdie pozostávali z dvoch fáz - z fázy pred antivírusovou liečbou a z fázy s antivírusovou liečbou. Vo fáze pred antivírusovou liečbou dostávali pacienti otvorenú liečbu eltrombopagom s cieľom zvýšiť počet krvných doštičiek na $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ v štúdií ENABLE 1 a na $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ v štúdií ENABLE 2. Medián času do dosiahnutia cieľového počtu krvných doštičiek $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) alebo $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) bol 2 týždne.

V oboch štúdiách bola primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti trvalá virologická odpoveď (SVR), definovaná ako percentuálny podiel pacientov s nedetegovateľnou hladinou HCV-RNA po 24 týždňoch od ukončenia plánovaného obdobia liečby.

V oboch štúdiách s pacientmi s HCV sa SVR dosiahla u významne vyššieho podielu pacientov liečených eltrombopagom ($n = 201$, 21 %) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo ($n = 65$, 13 %) (pozri tabuľku 10). Zlepšenie podielu pacientov, ktorí dosiahli SVR, bolo konzistentné naprieč všetkými podskupinami v randomizačných vrstvách (východiskový počet krvných doštičiek ($< 50\,000$ vs. $> 50\,000$), vírusová záťaž ($< 800\,000\text{ IU/ml}$ vs. $\geq 800\,000\text{ IU/ml}$) a genotyp (2/3 vs. 1/4/6)).

Tabuľka 10 Virologická odpoveď u pacientov s HCV v štúdiách ENABLE 1 a ENABLE 2

	Súhrnné údaje		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pacienti, ktorí dosiahli cieľový počet krvných doštičiek a začali antivírusovú liečbu ^c	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Celkový počet pacientov zaradených do fázy s antivírusovou liečbou	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253

	Súhrnné údaje		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
	% pacientov, ktorí dosiahli virologickú odpoveď					
Celková SVR ^d	21	13	23	14	19	13
Genotyp HCV RNA						
Genotyp 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotyp 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
Hladina albumínu ^f						
≤ 35 g/l	11	8				
> 35 g/l	25	16				
MELD skóre ^f						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

^a Eltrombopag podávaný v kombinácii s peginterferónom alfa-2a (180 µg jedenkrát týždenne počas 48 týždňov pri genotype 1/4/6; počas 24 týždňov pri genotype 2/3) plus ribavirínom (800 až 1 200 mg perorálne denne, rozdelených do 2 dávok).

^b Eltrombopag podávaný v kombinácii s peginterferónom alfa-2b (1,5 µg/kg jedenkrát týždenne počas 48 týždňov pri genotype 1/4/6; počas 24 týždňov pri genotype 2/3) plus ribavirínom (800 až 1 400 mg perorálne, rozdelených do 2 dávok).

^c Cieľový počet krvných doštičiek bol ≥ 90 000/µl v ENABLE 1 a ≥ 100 000/µl v ENABLE 2. V štúdií ENABLE 1 bolo 682 pacientov randomizovaných do fázy s antivírusovou liečbou; ale 2 pacienti odvolali súhlas s účasťou na štúdií predtým, ako začali dostávať antivírusovú liečbu.

^d *p*-hodnota < 0,05 pre eltrombopag oproti placebo.

^e 64 % pacientov, ktorí sa zúčastnili na ENABLE 1 a ENABLE 2, mali genotyp 1.

^f *Post-hoc* analýzy.

Ďalšie sekundárne zistenia zo štúdií zahŕňali nasledujúce: k predčasnému ukončeniu antivírusovej liečby došlo u významne menšieho počtu pacientov liečených eltrombopagom v porovnaní s placebom (45 % vs. 60 %, *p* < 0,0001). Zníženie dávky antivirovika nebolo potrebné u väčšieho podielu pacientov liečených eltrombopagom v porovnaní s placebom (45 % vs. 27 %). Liečba eltrombopagom oddialila zníženie dávky peginterferónu a znížila počet znížení dávky peginterferónu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s eltrombopagom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie so sekundárnou trombocytopéniou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika

Údaje o čase dosiahnutia maximálnej koncentrácie eltrombopagu v plazme získané u 88 pacientov s ITP v štúdiách TRA100773A a TRA100773B boli kombinované s údajmi získanými u 111 zdravých dospelých osôb v populácii farmakokinetickej (FK) analýzy. Odhady AUC_(0-τ) a C_{max} eltrombopagu v plazme u pacientov s ITP sú uvedené v tabuľke 11.

Tabuľka 11 Geometrický priemer (95 % interval spoľahlivosti) farmakokinetických parametrov rovnovážnej koncentrácie eltrombopagu v plazme u dospelých pacientov s ITP

Dávka eltrombopagu, raz denne	N	AUC _(0-τ) ^a , µg.h/ml	C _{max} ^a , 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)
^a AUC _(0-τ) a C _{max} na základe post-hoc odhadov FK v populácii.			

Údaje o plazmatických koncentráciách eltrombopagu v závislosti od času získané od 590 pacientov s HCV zaradených do štúdií fázy III TPL103922/ENABLE 1 a TPL108390/ENABLE 2 boli skombinované s údajmi od pacientov s HCV zaradených do štúdie fázy II TPL102357 a od zdravých dospelých osôb v populačnej farmakokinetickú (FK) analýze. V tabuľke 12 sú uvedené odhady hodnôt C_{max} a AUC_(0-τ) eltrombopagu v plazme pri každej sledovanej dávke u dospelých pacientov s HCV zaradených do štúdií fázy III.

Tabuľka 12 Geometrický priemer (95 % IS) farmakokinetických parametrov rovnovážných plazmatických koncentrácií eltrombopagu u pacientov s chronickou HCV

Dávka eltrombopagu (jedenkrát denne)	N	AUC _(0-τ) (µg.h/ml)	C _{max} (µg/ml)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97; 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96; 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26; 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81; 21,91)
Hodnoty AUC _(0-τ) a C _{max} sú založené na post-hoc odhadoch FK u populácie pri najvyššej dávke uvedenej v údajoch u každého pacienta.			

Absorpcia a biologická dostupnosť

Eltrombopag sa vstrebáva, pričom maximálna koncentrácia nastáva po 2 až 6 hodinách od perorálneho užitia. Podávanie eltrombopagu súbežne s antacidami a inými produktmi obsahujúcimi polyvalentné kationy, napríklad mliečnymi produktmi a minerálnymi doplnkami, výrazne znižuje expozíciu eltrombopagu (pozri časť 4.2). V štúdiu relatívnej biologickej dostupnosti u dospelých lieková forma eltrombopagu prášok na perorálnu suspenziu spôsobila o 22 % vyššie hodnoty plazmatickej AUC_{0-∞} ako forma filmom obalených tabliet. Celková perorálna biologická dostupnosť eltrombopagu po užití človekom doposiaľ nebola stanovená. Perorálna absorpcia látok spojených s liečivom, po užití jednej dávky roztoku so 75 mg eltrombopagu, bola na základe urinárnej exkrécie a metabolitov eliminovaných v stolici odhadnutá na minimálnu hodnotu 52 %.

Distribúcia

Eltrombopag sa vysoko viaže na bielkoviny ľudskej plazmy (> 99,9 %), prevažne na albumín. Eltrombopag je substrátom pre BCRP, ale nie je substrátom pre P-glykoproteín alebo OATP1B1.

Biotransformácia

Eltrombopag sa prvotne metabolizuje prostredníctvom štiepenia, oxidácie a konjugácie s kyselinou glukorónovou, glutatiónom alebo cysteínom. Podľa štúdie značkovanej rádioaktívnou látkou u ľudí zodpovedal eltrombopag približne 64 % $AUC_{0-\infty}$ radiokarbónu v plazme. Z dôvodu glukuronidácie a oxidácie boli detegované aj malé metabolity. Podľa *in vitro* štúdií sú za oxidatívny metabolizmus eltrombopagu zodpovedné CYP1A2 a CYP2C8. Uridín-difosfo-glukuronyltransferáza UGT1A1 a UGT1A3 sú zodpovedné za glukuronidáciu a baktérie v dolnej časti gastrointestinálneho traktu sú pravdepodobne zodpovedné za štiepenie.

Eliminácia

Absorbovaný eltrombopag je rozsiahle metabolizovaný. Prevažuje vylučovanie eltrombopagu v stolici (59 %), pričom 31 % dávky bolo nájdených v moči vo forme metabolitov. Pôvodná zložka (eltrombopag) sa nevylučuje močom v nezmenenej forme. Eltrombopag v pôvodnej forme vylúčený v stolici zodpovedá približne 20 % dávky. Plazmatický polčas eliminácie eltrombopagu je približne 21 – 32 hodín.

Farmakokinetické interakcie

Podľa štúdie, pri ktorej boli pacienti liečení rádioaktívne značkoványm eltrombopagom predstavuje glukuronidácia v metabolizme eltrombopagu len malú rolu. Štúdie ľudských pečenevých mikrozómov označili UGT1A1 a UGT1A3 za enzýmy zodpovedné za glukuronidáciu eltrombopagu. Eltrombopag bol *in vitro* inhibítorom mnohých UGT enzýmov. Klinicky významné liekové interakcie vrátane glukuronidácie nie sú predpokladané vzhľadom na obmedzenú účasť jednotlivých UGT enzýmov v glukuronidácii eltrombopagu.

Približne 21 % dávky eltrombopagu môže oxidatívne metabolizovať. Štúdie ľudských pečenevých mikrozómov označili CYP1A2 a CYP2C8 za enzýmy zodpovedné za oxidáciu eltrombopagu. Eltrombopag neinhibuje ani neindukuje enzýmy CYP podľa údajov *in vitro* a *in vivo* (pozri časť 4.5).

In vitro štúdie preukázali, že eltrombopag je inhibítorom OATP1B1 transportéra a inhibítorom BCRP transportéra a že eltrombopag zvyšuje expozíciu OATP1B1 a BCRP substrátu rosuvastatínu v klinickej štúdii o interakcii liečiv (pozri časť 4.5). Klinické štúdie eltrombopagu odporúčajú zníženie dávky statínov o 50 %.

Eltrombopag sa viaže na polyvalentné kationy, napríklad železo, vápnik, horčík, hliník, selén a zinok (pozri časti 4.2 a 4.5).

Štúdie *in vitro* ukázali, že eltrombopag nie je substrátom transportérového polypeptidu organických iónov, OATP1B1, ale je inhibítorom tohto transportéra (hodnota IC_{50} 2,7 μ mol (1,2 μ g/ml)). Štúdie *in vitro* tiež ukázali, že eltrombopag je substrátom a inhibítorom proteínu rezistencie proti karcinómu prsníka (BCRP) (hodnota IC_{50} 2,7 μ mol [1,2 μ g/ml]).

Špecifické populácie pacientov

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika eltrombopagu bola skúmaná po podaní eltrombopagu dospelým pacientom s poruchou funkciou obličiek. Po užití jednorazovej 50 mg dávky bola $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek o 32 % až 36 % nižšia a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek o 60 % nižšia než u zdravých dobrovoľníkov. U pacientov s poruchou funkciou obličiek a zdravých dobrovoľníkov bola zaznamenaná výrazná variabilita a výrazný presah v expozíciách. Koncentrácie neviazaného (aktívneho) eltrombopagu neboli pre tento lekársky produkt so silnou väzbou na bielkoviny merané. Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú eltrombopag užívať opatrne a majú byť tiež podrobne sledovaní, napríklad testovaním kreatinínu v sére a/alebo vyšetrením moču (pozri časť 4.2). Účinnosť a bezpečnosť eltrombopagu

neboli stanovené u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek aj poškodením funkcie pečene.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika eltrombopagu bola skúmaná po podaní eltrombopagu dospelým pacientom s poruchou funkciou pečene. Po užití jednorazovej 50 mg dávky bola $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene o 41 % vyššia a u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene o 80 % až 93 % vyššia než u zdravých dobrovoľníkov. U pacientov s poruchou funkciou pečene a zdravých dobrovoľníkov bola zaznamenaná výrazná variabilita a výrazný presah v expozíciách. Koncentrácie neviazaného (aktívneho) eltrombopagu neboli pre tento lekárske produkt so silnou väzbou na bielkoviny merané.

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku eltrombopagu po opakovanom podávaní sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 28 zdravých dospelých a u 714 pacientov s poruchou funkcie pečene (673 pacientov s HCV a 41 pacientov s chronickým ochorením pečene inej etiológie). Zo 714 pacientov malo 642 pacientov miernu poruchu funkcie pečene, 67 pacientov malo stredne ťažkú poruchu funkcie pečene a 2 pacienti mali ťažkú poruchu funkcie pečene. V porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi mali pacienti s miernou poruchou funkcie pečene hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme vyššiu o 111 % (95 % IS: 45 % až 283 %) a pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene mali hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme vyššiu približne o 183 % (95 % IS: 90 % až 459 %).

Preto sa eltrombopag nemá používať u pacientov s ITP s poruchou funkcie pečene (skóre ≥ 5 podľa Childa-Pugha), pokiaľ očakávaný prínos nepreváži zistené riziko trombózy portálnej vény (pozri časti 4.2 a 4.8). U pacientov s HCV sa má liečba eltrombopagom začať dávkou 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Rasa

Vplyv východoázijského etnického pôvodu na farmakokinetiku eltrombopagu bol hodnotený v populácii farmakokinetickej analýzy u 111 zdravých dospelých pacientov (31 pacientov východoázijského pôvodu) a u 88 pacientov s ITP (18 pacientov východoázijského pôvodu). Na základe odhadov z populácie farmakokinetickej analýzy, pacienti východoázijského pôvodu s ITP vykázali približne o 49 % vyššie hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s pacientmi iného ako ázijského pôvodu, prevažne kaukazského (pozri časť 4.2).

Vplyv východo/juhovýchodoázijského pôvodu na farmakokinetiku eltrombopagu sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 635 pacientov s HCV (145 pacientov z východnej Ázie a 69 pacientov z juhovýchodnej Ázie). Na základe odhadov z populačnej farmakokinetickej analýzy mali pacienti východo/juhovýchodoázijského pôvodu približne o 55 % vyššiu hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s pacientmi iných rás, ktorí boli prevažne belosi (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Vplyv pohlavia na farmakokinetiku eltrombopagu bol hodnotený v rámci populácie farmakokinetickej analýzy u 111 zdravých dospelých pacientov (14 žien) a 88 pacientov s ITP (57 žien). Na základe odhadov z populácie farmakokinetickej analýzy bola u pacientov ženského pohlavia s ITP $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme približne o 23 % vyššia než u pacientov mužského pohlavia bez ohľadu na rozdiely v telesnej hmotnosti.

Vplyv pohlavia na farmakokinetiku eltrombopagu sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 635 pacientov s HCV (260 žien). Na základe odhadov z FK modelu mali ženy s HCV približne o 41 % vyššiu hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s mužmi.

Vek

Vplyv veku na farmakokinetiku eltrombopagu sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 28 zdravých osôb, 673 pacientov s HCV a 41 pacientov s chronickým ochorením pečene inej etiológie, ktorí boli vo veku od 19 do 74 rokov. K dispozícii nie sú žiadne FK údaje o použití eltrombopagu u pacientov ≥ 75 rokov. Na základe odhadov z FK modelu mali starší (≥ 65 rokov) pacienti približne o 41 % vyššiu hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s mladšími pacientmi (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia (vo veku 1 až 17 rokov)

Farmakokinetika eltrombopagu sa hodnotila u 168 pediatrických pacientov s ITP a dávkovaním raz denne v dvoch štúdiách, TRA108062/PETIT a TRA115450/PETIT-2. Zdanlivý plazmatický klírens eltrombopagu po perorálnom podaní (CL/F) sa zvýšil so zvýšením telesnej hmotnosti. Vplyv rasy a pohlavia na odhady plazmatického CL/F eltrombopagu boli konzistentné medzi pediatrickými a dospelými pacientmi. Pediatrickí pacienti východo/juhovýchodoázijského pôvodu s ITP mali približne o 43 % vyššie plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli ázijského pôvodu. Pediatrickí pacienti ženského pohlavia s ITP mali plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu približne o 25 % vyššie v porovnaní s pacientmi mužského pohlavia.

Farmakokinetické parametre eltrombopagu u pediatrických pacientov s ITP sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13 Geometrický priemer (95 % IS) farmakokinetických parametrov eltrombopagu v rovnovážnom stave v plazme u pediatrických pacientov s ITP (dávkovací režim 50 mg raz denne)

Vek	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g.h/ml}$)
12 až 17 rokov (n = 62)	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6 až 11 rokov (n = 68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137, 170)
1 až 5 rokov (n = 38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139, 187)
Údaje sú uvedené ako geometrický priemer (95 % IS). $AUC_{(0-\tau)}$ a C_{max} sú založené na post-hoc odhadoch získaných v populácii farmakokinetickej analýzy (PK).		

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bezpečnostná farmakológia a toxicita pri opakovanom podávaní

Eltrombopag nestimuluje tvorbu krvných doštičiek u myši, potkanov alebo psov vzhľadom na jedinečnú špecifickosť receptora pre trombopoetín (TPO-R). Preto údaje získané u týchto živočíchov presne nemodelujú potenciálne nežiaduce účinky spojené s farmakológiou eltrombopagu u ľudí, vrátane štúdií reprodukcie a karcinogenity.

U hlodavcov boli detegované katarakty spojené s liečbou, súvisiace s dávkou a dĺžkou podávania. Pri ≥ 6 -násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 3-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC, boli katarakty pozorované u myši po 6 týždňoch a u potkanov po 28 týždňoch dávkovania. Pri ≥ 4 -násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC, boli katarakty pozorované u myši po 13 týždňoch a u potkanov po 39 týždňoch dávkovania. Pri dávkach, ktoré neboli tolerované, u vopred odstavených mláďat potkanov s dávkovaním počas 4. - 32. dňa (približne identické s 2-ročným dieťaťom na konci obdobia dávkovania) sa pozorovali očné opacity (histológia sa nevykonala) pri 9-násobku maximálnej klinickej expozície dosahovanej

u pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň, na základe AUC. Katarakty sa však nepozorovali u mláďat potkanov, ktorým sa podávali tolerované dávky, pri 5-násobku klinickej expozície dosahovanej u pediatrických pacientov s ITP, na základe AUC. Katarakty neboli po 52 týždňoch dávkovania detegované u dospelých psov pri 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri expozícii zodpovedajúcej klinickej expozícii dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC.

V štúdiách trvajúcich maximálne 14 dní bola u myší a potkanov pozorovaná renálna tubulárna toxicita pri expozíciách všeobecne spájaných s morbiditou a mortalitou. Tubulárna toxicita bola tiež detegovaná počas dvojročnej štúdie orálnej karcinogenity u myší pri dávkach 25, 75 a 150 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky boli menej závažné pri nižších dávkach a boli charakteristické spektrom regeneratívnych zmien. Expozícia predstavovala pri nižšej dávke 1,2-násobok alebo 0,8-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 0,6-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC. Renálne účinky sa neprejavili po 28 týždňoch užívania u potkanov ani po 58 týždňoch u psov pri 4-násobku a 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých pacientov s ITP a 3-násobku a 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 2-násobku a pri expozícii zodpovedajúcej klinickej expozícii dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC.

Degenerácia hepatocytov a/alebo nekróza často sprevádzaná zvýšenými hodnotami pečenných enzýmov v sére bola zaznamenaná u myší, potkanov a psov pri dávkach spájaných s morbiditou a mortalitou a pri zle tolerovaných dávkach. Po chronickom užívaní sa hepatálne účinky neprejavili u potkanov (28 týždňov) a u psov (52 týždňov) pri 4-násobku alebo 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých pacientov s ITP a 3-násobku alebo 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 2-násobku a pri expozícii zodpovedajúcej klinickej expozícii dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC.

Pri zle tolerovaných dávkach sa počas krátkodobých štúdií u potkanov a psov (> 10-násobok alebo 7-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a > 4-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC) znížili počty retikulocytov a pozorovala sa regeneratívna erytroidná hyperplázia kostnej drene (len u potkanov). Pri užívaní maximálnych tolerovaných dávok, ktoré zodpovedali 2- až 4-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a ≤ 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC, neboli po 28 týždňoch u potkanov, po 52 týždňoch u psov ani po 2 rokoch u myší alebo potkanov pozorované žiadne významné účinky na hematokrit ani na počty retikulocytov.

Endostálna hyperostóza bola zaznamenaná počas 28-týždňovej štúdie toxicity u potkanov pri netolerovanej dávke 60 mg/kg/denne (6-násobok alebo 4-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 3-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). U myší ani potkanov neboli dokázané nijaké kostné zmeny po celoživotnej expozícii (2 roky) pri 4-násobku alebo 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC.

Karcinogenita a mutagenita

Eltrombopag nebol karcinogénny u myší pri dávkach do 75 mg/kg/denne ani u potkanov pri dávkach do 40 mg/kg/denne (expozície rovné až 4-násobku alebo 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). Eltrombopag nebol mutagénny ani klastogénny v štúdií bakteriálnej mutácie ani v dvoch *in vivo* štúdiách u potkanov (syntéza mikronuklea a neplánovaná syntéza DNA, 10-násobok alebo 8-násobok klinickej expozície

dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 7-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe C_{max}). V *in vitro* štúdií myšieho lymfómu bol účinok eltrombopagu okrajovo pozitívny (< 3-násobné zvýšenie frekvencie mutácie). Tieto *in vitro* a *in vivo* nálezy naznačujú, že eltrombopag nepredstavuje pre ľudí genotoxické riziko.

Reprodukčná toxicita

Eltrombopag neovplyvnil samičiu plodnosť, skorý embryonálny vývoj ani embryofetálny vývoj u potkanov pri dávkach do 20 mg/kg/denne (2-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo dospievajúcich (vo veku 12-17 rokov) pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a expozícia zodpovedajúca klinickej expozícii dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). Taktiež sa nevyskytol žiadny účinok na embryofetálny vývoj u králikov pri dávkach do 150 mg/kg/denne, najvyššej testovanej dávke (0,3- až 0,5-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). Avšak pri dávke 60 mg/kg/denne, toxické pre materský organizmus (6-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 3-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC) bola liečba eltrombopagom u potkanov spájaná s letalitou embrya (zvýšená pre- a post-implantačná strata), zníženou telesnou hmotnosťou plodu a hmotnosťou gravidnej matrice v štúdií samičej plodnosti a nízkym výskytom krčných rebier a zníženou telesnou hmotnosťou plodu v štúdií embryofetálneho vývoja. Eltrombopag sa má používať počas gravidity, len ak očakávaný prínos opodstatňuje potenciálne riziko pre plod (pozri časť 4.6). Eltrombopag u potkanov neovplyvnil samčiu plodnosť pri dávkach do 40 mg/kg/denne, najvyššej testovanej dávke (3-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 2-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). V štúdií pre- a post-natálneho vývoja u potkanov sa nevyskytli žiadne nežiaduce účinky na tehotenstvo, pôrod alebo dojčenie u F_0 samíc potkanov pri dávkach netoxických pre materský organizmus (10 a 20 mg/kg/denne) a žiadne účinky na rast, vývoj a funkciu nervového systému alebo reprodukčnú funkciu mláďaťa (F_1). Eltrombopag bol detegovaný v plazme všetkých potkaních mláďat F_1 počas celého 22-hodinového odoberania vzoriek nasledujúceho po podaní liečiva samiciam F_0 , čo poukazuje na pravdepodobnosť expozície eltrombopagu u mláďaťa potkana prostredníctvom dojčenia.

Fototoxicita

In vitro štúdie eltrombopagu naznačujú potenciálne fototoxické riziko; avšak u hlodavcov sa nevyskytla kožná fototoxicita (pri 10-násobku alebo 7-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 5-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC) ani očná fototoxicita (≥ 4 -násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 3-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). Okrem toho, klinická farmakologická štúdia u 36 jedincov nepreukázala, že fotosenzitivita bola zvýšená po podaní 75 mg eltrombopagu. Zistilo sa to oneskorením fototoxického indexu. Napriek tomu potenciálne riziko fotoalergie nemožno vylúčiť, pokiaľ sa nevykonajú špecifické predklinické štúdie.

Štúdie na nedospelých zvieratách

Pri dávkach, ktoré netolerovali mláďatá potkana pred odstavením, sa pozorovali očné opacity. Pri tolerovaných dávkach sa očné opacity nepozorovali (pozri vyššie pododsek „Bezpečnostná farmakológia a toxicita pri opakovanom podávaní“). Vzhľadom na to, ak sa vezmú do úvahy hraničné hodnoty expozície na základe AUC, nemožno u pediatrických pacientov vylúčiť riziko katarákt súvisiacich s eltrombopagom. Neexistujú žiadne nálezy u mláďat potkanov, ktoré by naznačovali vyššie riziko toxicity pri liečbe eltrombopagom u pediatrických oproti dospelým pacientom s ITP.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Eltrombopag Viatris 12,5 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Stearát horečnatý
Manitol (E421)
Mikrokryštalická celulóza (E463)
Povidón
Sodná soľ karboxymetylškrobu
Hydroxypropylcelulóza

Obal tablety

Hypromelóza (E464)
Makrogol 3350 (E1521)
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)

Eltrombopag Viatris 25 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Stearát horečnatý
Manitol (E421)
Mikrokryštalická celulóza (E463)
Povidón
Sodná soľ karboxymetylškrobu
Hydroxypropylcelulóza

Obal tablety

Hypromelóza (E464)
Makrogol 3350 (E1521)
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)

Eltrombopag Viatris 50 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Stearát horečnatý
Manitol (E421)
Mikrokryštalická celulóza (E463)
Povidón
Sodná soľ karboxymetylškrobu
Hydroxypropylcelulóza

Obal tablety

Hypromelóza (E464)
Makrogol 3350 (E1521)
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)
Červený oxid železitý (E172ii)
Žltý oxid železitý (E172iii)
Indigokarmín (E132)

Eltrombopag Viatris 75 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Stearát horečnatý
Manitol (E421)
Mikrokryštalická celulóza (E463)
Povidón
Sodná soľ karboxymetylškrobu
Hydroxypropylcelulóza

Obal tablety

Hypromelóza (E464)
Makrogol 3350 (E1521)
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)
Červený oxid železitý (E172ii)
Indigokarmín (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety

Hliníkové blistre (PA/Alu/PVC/Alu) v škatuli obsahujúce 14, 28 alebo 84 filmom obalených tabliet a multibalenia v škatuli obsahujúce 84 (3 balenia v škatuli po 28) filmom obalených tabliet alebo blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky v škatuliach obsahujúcich 14 x 1 alebo 28 x 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Eltrombopag Viatris 12,5 mg filmom obalené 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 filmom obalené 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 filmom obalené 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 filmom obalené 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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. decembra 2024

Dátum posledného predĺženia registrácie: [DD. mesiac RRRR]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[MM/RRRR]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.
Marathonos Ave. 95
Pikermi
Attiki
19009
Grécko

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v.d. Hohe
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hohe
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľa pre 12,5 mg - 14, 28, 84, 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet****1. NÁZOV LIEKU**

Eltrombopag Viatris 12,5 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín zodpovedajúci 12,5 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet

28 filmom obalených tabliet

84 filmom obalených tabliet

Multibalenie obsahujúce 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet

14 x 1 filmom obalených tabliet

28 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1869/001 (14 filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/002 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/003 (84 filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/004 (Multibalenie obsahujúce 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/017 (14 x 1 filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/018 (28 x 1 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Eltrombopag Viatriis 12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Škatuľa pre 12,5 mg - Multibalenie po 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet – bez „blue boxu“

1. NÁZOV LIEKU

Eltrombopag Viatrix 12,5 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín zodpovedajúci 12,5 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1869/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie pre 12,5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Eltrombopag Viatrix 12,5 mg tablety

eltrombopag

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Perorálne použitie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľa pre 25 mg - 14, 28, 84, 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tablet****1. NÁZOV LIEKU**

Eltrombopag Viatrix 25 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín zodpovedajúci 25 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tablet

28 filmom obalených tablet

84 filmom obalených tablet

Multibalenie obsahujúce 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tablet

14 x 1 filmom obalených tablet

28 x 1 filmom obalených tablet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1869/005 (14 filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/006 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/007 (84 filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/008 (Multibalenie obsahujúce 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/019 (14 x 1 filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/020 (28 x 1 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Eltrombopag Viatriis 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Škatuľa pre 25 mg - Multibalenie po 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet – bez „blue boxu“

1. NÁZOV LIEKU

Eltrombopag Viatrix 25 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín zodpovedajúci 25 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1869/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie pre 25 mg

1. NÁZOV LIEKU

Eltrombopag Viatrix 25 mg tablety

eltrombopag

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Perorálne použitie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľa pre 50 mg - 14, 28, 84, 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tablet****1. NÁZOV LIEKU**

Eltrombopag Viatris 50 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín zodpovedajúci 50 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tablet

28 filmom obalených tablet

84 filmom obalených tablet

Multibalenie obsahujúce 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tablet

14 x 1 filmom obalených tablet

28 x 1 filmom obalených tablet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1869/009 (14 filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/010 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/011 (84 filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/012 (Multibalenie obsahujúce 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/021 (14 x 1 filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/022 (28 x 1 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Eltrombopag Viatriis 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Škatuľa pre 50 mg - Multibalenie po 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet) – bez „blue boxu“

1. NÁZOV LIEKU

Eltrombopag Viatris 50 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín zodpovedajúci 50 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1869/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie pre 50 mg

1. NÁZOV LIEKU

Eltrombopag Viatrix 50 mg tablety

eltrombopag

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Perorálne použitie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľa pre 75 mg - 14, 28, 84, 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tablet****1. NÁZOV LIEKU**

Eltrombopag Viatris 75 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín zodpovedajúci 75 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tablet

28 filmom obalených tablet

84 filmom obalených tablet

Multibalenie obsahujúce 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tablet

14 x 1 filmom obalených tablet

28 x 1 filmom obalených tablet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1869/013 (14 filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/014 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/015 (84 filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/016 (Multibalenie obsahujúce 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/023 (14 x 1 filmom obalených tabliet)
EU/1/24/1869/024 (28 x 1 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Eltrombopag Viatriis 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Škatuľa pre 75 mg - Multibalenie po 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet – bez „blue boxu“

1. NÁZOV LIEKU

Eltrombopag Viatrix 75 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín zodpovedajúci 75 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1869/016

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie pre 75 mg

1. NÁZOV LIEKU

Eltrombopag Viatrix 75 mg tablety

eltrombopag

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Perorálne použitie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Eltrombopag Viatris 12,5 mg filmom obalené tablety
Eltrombopag Viatris 25 mg filmom obalené tablety
Eltrombopag Viatris 50 mg filmom obalené tablety
Eltrombopag Viatris 75 mg filmom obalené tablety
eltrombopag

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Informácie v tejto písomnej informácii sú určené pre vás alebo vaše dieťa – ale v písomnej informácii sa bude uvádzať len „vy“.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Eltrombopag Viatris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Eltrombopag Viatris
3. Ako užívať Eltrombopag Viatris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Eltrombopag Viatris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Eltrombopag Viatris a na čo sa používa

Eltrombopag Viatris obsahuje eltrombopag, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných agonisty trombopoetínových receptorov. Tieto lieky zvyšujú počet krvných doštičiek v krvi. Krvné doštičky sú krvné bunky, ktoré potláčajú krvácanie alebo mu pomáhajú predchádzať.

- Eltrombopag Viatris sa používa na liečbu krvácavého stavu nazývaného imunitná (primárna) trombocytopénia (ITP) u pacientov vo veku 1 roku a starších, ktorí užívali už iné lieky (kortikosteroidy alebo imunoglobulíny), ktoré u nich neúčinkovali.

ITP je spôsobená nízkym počtom krvných doštičiek (trombocytopéniou). Ľudia s ITP majú zvýšené riziko krvácania. Pacienti s ITP si môžu všimnúť príznaky, ako sú petechie (červené ploché okrúhle škvrny pod kožou veľkosti špendlíkovej hlavičky), podliatiny, krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien a krvácanie, ktoré nevedia zastaviť, keď sa porežú alebo zrania.

- Eltrombopag Viatris sa používa aj na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek (trombocytopénie) u dospelých s infekciou spôsobenou vírusom hepatitídy C (HCV), ak mali problémy s vedľajšími účinkami počas liečby interferónom. Veľa ľudí s hepatitídou C má nízky počet krvných doštičiek, ktorý je nielen dôsledkom ochorenia, ale aj dôsledkom niektorých protívírusových liekov, ktoré sa používajú na jeho liečbu. Užívanie Eltrombopagu Viatris vám môže uľahčiť dokončiť celú liečbu protívírusovým liekom (peginterferónom a ribavirínom).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Eltrombopag Viatris

Neužívajte Eltrombopag Viatris

- **ak ste alergický** na eltrombopag alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 pod „Čo Eltrombopag Viatris obsahuje“).
→ Ak si myslíte, že sa vás to týka, **poradte sa so svojim lekárom**.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Eltrombopag Viatris, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte **problémy s pečeňou**. U ľudí, ktorí majú nízky počet krvných doštičiek, ako aj chronické (dlhodobé) ochorenie pečene v pokročilom štádiu, je vyššie riziko vzniku vedľajších účinkov, vrátane život ohrozujúceho poškodenia pečene a krvných zrazenín. Ak váš lekár usúdi, že prínosy užívania Eltrombopagu Viatris prevažujú nad rizikami, počas vašej liečby vás bude pozorne sledovať.
- ak vám hrozí **riziko vzniku krvných zrazenín** v žilách alebo tepnách, alebo ak viete, že krvné zrazeniny sa vo vašej rodine vyskytujú často.

Vyššie riziko vzniku krvných zrazenín vám môže hroziť:

- s pribúdajúcim vekom
- ak musíte dlhodobo zotrvať na lôžku
- ak máte rakovinu
- ak užívate antikoncepčné tablety alebo náhradnú hormonálnu liečbu
- ak ste v nedávnom období podstúpili operáciu alebo utrpeli telesné zranenie
- ak trpíte veľkou nadváhou (obezitou)
- ak ste fajčiar
- ak máte chronické ochorenie pečene v pokročilom štádiu
- Ak sa vás niečo z uvedeného týka, **povedzte to svojmu lekárovi** predtým, ako začnete liečbu. Eltrombopag Viatris neužívajte, pokiaľ váš lekár neusúdi, že očakávané prínosy liečby prevažujú nad rizikom vzniku krvných zrazenín.
- ak máte **šedý zákal** (zakaľovanie očnej šošovky)
- ak máte ďalšie **ochorenie krvi**, napríklad myelodysplastický syndróm (MDS). Predtým, ako začnete užívať Eltrombopag Viatris, vám váš lekár urobí vyšetrenia, ktorými overí, či nemáte toto ochorenie krvi.

Ak máte MDS a užívate Eltrombopag Viatris, MDS sa vám môže zhoršiť.

→ Ak sa vás niečo z uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi.

Očné vyšetrenia

Váš lekár vám odporučí, aby ste si dali urobiť vyšetrenie na šedý zákal. Ak nechodíte na pravidelné očné vyšetrenia, váš lekár vám zabezpečí pravidelné vyšetrenie. Možno absolvujete aj vyšetrenie na výskyt krvácania v sietnici a v okolí sietnice (svetlomitlivá vrstva buniek na zadnej strane oka).

Budete potrebovať pravidelné vyšetrenia

Predtým, ako začnete užívať Eltrombopag Viatris, vám váš lekár urobí krvné vyšetrenia na kontrolu krviniek, vrátane krvných doštičiek. Tieto vyšetrenia sa budú opakovať v určitých intervaloch, pokiaľ budete liek užívať.

Krvné vyšetrenia na kontrolu funkcie pečene

Eltrombopag Viatris môže spôsobiť výsledky krvných vyšetrení, ktoré môžu byť prejavmi poškodenia pečene - zvýšenie hladiny niektorých pečeňových enzýmov, najmä bilirubínu a alanínaminotransferázy/aspartátaminotransferázy. Ak podstupujete liečbu založenú na interferóne a zároveň užívate Eltrombopag Viatris na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek v dôsledku hepatitídy C, niektoré problémy s pečeňou sa môžu zhoršiť.

Predtým, ako začnete užívať Eltrombopag Viatris a v určitých intervaloch počas jeho užívania budete musieť absolvovať krvné vyšetrenia na kontrolu funkcie pečene. Možno bude potrebné, aby ste Eltrombopag Viatris prestali užívať, ak sa množstvo týchto látok priveľmi zvýši alebo ak sa prejavia iné znaky poškodenia pečene.

→ **Prečítajte si informáciu „Problémy s pečeňou“ v časti 4 tejto písomnej informácie pre používateľa.**

Krvné vyšetrenia na kontrolu počtu krvných doštičiek

Ak prestanete užívať Eltrombopag Viatris, v priebehu niekoľkých dní sa vám počet krvných doštičiek pravdepodobne znovu zníži. Počet krvných doštičiek vám bude váš lekár kontrolovať a prekonzultuje s vami vhodné opatrenia.

Veľmi vysoký počet krvných doštičiek môže zvýšiť riziko vzniku krvných zrazenín. Zrazeniny sa však môžu vytvoriť aj pri normálnom, ba dokonca nízkom počte krvných doštičiek. Váš lekár vám upraví dávku Eltrombopagu Viatris, aby sa počet krvných doštičiek príveľmi nezvýšil.



Bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov **krvnej zrazeniny**:

- **opuch, bolesť** alebo zvýšená citlivosť **v jednej nohe**
- **náhla dýchavičnosť**, najmä spolu s ostrou bolesťou v hrudníku a/alebo rýchlym dýchaním
- bolesť brucha (žalúdka), zväčšené brucho, krv v stolici

Vyšetrenia na kontrolu funkcie kostnej drene

U ľudí, ktorí majú problémy s funkciou kostnej drene, lieky ako Eltrombopag Viatris môžu problémy zhoršovať. Zmeny kostnej drene sa môžu prejaviť ako abnormálne (mimo normy) výsledky krvných vyšetrení. Váš lekár vám počas liečby s Eltrombopagom Viatris možno tiež urobí vyšetrenia, ktorými priamo skontroluje funkciu kostnej drene.

Kontroly zamerané na krvácanie v tráviacom trakte

Ak podstupujete liečbu založenú na interferóne a zároveň užívate Eltrombopag Viatris, potom čo ukončíte užívanie Eltrombopagu Viatris, vás váš lekár bude sledovať kvôli akýmkoľvek prejavom krvácania v žalúdku alebo čreve.

Sledovanie funkcie srdca

Váš lekár môže považovať za potrebné sledovať funkciu vášho srdca počas liečby s Eltrombopagom Viatris a vykonať elektrokardiografické vyšetrenie (EKG).

Starší ľudia (65-roční a starší)

Údaje o použití Eltrombopagu Viatris u pacientov vo veku 65 rokov a starších sú obmedzené. Pri použití Eltrombopagu Viatris je potrebná opatrnosť, ak je váš vek 65 rokov alebo viac.

Deti a dospievajúci

Eltrombopag Viatris sa neodporúča pre deti mladšie ako 1 rok, ktoré majú ITP. Neodporúča sa tiež pre osoby mladšie ako 18 rokov s nízkym počtom krvných doštičiek kvôli hepatitíde C alebo ťažkej aplastickej anémii.

Iné lieky a Eltrombopag Viatris

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Zahŕňa to aj lieky, ktoré ste si zaobstarali bez lekárskeho predpisu a vitamíny.

Niektoré bežné lieky sa vzájomne s Eltrombopagom Viatris ovplyvňujú - vrátane liekov viazaných na lekárske predpis, voľnopredajných liekov a minerálov. Patria sem:

- antacidá na liečbu **poruchy trávenia, pálenia záhy** alebo **žalúdočných vredov** (pozrite si aj „**Kedy treba Eltrombopag Viatris užiť**“ v časti 3)
- lieky nazývané statíny na **zníženie hladiny cholesterolu**
- niektoré lieky na liečbu **infekcie spôsobenej vírusom HIV**, napríklad lopinavir a/alebo ritonavir
- cyklosporín, ktorý sa používa pri **transplantáciách** alebo **imunitných ochoreniach**

- minerály ako napríklad železo, vápnik, horčík, hliník, selén a zinok, ktoré možno nájsť vo **vitamínových a minerálnych doplnkoch** (pozrite si aj „**Kedy treba Eltrombopag Viatris užiť**“ v časti 3)
- lieky ako napríklad metotrexát a topotekán na liečbu **rakoviny**
- Ak užívate ktorýkoľvek z uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi**. Niektoré z nich sa nemajú užívať s Eltrombopagom Viatris, alebo môže byť potrebná úprava dávky, alebo môže byť potrebné zmeniť čas, kedy ich užívate. Váš lekár skontroluje lieky, ktoré užívate, a navrhne vhodné náhrady, ak to bude nutné.

Ak užívate aj lieky na predchádzanie vzniku krvných zrazenín, ste vystavený vyššiemu riziku krvácania. Lekár to s vami prekonzultuje.

Ak užívate **kortikosteroidy, danazol** a/alebo **azatioprin**, môže byť potrebné, aby ste ich počas liečby s Eltrombopagom Viatris užívali v nižšej dávke, alebo aby ste ich prestali užívať.

Eltrombopag Viatris a jedlo a nápoje

Eltrombopag Viatris neužívajte s mliečnymi jedlami alebo nápojmi, keďže vápnik obsiahnutý v mliečnych výrobkoch ovplyvňuje vstrebávanie tohto lieku. Pre viac informácií si pozrite „**Kedy treba Eltrombopag Viatris užiť**“ v časti 3.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Eltrombopag Viatris, ak ste tehotná, pokiaľ vám to lekár výslovne neodporúča. Účinok Eltrombopagu Viatris počas tehotenstva nie je známy.

- **Ak ste tehotná**, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, **povedzte to svojmu lekárovi**.
- **Používajte spoľahlivý spôsob antikoncepcie**, kým užívate Eltrombopag Viatris, aby nedošlo k otehotneniu.
- **Ak otehotníte počas liečby** s Eltrombopagom Viatris, povedzte to lekárovi.

Nedojčíte, kým užívate Eltrombopag Viatris. Nie je známe, či Eltrombopag Viatris prechádza do materského mlieka.

→ **Ak dojčíte** alebo plánujete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Eltrombopag Viatris u vás môže vyvolať závraty a mať ďalšie vedľajšie účinky, ktoré môžu znížiť vašu pozornosť.

→ **Neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje**, pokiaľ si nie ste istý, že tento liek na vás takto nepôsobí.

Eltrombopag Viatris obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Eltrombopag Viatris

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Nemeňte dávku ani plánovaný čas užívania Eltrombopagu Viatris, pokiaľ vám to neodporúči váš lekár alebo lekárnik. Kým užívate Eltrombopag Viatris, budete v starostlivosti lekára, ktorý má odborné skúsenosti s liečbou vášho ochorenia.

Koľko lieku užiť

Pre ITP

Dospelí a deti (6 až 17 rokov) - zvyčajná úvodná dávka pre ITP je **jedna 50 mg tableta** Eltrombopagu Viatris denne. Ak máte východo/juhovýchodoázijský pôvod, možno bude potrebné, aby ste začali liečbu **nižšou 25 mg dávkou**.

Deti (1 až 5 rokov) - zvyčajná úvodná dávka pre ITP je **jedna 25 mg tableta** Eltrombopagu Viatris denne.

Pre hepatitídu C

Dospelí - zvyčajná úvodná dávka pre hepatitídu C je **jedna 25 mg tableta** Eltrombopagu Viatris denne. Ak máte východo/juhovýchodoázijský pôvod, začnete liečbu **rovnakou 25 mg dávkou**.

Kým Eltrombopag Viatris začne účinkovať, môžu prejsť 1 až 2 týždne. Na základe vašej reakcie na Eltrombopag Viatris vám váš lekár môže odporučiť zmenu dennej dávky.

Ako užívať tablety

Celú tabletu prehltnite a zapite trochou vody.

Kedy treba Eltrombopag Viatris užiť

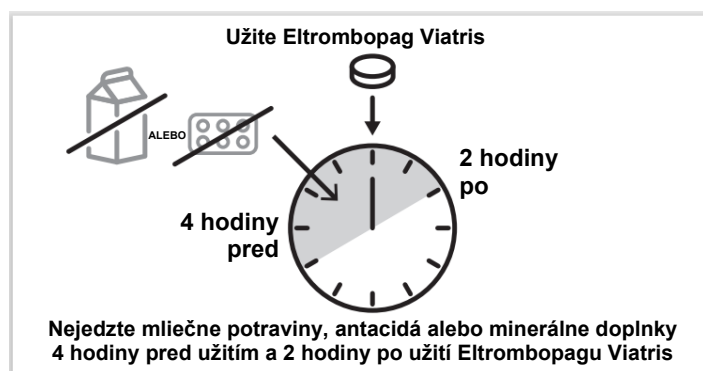
Uistite sa, že:

- v priebehu **4 hodín predtým**, ako užijete Eltrombopag Viatris
- a **2 hodiny potom**, ako užijete Eltrombopag Viatris

neskonzumujete čokoľvek z nasledujúceho:

- **mliečne potraviny** ako syr, maslo, jogurt alebo zmrzlina
- **mlieko alebo mliečne koktejly**, nápoje obsahujúce mlieko, jogurt alebo smotanu
- **antacidá**, čo je typ liekov na **poruchu trávenia a pálenie záhy**
- niektoré **minerálne a vitamínové doplnky**, vrátane železa, vápnika, horčíka, hliníka, selénu a zinku.

Pri nedodržaní tejto zásady sa liek nebude v organizme správne vstrebávať.



Podrobnejšie odporúčania o vhodných potravinách a nápojoch dostanete od svojho lekára.

Ak užijete viac Eltrombopagu Viatris, ako máte

Ihneď sa skontaktujte s lekárom alebo lekárnikom. Ak je to možné, ukážte mu balenie lieku alebo túto písomnú informáciu pre používateľa. Lekár vás bude sledovať kvôli akýmkoľvek prejavom alebo príznakom vedľajších účinkov a bezodkladne dostanete vhodnú liečbu.

Ak zabudnete užiť Eltrombopag Viatris

Užite vašu ďalšiu dávku v obvyklom čase. Neužívajte viac ako jednu dávku Eltrombopagu Viatris v priebehu jedného dňa.

Ak prestanete užívať Eltrombopag Viatris

Neprestaňte užívať Eltrombopag Viatris bez toho, aby ste sa najprv poradili s lekárom. Ak vám lekár odporučí ukončiť liečbu, budú vám každý týždeň počas štyroch týždňov kontrolovať počet krvných doštičiek. Pozrite si tiež „**Krvácanie alebo tvorba podliatin po skončení liečby**“ v časti 4.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Príznaky, ktoré si vyžadujú pozornosť: vyhľadajte lekára

U ľudí, ktorí užívajú Eltrombopag Viatris buď na ITP, alebo na nízky počet krvných doštičiek v dôsledku hepatitídy C, môžu vzniknúť prejavy potenciálne závažných vedľajších účinkov. **Ak u vás vzniknú tieto príznaky, je dôležité, aby ste to povedali lekárovi.**

Vyššie riziko vzniku krvných zrazenín

Niektorí ľudia môžu mať vyššie riziko vzniku krvných zrazenín a lieky ako Eltrombopag Viatris môžu tento problém zhoršovať. Náhle upchatie krvnej cievy krvnou zrazeninou je menej častý vedľajší účinok a môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb.



Bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc, ak u vás vzniknú prejavy a príznaky krvnej zrazeniny, napríklad:

- **opuch, bolesť, horúčava, začervenanie** alebo zvýšená citlivosť **v jednej nohe**
- **náhla dýchavičnosť**, najmä spolu s ostrou bolesťou v hrudníku a/alebo rýchlym dýchaním
- bolesť brucha (žalúdka), zväčšené brucho, krv v stolici.

Problémy s pečeňou

Eltrombopag Viatris môže spôsobiť zmeny, ktoré sa ukážu v krvných vyšetreniach a môžu byť prejavmi poškodenia pečene. Problémy s pečeňou (zvýšenie enzýmov, ktoré sa prejaví v krvných testoch) sú časté a môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb. Ďalšie problémy s pečeňou sú menej časté a môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb.

Ak máte ktorýkoľvek z týchto prejavov problémov s pečeňou:

- **zožltnutie** kože a očných bielok (žltáčka)
 - nezvyčajne **tmavo sfarbený moč**
- **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.**

Krvácanie alebo tvorba podliatin po skončení liečby

V priebehu dvoch týždňov po skončení liečby s Eltrombopagom Viatris vám počet krvných doštičiek zvyčajne klesne späť na hodnotu pred začatím užívania Eltrombopagu Viatris. Nižší počet krvných doštičiek môže zvyšovať riziko krvácania alebo tvorby podliatin. Váš lekár vám bude kontrolovať počet krvných doštičiek najmenej 4 týždne po skončení užívania Eltrombopagu Viatris.

→ Ak sa u vás po skončení užívania Eltrombopagu Viatris objavia krvácanie alebo podliatiny, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Niektorí ľudia majú **krvácanie v tráviacom trakte** po ukončení liečby peginterferónom, ribavirínom alebo s Eltrombopagom Viatris. Príznaky zahŕňajú:

- čiernu dechtovitú stolicu (Zmena farby stolice je menej častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb.)
 - krv v stolici
 - vracanie krvi alebo niečoho, čo vyzerá ako kávová usadenina
- Ak máte ktorýkoľvek z týchto príznakov, **povedzte to bezodkladne svojmu lekárovi.**

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené ako súvisiace s liečbou Eltrombopagom Viatris u dospelých pacientov s ITP:

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- prechladnutie
- nutkanie na vracanie (nauzea)
- hnačka
- kašeľ
- infekcia nosa, prínosových dutín, hrdla a horných dýchacích ciest (infekcia horných dýchacích ciest)
- bolesť chrbta

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch:

- zvýšená hladina pečeňového enzýmu alanínaminotransferázy (ALT)

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihnúť **menej ako 1 z 10** osôb:

- bolesť svalov, svalový kŕč, svalová slabosť
- bolesť v kostiach
- silné menštruačné krvácanie
- bolesť hrdla a nepríjemný pocit pri prehĺtaní
- problémy s očami zahŕňajúce abnormálne výsledky pri vyšetrení očí, suché oko, bolesť oka a neostré videnie
- vracanie
- chrípka
- opar (herpes)
- zápal pľúc
- podráždenie a zápal (opuch) prínosových dutín
- zápal (opuch) a infekcia mandlí
- infekcia pľúc, prínosových dutín, nosa a hrdla
- zápal d'asien
- strata chuti do jedla
- pocit mravčenia, pichanie alebo strata citlivosti
- znížená citlivosť kože
- pocit ospalosti
- bolesť ucha
- bolesť, opuch a citlivosť na dotyk v jednej nohe (obvykle v lýtku) s teplou kožou v postihnutom mieste (príznaky krvnej zrazeniny v hlbokoj žile)
- ohraničený opuch naplnený krvou spôsobený porušením cievy (hematóm)
- pocit tepla
- problémy s ústnou dutinou zahŕňajúce sucho v ústach, bolesť v ústach, citlivý jazyk, krvácanie z d'asien, vredy v ústach
- výtok z nosa
- bolesť zubov
- bolesť brucha
- porucha funkcie pečene
- zmeny kože zahŕňajúce nadmerné potenie, svrbivé hrčkovité vyrážky, červené škvrny, zmeny vzhľadu kože
- vypadávanie vlasov
- penivý, spenený moč alebo bublinky v moči (príznak bielkoviny v moči)
- vysoká teplota, pocit horúčavy
- bolesť na hrudi
- pocit slabosti
- nespavosť, depresia

- migréna
- zhoršenie zraku
- pocit točenia (vertigo)
- plynatosť

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch:

- znížený počet červených krviniek (anémia)
- znížený počet krvných doštičiek (trombocytopénia)
- znížený počet bielych krviniek
- znížená hladina hemoglobínu
- zvýšený počet eozinofilov
- zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza)
- zvýšená hladina kyseliny močovej
- znížená hladina draslíka
- zvýšená hladina kreatinínu
- zvýšená hladina alkalickej fosfatázy
- zvýšená hladina pečeneového enzýmu aspartátaminotransferáza (AST)
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi (látka, ktorá sa tvorí v pečeni)
- zvýšené hladiny niektorých bielkovín

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

- alergická reakcia
- prerušenie prívodu krvi do časti srdca
- náhla dýchavičnosť, najmä ak je sprevádzaná ostrou bolesťou v hrudníku a/alebo rýchlym dýchaním, čo môžu byť príznaky krvnej zrazeniny v pľúcach (pozrite si „**Vyššie riziko vzniku krvných zrazenín**“ uvedené vyššie v časti 4)
- strata funkcie časti pľúc spôsobená blokádou pľúcnej tepny
- možná bolesť, opuch a/alebo začervenanie okolo žily, ktoré môžu byť prejavmi krvnej zrazeniny v žile
- zožltnutie kože a/alebo bolesť brucha ktoré môžu byť prejavmi upchatia žlčových ciest, lézií na pečeni, poškodenia pečene v dôsledku zápalu (pozrite si „**Problémy s pečeňou**“ uvedené vyššie v časti 4)
- poškodenie pečene liekmi
- zrýchlený tep srdca, nepravidelný tep srdca, modravé sfarbenie kože, poruchy srdcového rytmu (predĺženie intervalu QT), ktoré môžu byť prejavmi poruchy súvisiacej so srdcom a krvnými cievami
- krvná zrazenina
- návaly tepla
- bolestivé opuchy kĺbov spôsobené kyselinou močovou (dna)
- nedostatok záujmu, zmeny nálad, plač, ktorý sa dá ťažko zastaviť alebo sa objaví v nečakanej chvíli
- problémy s rovnováhou, rečou a nervovými funkciami, chvenie
- bolestivá alebo nezvyčajná citlivosť kože
- ochrnutie na jednej strane tela
- migréna s aurou
- poškodenie nervov
- rozšírenie alebo opuch krvných ciev, ktoré spôsobujú bolesť hlavy
- problémy s očami zahŕňajúce zvýšenú tvorbu slz, zakalenú očnú šošovku (šedý zákal), krvácanie v sietnici, suché oko
- problémy s nosom, hrdlom a prínosovými dutinami, problémy s dýchaním počas spánku
- pľuzgiere/vredy v ústach a hrdle
- strata chuti do jedla
- problémy s tráviacim systémom zahŕňajúce častú stolicu, otravu jedlom a krv v stolici, vracanie krvi

- krvácanie z konečníka, zmena farby stolice, krv v stolici, nadúvanie, zápcha
- problémy s ústnou dutinou zahŕňajúce sucho alebo bolesť v ústach, bolestivý jazyk, krvácanie z ďasien, nepríjemný pocit v ústach
- spálenie slnkom
- pocit horúčavy, pocit úzkosti
- začervenanie alebo opuch v okolí rany
- krvácanie do kože v okolí katétra (ak je prítomný)
- pocit cudzieho telesa
- problémy s obličkami zahŕňajúce zápal obličiek, časté močenie v noci, zlyhanie obličiek, prítomnosť bielych krviniek v moči
- studený pot
- celkový pocit choroby
- infekcia kože
- zmeny kože zahŕňajúce zmenu sfarbenia, olupovanie, začervenanie, svrbenie a potenie
- svalová slabosť
- nádor konečníka a hrubého čreva

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch:

- zmeny tvaru červených krviniek
- prítomnosť vyvíjajúcich sa bielych krviniek, ktoré môžu naznačovať určité choroby
- zvýšený počet krvných doštičiek
- znížená hladina vápnika
- znížený počet červených krviniek (anémia) spôsobený nadmerným rozpadom červených krviniek (hemolytická anémia)
- zvýšený počet myelocytov
- zvýšený počet nesegmentovaných neutrofilov
- zvýšenie močoviny v krvi
- zvýšená hladina bielkovín v moči
- zvýšená hladina albumínu v krvi
- zvýšená hladina celkových bielkovín
- znížená hladina albumínu v krvi
- zvýšené pH moču
- zvýšená hladina hemoglobínu

Nasledujúce vedľajšie účinky boli navyše hlásené ako súvisiace s liečbou Eltrombopagom Viatrix u detí (vo veku od 1 do 17 rokov) s ITP:

Ak tieto vedľajšie účinky začnú byť závažné, povedzte o tom vášmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať viac ako 1 z 10 detí:

- infekcia nosa, prínosových dutín, hrdla a horných dýchacích ciest, prechladnutie (infekcia horných dýchacích ciest)
- hnačka
- bolesť brucha
- kašeľ
- vysoká teplota
- nutkanie na vracanie (nauzea)

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihnúť menej ako 1 z 10 detí:

- nespavosť (insomnia)
- bolesť zubov
- bolesť v nose a hrdle
- svrbenie a výtok z nosa alebo upchatý nos

- bolesť hrdla, výtok z nosa, zdurení nosovej sliznice a kýchanie
- problémy s ústnou dutinou zahŕňajúce sucho v ústach, bolesť v ústach, citlivý jazyk, krvácanie z ďasien, vredy v ústach

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené ako súvisiace s liečbou Eltrombopagom Viatrix v kombinácii s peginterferónom a ribavirínom u pacientov s HCV:

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- bolesť hlavy
- strata chuti do jedla
- kašeľ
- nutkanie na vracanie (nauzea), hnačka
- bolesť svalov, svalová slabosť
- svrbenie
- pocit únavy
- horúčka
- nedostatok energie
- vysoká teplota
- nezvyčajné vypadávanie vlasov
- pocit slabosti
- ochorenie podobné chrípke
- opuch rúk alebo nôh
- zimnica

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch:

- znížený počet červených krviniek (anémia)

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihnúť **menej ako 1 z 10** osôb:

- infekcia močových ciest
- zápal nosových priechodov, hrdla a úst, príznaky podobné chrípke, sucho v ústach, bolestivá alebo zapálená ústna dutina, bolesť zubov
- pokles telesnej hmotnosti
- poruchy spánku, nezvyčajná ospalosť, depresia, úzkosť
- závrat, problémy s pozornosťou a pamäťou, zmena nálady
- znížená funkcia mozgu v dôsledku poškodenia pečene
- pocit mravčenia alebo strata citlivosti v rukách alebo nohách
- horúčka, bolesť hlavy
- problémy s očami zahŕňajúce zakalenú očnú šošovku (šedý zákal), suché oko, malé žlté usadeniny v sietnici, zožltnutie očných bielok
- krvácanie v sietnici
- pocit točenia (vertigo)
- rýchly alebo nepravidelný tep srdca (palpitácie), dýchavičnosť
- vykašliavanie hlienu, výtok z nosa, chrípka, opar, bolesť hrdla a nepríjemný pocit pri prehĺtaní
- problémy s tráviacim systémom zahŕňajúce vracanie, bolesť žalúdka, poruchu trávenia, zápchu, opuchnutý žalúdok, poruchy chuti, hemoroidy, bolesť/nepríjemný pocit v žalúdku, opuchnuté cievy a krvácanie do pažeráka
- bolesť zubov
- problémy s pečeňou zahŕňajúce nádor v pečeni, zožltnutie očných bielkov alebo kože (žltáčka), poškodenie pečene liekmi (pozrite si „**Problémy s pečeňou**“ uvedené vyššie v časti 4)
- zmeny kože zahŕňajúce vyrážky, suchosť kože, ekzém, začervenanie kože, svrbenie, nadmerné potenie, nezvyčajné kožné výrastky, vypadávanie vlasov
- bolesť kĺbov, bolesť chrbta, bolesť v kostiach, bolesť končatín (ramien, nôh, rúk alebo chodidiel), svalové kŕče

- podráždenosť, celkový pocit choroby, kožné reakcie ako začervenanie alebo opuch a bolesť v mieste vpichu, bolesť a nepríjemný pocit v hrudníku, hromadenie tekutín v tele alebo v končatinách spôsobujúce opuch
- infekcia nosa, prínosových dutín, hrdla a horných dýchacích ciest, prechladnutie (infekcia horných dýchacích ciest), zápal sliznice priedušiek
- depresia, úzkosť, problémy so spánkom, nervozita

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch:

- zvýšená hladina cukru v krvi (glukóza)
- znížený počet bielych krviniek
- znížený počet neutrofilov
- znížená hladina albumínu v krvi
- znížená hladina hemoglobínu
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi (látka, ktorá sa tvorí v pečeni)
- zmeny enzýmov, ktoré kontrolujú zrážanie krvi

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

- bolesť pri močení
- poruchy srdcového rytmu (predĺženie intervalu QT)
- žalúdočná chrípka (gastroenteritída), bolesť hrdla
- pľuzgiere/vredy v ústach, zápal žalúdka
- zmeny kože zahŕňajúce zmenu farby, olupovanie, začervenanie, svrbenie, poškodenie a nočné potenie
- krvné zrazeniny v žilách vedúcich do pečene (možné poškodenie pečene a/alebo tráviaceho systému)
- nezvyčajná zrážavosť krvi v malých krvných cievach so zlyhaním obličiek
- vyrážky, podliatiny v mieste podania injekcie, pocit nepohody na hrudníku
- znížený počet červených krviniek (anémia) spôsobený nadmerným rozpadom červených krviniek (hemolytická anémia)
- zmätenosť, nepokoj
- zlyhanie pečene

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené ako súvisiace s liečbou Eltrombopagom Viatris u dospelých pacientov s ťažkou aplastickou anémiou (SAA):

Ak tieto vedľajšie účinky začnú byť závažné, povedzte o tom vášmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- kašeľ
- bolesť hlavy
- bolesť v ústnej dutine a hrdle
- hnačka
- nevoľnosť (nutkanie na vracanie)
- bolesť kĺbov (artralgia)
- bolesť končatín (ramená, nohy, ruky a chodidlá)
- závrat
- silný pocit únavy
- horúčka
- zimnica
- svrbenie očí
- pľuzgiere v ústach
- bolesť brucha
- svalové kŕče

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch

- abnormálne zmeny buniek v kostnej dreni
- zvýšená hladina pečeneového enzýmu aspartátaminotransferázy (AST)

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihnúť **menej ako 1 z 10** osôb:

- úzkosť
- depresia
- pocit chladu
- celkový pocit choroby
- problémy s očami zahŕňajúce problémy s videním, neostré videnie, zakalenú očnú šošovku (šedý zákal), škvrny alebo usadeniny v oku (opacity v sklovci), suché oko, svrbenie očí, zožltnutie očných bielok alebo kože
- krvácanie z nosa
- problémy s tráviacim systémom zahŕňajúce ťažkosti s prehĺtaním, bolesť v ústach, opuchnutý jazyk, vracanie, strata chuti do jedla, bolesť/neprijemný pocit v žalúdku, opuchnutý žalúdok, plynatosť, zápcha, porucha črevnej motility, ktorá môže spôsobiť zápchu, nadúvanie, hnačku a/alebo vyššie uvedené príznaky, zmena farby stolice
- mdloby
- kožné problémy zahŕňajúce malé červené alebo fialové škvrny spôsobené krvácaním do kože (petechie), vyrážky, svrbenie, žihľavka, rana na koži
- krvácanie ďasien
- bolesť chrbta
- bolesť svalov
- bolesť v kostiach
- celková slabosť (asténia)
- opuch tkanív dolných končatín v dôsledku nahromadenia tekutín
- abnormálne sfarbený moč
- prerušenie prívodu krvi do sleziny (infarkt sleziny)
- výtok z nosa

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch

- zvýšenie enzýmov v dôsledku rozpadu svalov (kreatínfosfokináza)
- hromadenie železa v tele (preťaženie železom)
- znížená hladina cukru v krvi (hypoglykémia)
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi (látka, ktorá sa tvorí v pečeni)
- znížený počet bielych krviniek

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou

Frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov:

- zmena sfarbenia kože
- stmavnutie kože
- poškodenie pečene liekmi

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Eltrombopag Viatris

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Eltrombopag Viatris obsahuje

Liečivo v Eltrombopagu Viatris je eltrombopag.

12,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín zodpovedajúci 12,5 mg eltrombopagu.

25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín zodpovedajúci 25 mg eltrombopagu.

50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín zodpovedajúci 50 mg eltrombopagu.

75 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag-olamín zodpovedajúci 75 mg eltrombopagu.

Ďalšie zložky sú hypromelóza (E464), makrogol 3350 (E1521), stearát horečnatý, manitol (E421), mikrokryštalická celulóza (E463), povidón, sodná soľ karboxymetylškrobu, oxid titaničitý (E171), hydroxypropylcelulóza, mastenec (E553b).

Eltrombopag Viatris 50 mg filmom obalené tablety tiež obsahujú červený oxid železitý (E172ii), žltý oxid železitý (E172iii) a indigokarmín (E132).

Eltrombopag Viatris 75 mg filmom obalené tablety tiež obsahujú červený oxid železitý (E172ii) a indigokarmín (E132).

Ako vyzerá Eltrombopag Viatris a obsah balenia

Eltrombopag Viatris 12,5 mg filmom obalené tablety (tablety) sú biele, okrúhle, obojstranne vypuklé tablety s vyrazeným „L“ na jednej strane.

Eltrombopag Viatris 25 mg filmom obalené tablety (tablety) sú biele, okrúhle, obojstranne vypuklé tablety s vyrazeným „25“ na jednej strane.

Eltrombopag Viatris 50 mg filmom obalené tablety (tablety) sú hnedé, okrúhle, obojstranne vypuklé tablety s vyrazeným „50“ na jednej strane.

Eltrombopag Viatris 75 mg filmom obalené tablety (tablety) sú ružové, okrúhle, obojstranne vypuklé tablety s vyrazeným „75“ na jednej strane.

Liek sa dodáva v hliníkových blistroch v škatuli obsahujúcej 14, 28 alebo 84 filmom obalených tabliet a v multibaleníach obsahujúcich 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet alebo v hliníkových blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávok v škatuliach obsahujúcich 14 x 1 alebo 28 x 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Viatriis Limited

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Írsko

Výrobca

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.

Marathonos Ave. 95, Pikermi, Attiki, 19009, Grécko

Mylan Germany GmbH

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

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

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd.

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

Ireland

Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatris AB
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v [MM/RRRR].

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.