

 23. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Eltrombopag "Krka", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33400

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eltrombopag "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Eltrombopag "Krka" 25 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 25 mg eltrombopag.

Eltrombopag "Krka" 50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 50 mg eltrombopag.

Eltrombopag "Krka" 75 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 75 mg eltrombopag.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Eltrombopag "Krka" 25 mg filmovertrukne tabletter

Hvid, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet (ca. 7 mm i diameter) præget med ”25” på den ene side.

Eltrombopag "Krka" 50 mg filmovertrukne tabletter

Brun, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet (ca. 10 mm i diameter) præget med ”50” på den ene side.

Eltrombopag "Krka" 75 mg filmovertrukne tabletter

Lyserød, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet (ca. 11 mm i diameter) præget med ”75” på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Eltrombopag "Krka" er indiceret til behandling af voksne patienter med primær immun trombocytopeni (ITP) som varer 6 måneder eller længere fra diagnose og som er refraktære over for anden behandling (f.eks. kortikosteroider og immunglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

Eltrombopag "Krka" er indiceret til behandling af pædiatriske patienter i alderen 1 år og derover med primær immun trombocytopeni (ITP) med en varighed på 6 måneder eller længere fra diagnose og som er refraktære over for anden behandling (f.eks. kortikosteroider eller immunglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

Eltrombopag "Krka" er indiceret til behandling af trombocytopeni hos voksne patienter med kronisk hepatitis C-virusinfektion (HCV-infektion), hvor graden af trombocytopeni er den primære årsag til, at optimal interferonbaseret behandling ikke kan opstartes eller fortsættes (se pkt. 4.4 og 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med eltrombopag må kun indledes og vedligeholdes af en læge med erfaring i behandling af trombocytopeni eller behandling af kronisk hepatitis C og komplikationer til denne sygdom.

Dosering

Doseringen af eltrombopag skal tilpasses den enkelte patient på baggrund af patientens trombocyttal. Målet for behandlingen med eltrombopag bør ikke være at normalisere trombocyttallet.

Eltrombopag fås som pulver til oral suspension under andre produktnavne. Pulveret til oral suspension kan medføre højere eksponering for eltrombopag end tabletformuleringerne (se pkt. 5.2). Ved skift mellem tabletter og pulver til oral suspension skal trombocyttællinger monitoreres ugentligt i 2 uger.

*Immun (primær) trombocytopeni*

Den laveste dosis af eltrombopag, hvormed der kan opnås og fastholdes et trombocyttal på ≥ 50 000/µl, skal anvendes. Dosisjusteringer er baseret på trombocyttalresponset. Eltrombopag må ikke anvendes til at normalisere trombocyttallet. I kliniske studier steg trombocyttallene generelt inden for 1 til 2 uger efter opstart af eltrombopag og faldt 1 til 2 uger efter seponering.

*Voksne og pædiatrisk population i alderen 6 til 17 år*

Den anbefalede startdosis af eltrombopag er 50 mg én gang dagligt. Patienter af øst-/sydøstasiatisk oprindelse skal begynde med en nedsat dosis på 25 mg eltrombopag én gang dagligt (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population i alderen 1 til 5 år*

Den anbefalede startdosis af eltrombopag er 25 mg én gang dagligt.

*Monitorering og dosisjustering*

Når behandlingen med eltrombopag er sat i gang, skal dosis justeres efter behov, så der opnås og fastholdes et trombocyttal på ≥ 50 000/µl, for at nedsætte risikoen for blødning. Den daglige dosis på maksimalt 75 mg i døgnet må ikke overskrides.

Klinisk hæmatologi og levertal skal monitoreres regelmæssigt i hele behandlingsperioden med eltrombopag, og dosis skal ændres ud fra trombocyttallet, som vist i tabel 1. Under behandling med eltrombopag skal det fuldstændige blodbillede (komplet blodtælling (CBC)), inklusive trombocyttal og perifer blodudstrygning, vurderes ugentligt, indtil der opnås et stabilt trombocyttal (≥ 50 000/µl i mindst 4 uger). Herefter analyseres CBC, inklusive trombocyttal og perifer blodudstrygning, hver måned.

**Tabel 1. Dosisjustering af eltrombopag hos patienter med ITP**

|  |  |
| --- | --- |
| Trombocyttal | Dosisjustering eller respons |
| < 50 000/µl efter mindst 2 ugers behandling | Daglig dosis øges med 25 mg op til et maksimum på 75 mg/dag\*. |
| ≥ 50 000/µl til ≤ 150 000/µl | Anvend laveste eltrombopag-dosis og/eller andet ITP-lægemiddel for at fastholde et trombocyttal, hvor blødning undgås eller reduceres. |
| > 150 000/µl til ≤ 250 000/µl | Nedsæt den daglige dosis med 25 mg. Vent derefter 2 uger for at vurdere virkningen af dette og evt. efterfølgende dosisjusteringer♦. |
| > 250 000/µl | Seponer eltrombopag; forøg monitoreringen af trombocyttallet til to gange om ugen.Når trombocyttallet er ≤ 100 000/µl, sættes behandlingen i gang igen med en daglig dosis, der er nedsat med 25 mg. |

\* For patienter, der tager 25 mg eltrombopag én gang hver anden dag, øges dosis til 25 mg én gang dagligt.

♦ For patienter, der tager 25 mg eltrombopag én gang dagligt, bør det overvejes at dosere med 12,5 mg én gang dagligt eller alternativt en dosis på 25 mg én gang hver anden dag.

Eltrombopag kan administreres sammen med andre ITP-lægemidler. Dosis af andre ITP-lægemidler bør ændres efter behov, for at undgå for store stigninger i trombocyttallet under behandlingen med eltrombopag.

Det er nødvendigt at observere effekten af alle dosisjusteringer på patientens trombocyttal i mindst 2 uger, før endnu en dosisjustering overvejes.

Den normale dosisjustering af eltrombopag - enten forøgelse eller reduktion - er 25 mg én gang dagligt.

*Seponering*

Eltrombopag skal seponeres, hvis trombocyttallet ikke stiger til et niveau, der er tilstrækkeligt til at undgå klinisk vigtig blødning efter 4 ugers behandling med 75 mg eltrombopag én gang dagligt.

Patienterne skal vurderes klinisk regelmæssigt, og den behandlende læge skal i hvert enkelt tilfælde afgøre, om behandlingen skal fortsætte. Hos ikke-splenektomerede patienter bør dette inkludere evaluering i forhold til splenektomi. Der kan forekomme trombocytopeni igen ved seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

*Trombocytopeni i forbindelse med kronisk hepatitis C (HCV)*

Når eltrombopag gives i kombination med antivirale lægemidler, skal de fulde produktresuméer for de respektive samtidigt administrerede lægemidler konsulteres for at få de fuldstændige detaljer om relevante sikkerhedsoplysninger eller kontraindikationer.

I kliniske studier begyndte trombocyttallene generelt at stige inden for 1 uge efter indledning af behandling med eltrombopag. Formålet med eltrombopag-behandling bør være at opnå det laveste trombocyt-niveau, som er nødvendig for at kunne opstarte antiviral behandling i overensstemmelse med de kliniske retningslinjer. Under den antivirale behandling bør formålet med behandlingen være at fastholde trombocyttallet på et niveau, som forebygger risikoen for blødningskomplikationer, normalt ca. 50 000-75 000/µl. Et trombocyttal > 75 000/µl bør undgås. Den laveste dosis af eltrombopag, hvormed formålet opnås, skal anvendes. Dosisjusteringer skal baseres på trombocyttal-responset.

*Startdosis*

Eltrombopag-behandling bør indledes med en startdosis på 25 mg én gang dagligt. Det er ikke nødvendigt at justere doseringen hos patienter af øst-/sydøstasiatisk oprindelse med HCV eller hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Monitorering og dosisjustering*

Dosis af eltrombopag justeres med 25 mg hver 2. uge, indtil det tilsigtede trombocyttal, der er påkrævet til at indlede antiviral behandling, er opnået. Trombocyttallet skal monitoreres hver uge, forud for indledning af den antivirale behandling. Ved opstart af den antivirale behandling kan trombocyttallet falde, hvorfor samtidig dosisreduktion af eltrombopag bør undgås (se tabel 2).

Under den antivirale behandling justeres dosis af eltrombopag som påkrævet for at undgå dosisreduktioner af peginterferon som følge af et fald i trombocyttallet, der kan resultere i blødningsrisiko (se tabel 2). Trombocyttallet monitoreres ugentligt under den antivirale behandling, indtil der er opnået et stabilt trombocyttal normalt omkring 50 000-75 000/µl. Herefter foretages der hver måned CBC’er, inklusive trombocyttællinger og udstrygninger af perifert blod. Dosisreduktioner på 25 mg af den daglige dosis skal overvejes, hvis trombocyttallet overstiger det tilsigtede. Det anbefales at vente i 2 uger efter dosisjusteringen med at vurdere effekten af denne og eventuelt efterfølgende dosisjusteringer.

Dosis af eltrombopag må ikke overstige 100 mg én gang dagligt.

**Tabel 2. Dosisjustering af eltrombopag hos patienter med HCV i antiviral behandling**

|  |  |
| --- | --- |
| Trombocyttal | Dosisjustering eller respons |
| < 50 000/µl efter mindst 2 ugers behandling | Daglig dosis øges med 25 mg op til et maksimum på 100 mg/dag. |
| ≥ 50 000/µl til ≤ 100 000/µl | Anvend lavest mulige eltrombopag-dosis for at undgå dosisreduktioner af peginterferon. |
| > 100 000/µl til ≤ 150 000/µl | Nedsæt den daglige dosis med 25 mg. Vent derefter 2 uger for at vurdere virkningen af dette og evt. efterfølgende dosisjusteringer♦. |
| > 150 000/µl | Seponer eltrombopag; forøg monitoreringen af trombocyttallet til to gange om ugen.Når trombocyttallet er ≤ 100 000/µl, sættes behandlingen i gang igen med en daglig dosis, der er nedsat med 25 mg\*. |

\* Hos patienter, der tager 25 mg eltrombopag én gang dagligt, bør det overvejes at genopstarte behandling med 25 mg doseret hver anden dag.

♦ Ved opstart af den antivirale behandling kan trombocyttallet falde, hvorfor samtidig dosisreduktion af eltrombopag skal undgås.

*Seponering*

Hvis trombocyttallet, som er nødvendigt for at opstarte den antivirale behandling, ikke er opnået efter 2 ugers behandling med 100 mg eltrombopag dagligt, skal eltrombopag seponeres.

Behandlingen med eltrombopag bør afsluttes, når den antivirale behandling seponeres, medmindre andet taler imod dette. Udtalt trombocyttal-respons eller afgørende unormale levertal kræver også seponering.

*Særlige populationer*

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt med dosisændringer til patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med nedsat nyrefunktion skal anvende eltrombopag med forsigtighed og overvåges nøje ved f.eks. at måle serum-kreatinin og/eller foretage urinanalyse (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Eltrombopag bør ikke gives til ITP-patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh score ≥ 5), medmindre den forventede fordel ved behandlingen er større end den identificerede risiko for portal venetrombose (se pkt. 4.4).

Hvis behandlingen med eltrombopag vurderes at være nødvendig for ITP-patienter med nedsat leverfunktion, skal startdosis være 25 mg én gang dagligt. Efter opstart med denne eltrombopag-dosis hos patienter med nedsat leverfunktion bør der være et observationsinterval på 3 uger, før dosis øges.

Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering hos trombocytopeniske patienter med kronisk HCV og let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score ≤ 6). Startdosis af eltrombopag hos patienter med kronisk HCV med nedsat leverfunktion bør være 25 mg én gang dagligt (se pkt. 5.2). Efter opstart med denne eltrombopag-dosis hos patienter med nedsat leverfunktion bør der være et observationsinterval på 2 uger, før dosis øges.

For patienter behandlet med eltrombopag er der øget risiko for bivirkninger, inklusive dekompenseret leversygdom og tromboemboliske hændelser (TEEs), hos trombocytopeniske patienter med fremskreden kronisk leversygdom, som behandles med eltrombopag forud for et invasivt indgreb eller hos HCV-patienter, som får antiviral behandling (se pkt. 4.4 og 4.8).

*Ældre*

Der er begrænsede data om anvendelsen af eltrombopag til ITP-patienter, der er 65 år eller ældre, og der findes ingen data vedrørende klinisk erfaring med patienter over 85 år med ITP. I de kliniske studier med eltrombopag sås generelt ingen klinisk signifikante forskelle i sikkerheden ved eltrombopag mellem patienter, der var 65 år eller ældre og yngre patienter. Anden rapporteret, klinisk erfaring har ikke identificeret forskelle i respons mellem ældre og yngre patienter, men større følsomhed hos nogle ældre patienter kan ikke udelukkes (se pkt. 5.2).

Der er begrænsede data for anvendelsen af eltrombopag hos HCV over 75 år. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter (se pkt. 4.4).

*Øst-/sydøstasiatiske patienter*

Hos voksne og pædiatriske patienter af øst-/sydøstasiatisk oprindelse, herunder patienter med nedsat leverfunktion, bør eltrombopag startes med en dosis på 25 mg én gang dagligt (se pkt. 5.2).

Trombocyttallet skal stadig monitoreres, og standardkriterierne for yderligere dosisændringer skal følges.

*Pædiatrisk population*

Eltrombopag "Krka" bør ikke anvendes til børn under et år med ITP på grund af utilstrækkelige data om sikkerhed og virkning. Eltrombopags sikkerhed og virkning hos børn og unge (< 18 år) med kronisk HCV-relateret trombocytopeni er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletterne skal tages mindst to timer før eller fire timer efter antacida, mejeriprodukter (eller andre calciumholdige fødevarer) eller mineraltilskud med polyvalente kationer (f.eks. jern, calcium, magnesium, aluminium, selen og zink) (se pkt. 4.5 og 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for eltrombopag eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

|  |
| --- |
| Der er en øget risiko for bivirkninger, herunder potentielt dødelig dekompenseret leversygdom og tromboemboliske hændelser, hos trombocytopeniske HCV-patienter med fremskreden kronisk leversygdom, defineret som albumin-niveau ≤ 35 g/l eller en *Model for End Stage Liver Disease* (MELD)-score ≥ 10, hvis de behandles med eltrombopag i kombination med interferon-behandling. Derudover var fordelene ved behandling med hensyn til opnåelse af opretholdt virologisk respons (SVR) sammenlignet med placebo beskedne hos disse patienter (specielt for patienter med *baseline* albumin-niveau ≤ 35 g/l) sammenlignet med gruppen overordnet set. Behandling med eltrombopag hos disse patienter skal opstartes af en læge med erfaring i behandling af fremskreden HCV, og kun hvis det kræves på grund af risiko for trombocytopeni eller er nødvendigt for at kunne vedligeholde antiviral behandling. Hvis behandling er klinisk indiceret, kræves tæt monitorering af disse patienter. |

Kombination med direkte aktive antivirale lægemidler

Sikkerhed og virkning er ikke undersøgt i kombination med direkte aktive antivirale lægemidler, som er godkendt til behandling af kronisk hepatitis C-infektion.

Risiko for hepatotoksicitet

Administration af eltrombopag kan forårsage unormal leverfunktion og svær hepatotoksicitet, hvilket kan være livstruende (se pkt. 4.8).

Serum-alaninaminotransferase (ALAT), -aspartataminotransferase (ASAT) og -bilirubin skal måles, før behandling med eltrombopag indledes, og derefter hver anden uge i dosisjusteringsfasen samt hver måned, når en stabil dosis er nået. Eltrombopag hæmmer UGT1A1 og OAT1B1, hvilket kan føre til indirekte hyperbilirubinæmi. Hvis bilirubinniveauet er forhøjet, bør fraktioneret bilirubin bestemmes. Ved unormale serum-levertal skal analysen gentages i løbet af 3-5 dage. Hvis de unormale levertal bekræftes, skal serum-levertallene monitoreres, indtil de ikke længere er unormale, de stabiliserer sig, eller de vender tilbage til *baseline-*niveauet. Eltrombopag skal seponeres, hvis ALAT-tallene stiger (for patienter med normal leverfunktion: ≥ 3 gange den øvre normalgrænse [× ULN], for patienter med forhøjede transaminaser forud for behandlingen: den laveste værdi af ≥ 3 gange *baseline* eller > 5 gange den øvre normalgrænse) og er:

* progressive, eller
* varer ved i ≥ 4 uger, eller
* ledsages af øget direkte bilirubin, eller
* ledsages af kliniske symptomer på leverskader eller tegn på hepatisk dekompensation.

Der skal udvises forsigtighed, når eltrombopag administreres til patienter med leversygdom. Der bør anvendes en lavere eltrombopag-startdosis til ITP-patienter og SAA-patienter og tæt monitorering er nødvendig ved administration af eltrombopag til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Dekompenseret leversygdom (anvendelse med interferon)

Dekompenseret leversygdom hos patienter med kronisk hepatitis C: Det er nødvendigt at monitorere patienter med lave albumin-niveauer (≤ 35 g/l) eller med MELD-score ≥ 10 ved *baseline*.

Patienter med kronisk HCV og levercirrose er i risiko for at udvikle dekompenseret leversygdom, når de behandles med interferon alfa. I to kontrollerede kliniske studier blandt trombocytopeniske patienter med HCV forekom dekompenseret leversygdom (ascites, hepatisk encefalopati, variceblødning, spontan bakteriel peritonitis) oftere i eltrombopag-armen (11 %) end i placebo-armen (6 %). Hos patienter med lavt albumin-niveau (≤ 35 g/l) eller med en MELD-score ≥ 10 ved *baseline* var der 3 gange øget risiko for dekompenseret leversygdom og en øget risiko for en dødelig bivirkning sammenlignet med patienter med mindre fremskreden sygdom. Fordelene ved behandling med hensyn til opnåelse af SVR sammenlignet med placebo var beskedne hos disse patienter (specielt for patienter med *baseline* albumin-niveau ≤ 35 g/l) sammenlignet med gruppen overordnet set. Eltrombopag skal kun administreres til disse patienter efter grundig overvejelse om forventede fordele i forhold til mulige risici. Patienter med disse karakteristika skal monitoreres tæt for tegn og symptomer på dekompenseret leversygdom. Der henvises til det respektive produktresumé for interferon i forbindelse med seponeringskriterier. Behandlingen med eltrombopag bør afsluttes, hvis den antivirale behandling seponeres på grund af dekompenseret leversygdom.

Trombotiske/tromboemboliske komplikationer

I kontrollerede studier med trombocytopeniske patienter med HCV, som modtog interferon behandling (n = 1.439), oplevede 38 ud af 955 patienter (4 %) som fik eltrombopag, og 6 ud af 484 patienter (1 %) i placebo-gruppen TEEs. Rapporterede trombotiske/trombo­emboliske komplikationer inkluderede både venøse og arterielle hændelser. Størstedelen af TEEs var ikke alvorlige og var ikke længere til stede ved studiets afslutning. Portal venetrombose var den almindeligste TEE i begge behandlingsgrupper (2 % hos patienter, der fik eltrombopag, sammenlignet med < 1 % hos patienter, der fik placebo). Der var ingen specifik sammenhæng mellem, hvornår behandlingen blev opstartet og tidspunktet for hvornår TEE indtraf. Patienter med lave albumin-niveauer (≤ 35 g/l) eller med MELD ≥ 10 havde 2 gange øget risiko for at få TEEs sammenlignet med patienter med højere albumin-niveauer; patienter ≥ 60 år havde 2 gange øget risiko for at få TEEs sammenlignet med yngre patienter. Eltrombopag skal kun administreres til sådanne patienter efter grundig overvejelse af forventede fordele i forhold til risici. Patienterne skal monitoreres tæt for tegn og symptomer på TEE.

Det er fundet, at risikoen for TEEs øges hos patienter med kronisk leversygdom (CLD), der behandles med 75 mg eltrombopag én gang dagligt i 2 uger forud for invasive indgreb. 6 ud af 143 (4 %) voksne patienter med CLD, der fik eltrombopag, oplevede TEEs (alle i det portale venesystem) og 2 ud af 145 (1 %) patienter i placebo-gruppen oplevede TEEs (én i det portale venesystem og ét myokardieinfarkt). 5 ud af de 6 patienter, der blev behandlet med eltrombopag, oplevede de trombotiske komplikationer ved et trombocyttal > 200 000/µl og inden for 30 dage efter sidste eltrombopag-dosis. Eltrombopag er ikke indiceret til behandling af trombocytopeni hos patienter med kronisk leversygdom som forberedelse til invasive indgreb.

I kliniske ITP-studier med eltrombopag blev tromboemboliske hændelser observeret ved lave og normale trombocyttal. Eltrombopag skal anvendes med forsigtighed til patienter med kendte risikofaktorer for tromboemboli inklusive, men ikke begrænset til, arvelige (f.eks. faktor V Leiden) eller erhvervede risikofaktorer (f.eks. ATIII-mangel, antifosfolipid-syndrom), fremskreden alder, patienter med langvarig immobilisering, malignitet, brug af kontraceptiva, hormonbehandling, operation/traume, overvægt og rygning. Trombocyttallet skal følges nøje, og reduktion af dosis eller seponering af eltrombopag skal overvejes, hvis trombocyttallet overstiger det forventede niveau (se pkt. 4.2). Balancen mellem fordele og risici skal overvejes hos patienter med risiko for TEEs af enhver ætiologi.

Der er ikke identificeret nogen tilfælde af TEE fra et klinisk studie med refraktær SAA, men risikoen for disse hændelser kan ikke udelukkes i denne patientpopulation pga. begrænset antal eksponerede patienter. På grund af reaktionens natur og fordi den højest anbefalede dosis er indiceret til patienter med SAA (150 mg/dag), kan TEE ikke udelukkes i denne patientpopulation.

Eltrombopag bør ikke gives til patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh score ≥ 5), medmindre fordelene ved behandlingen er større end den identificerede risiko for portal venetrombose. Hvis behandling vurderes at være nødvendig, skal der udvises forsigtighed ved administration af eltrombopag til ITP-patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.8).

Blødning efter seponering af eltrombopag

Trombocytopeni kan med en vis sandsynlighed forekomme igen ved seponering af eltrombopag. Efter seponeringen vender trombocyttallet tilbage til *baseline-*niveauet i løbet af 2 uger hos de fleste patienter, hvilket øger blødningsrisikoen og i visse tilfælde kan føre til blødning. Risikoen øges, hvis eltrombopag-behandlingen seponeres, mens der stadig gives antikoagulantia eller trombocythæmmere. Hvis behandlingen med eltrombopag seponeres, anbefales det, at patienten igen behandles med ITP-lægemiddel ud fra de gældende retningslinjer. Yderligere medicinsk behandling kan inkludere seponering af antikoagulantia og/eller trombocythæmmere, ændret antikoagulation eller støttende behandling med trombocytter. Trombocyttallet skal monitoreres hver uge i 4 uger efter seponering af eltrombopag.

I kliniske studier med HCV-patienter blev gastrointestinal blødning, inklusive alvorlige og dødelige tilfælde, rapporteret med en højere incidens efter seponering af peginterferon, ribavirin og eltrombopag. Efter seponering af behandling skal patienterne observeres for tegn og symptomer på gastrointestinal blødning.

Dannelse af knoglemarvsretikulin og risiko for knoglemarvsfibrose

Eltrombopag kan muligvis øge risikoen for udvikling eller progression af retikulinfibre i knoglemarven. Relevansen af dette fund er, som for andre trombopoietin-receptor (TPO-R)-agonister, endnu ikke fastslået.

Før behandling med eltrombopag indledes, skal den perifere blodudstrygning undersøges nøje med henblik på at fastlægge et *baseline-*niveau for cellemorfologiske abnormiteter. Efter fastlæggelse af en stabil dosis eltrombopag skal komplet blodtælling (CBC) med differentialtælling for hvide blodlegemer foretages hver måned. Hvis der ses umodne eller dysplastiske celler, skal den perifere blodudstrygning undersøges igen for nye eller forværrede morfologiske abnormiteter (f.eks. dråbeformede, røde blodlegemer med kerne eller umodne hvide blodlegemer) eller cytopeni(er). Hvis patienten udvikler nye eller forværrede morfologiske abnormiteter eller cytopeni(er), skal behandlingen med eltrombopag standses, og knoglemarvsbiopsi, inklusive farvning for fibrose, skal overvejes.

Forværring af eksisterende myelodysplastisk syndrom (MDS)

Der er en teoretisk bekymring for at TPO-R-agonister kan stimulere progression af eksisterende hæmatologiske maligniteter såsom MDS. TPO-R-agonister er vækstfaktorer, som fører til trombopoietisk progenitorcelle-ekspansion, differentiering og trombocytdannelse. TPO-R udtrykkes overvejende på overfladen af celler af myeloid herkomst.

Hos patienter med MDS blev der i kliniske studier med en TPO-R-agonist set tilfælde af forbigående stigning i blastcelletal og rapporteret tilfælde af progression af MDS til akut myeloid leukæmi (AML).

En ITP diagnose eller SAA-diagnose hos voksne og ældre patienter bør bekræftes ved udelukkelse af andre kliniske diagnoser forbundet med trombocytopeni - især skal MDS-diagnosen udelukkes. Det bør overvejes at udføre knoglemarvsaspiration og -biopsi i løbet af sygdommen og behandlingen - især hos patienter over 60 år samt hos patienter med systemiske symptomer eller unormale tegn såsom øget antal perifere blastceller.

Eltrombopags virkning og sikkerhed til behandling af trombocytopeni i forbindelse med MDS, er ikke fastslået. Uden for kliniske studier bør Eltrombopag "Krka" ikke anvendes til at behandle trombocytopeni i forbindelse med MDS.

Cytogenetiske anomalier og progression til MDS/AML hos patienter med SAA

Det vides, at der forekommer cytogenetiske anomalier hos SAA-patienter. Det vides ikke, hvorvidt eltrombopag øger risikoen for cytogenetiske anomalier hos patienter med SAA. I det kliniske fase II refraktær SSA-studie med eltrombopag med en startdosis på 50 mg/dag (øget hver 2. uge til maksimalt 150 mg/dag) (ELT112523), blev nye cytogenetiske anomalier set hos 17,1 % af voksne patienter [7/41 (hvoraf 4 havde ændringer i kromosom 7)]. Mediantiden indtil en cytogenetisk anomali var 2,9 måneder i studiet.

I det kliniske fase II-studie til refraktær SAA med eltrombopag ved en dosis på 150 mg/dag (med etnisk eller aldersrelaterede modifikationer som indiceret) (ELT116826), blev nye cytogenetiske anomalier set hos 22,6 % af voksne patienter [7/31 (hvoraf 3 havde ændringer i kromosom 7)]. Alle 7 patienter havde normal cytogenetik ved baseline. 6 patienter havde cytogenetisk anormalitet ved måned 3 af behandling med eltrombopag, og 1 patient havde cytogenetisk anormalitet ved måned 6.

I kliniske SAA-studier med eltrombopag blev 4 % af patienterne (5/133) diagnosticeret med MDS. Mediantiden til diagnosen blev stillet, var 3 måneder fra behandlingsstart med eltrombopag.

Hos SAA-patienter, som er refraktære over for eller tidligere er stærkt behandlede med immunsuppressiv behandling, anbefales det at udføre en cytogenetisk analyse af et knoglemarvsaspirat inden opstart af eltrombopag, efter 3 måneders behandling og efter yderligere 6 måneder. Hvis der ses nye cytogenetiske anomalier, skal det vurderes, hvorvidt det er hensigtsmæssigt at fortsætte eltrombopag.

Okulære forandringer

Der er konstateret katarakt hos gnavere i toksikologiske studier med eltrombopag (se pkt. 5.3). I kontrollerede kliniske studier hos trombocytopeniske patienter med HCV, som fik interferon-behandling (n = 1 439) blev der rapporteret progression af forudeksisterende *baseline-*katarakt eller opstået katarakt hos 8 % af patienterne i eltrombopag-gruppen og hos 5 % i placebo-gruppen. Retinal blødning, for det meste Grad 1 eller 2, er blevet rapporteret for HCV-patienter, som fik interferon, ribavirin og eltrombopag (hos 2 % i eltrombopag-gruppen og hos 2 % i placebo-gruppen). Blødning forekom på overfladen af retina (præretinal), under retina (subretinal) eller i det retinale væv. Rutinemæssig oftalmologisk monitorering af patienterne anbefales.

QT/QTc-forlængelse

Et QT-studie med raske frivillige, som fik 150 mg eltrombopag om dagen, viste ikke klinisk signifikant påvirkning af hjertets repolarisering. Forlængelse af QTc-intervallet er rapporteret i kliniske studier hos patienter med ITP og hos trombocytopeniske patienter med HCV. Den kliniske betydning af disse QTc-forlængelser er ukendt.

Manglende respons på eltrombopag

Ved problemer med manglende respons eller opretholdelse af trombocyt-responset ved behandling med eltrombopag i det anbefalede dosisinterval, skal der søges efter årsagen til dette, inklusive øget knoglemarvsretikulin.

Pædiatrisk population

De ovenstående advarsler og forsigtighedsregler for IPT, gælder også for den pædiatriske population.

Påvirkning af laboratorieundersøgelser

Eltrombopag er stærkt farvet og kan derfor potentielt påvirke visse laboratorie­undersøgelser. Der er blevet rapporteret misfarvning af serum og påvirkning af total bilirubin- og kreatininundersøgelser hos patienter, der tager eltrombopag. Hvis laboratorieresultater og kliniske observationer er modstridende, kan gentagen undersøgelse ved hjælp af en anden metode muligvis hjælpe med at bestemme resultaternes validitet.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlig natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Effekt af eltrombopag på andre lægemidler

*HMG-CoA-reduktasehæmmere*

Administration af eltrombopag 75 mg én gang dagligt i 5 dage til 39 raske voksne, sammen med en enkelt 10 mg dosis af OATP1B1- og BCRP-substratet rosuvastatin, øgede plasma-rosuvastatin Cmax med 103 % (90 % konfidensinterval [CI]: 82-126 %) og AUC0-∞ med 55 % (90 % CI: 42-69 %). Interaktioner forventes også med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere inklusive atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin og simvastatin. Når statiner gives sammen med eltrombopag, bør en dosisnedsættelse af statinerne overvejes, og der skal foretages en omhyggelig monitorering for bivirkninger pga. statinerne (se pkt. 5.2).

*OATP1B1- og BCRP-substrater*

Samtidig administration af eltrombopag og OATP1B1-substrater (f.eks. methotrexat) og BCRP-substrater (f.eks. topotecan og methotrexat) skal foregå med forsigtighed (se pkt. 5.2).

*CYP-substrater*

I studier med humane levermikrosomer sås ingen *in vitro*-hæmning med eltrombopag (op til 100 µM) af følgende CYP-enzymer: 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 og 4A9/11 med paclitaxel og diclofenac som substrater, mens eltrombopag hæmmede CYP2C8 og CYP2C9. Administration af eltrombopag 75 mg én gang dagligt i 7 dage til 24 raske mænd, hverken hæmmede eller inducerede metaboliseringen af substrater for 1A2 (caffein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) eller 3A4 (midazolam) hos mennesker. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner ved samtidig administration af eltrombopag og CYP450-substrater (se pkt. 5.2).

*HCV-proteasehæmmere*

Dosisjustering er ikke nødvendig, hverken når eltrombopag administreres sammen med telaprevir eller boceprevir. Samtidig administration af en enkelt dosis eltrombopag på 200 mg og telaprevir 750 mg hver 8. time ændrede ikke plasmaniveauerne af telaprevir.

Samtidig administration af en enkelt dosis eltrombopag på 200 mg og boceprevir 800 mg hver 8. time ændrede ikke plasma-boceprevir-AUC(0-τ), men øgede Cmax med 20 % og nedsatte Cmin med 32 %. Den kliniske relevans af den lavere Cmin er ikke undersøgt, og øget klinisk monitorering og måling af laboratorieværdier for HCV-suppression anbefales.

Effekt af andre lægemidler på eltrombopag

*Ciclosporin*

Ved samtidig administration af 200 mg og 600 mg ciclosporin (en BCRP-hæmmer) blev der observeret et fald i eksponeringen af eltrombopag. Samtidig administration af 200 mg ciclosporin reducerede eltrombopags Cmax og AUC0-∞ med hhv. 25 % og 18 %. Samtidig administration af 600 mg ciclosporin reducerede eltrombopags Cmax og AUC0-∞ med hhv. 39 % og 24 %. Det er tilladt at justere eltrombopag-dosis under behandlingsforløbet baseret på patientens trombocyttal (se pkt. 4.2). Trombocyttallet bør monitoreres mindst en gang om ugen i 2-3 uger, når eltrombopag administreres samtidigt med ciclosporin. Det kan være nødvendigt at øge eltrombopag-dosis på baggrund af disse trombocyttal.

*Polyvalente kationer (chelering)*

Eltrombopag chelerer med polyvalente kationer som f.eks. jern, calcium, magnesium, aluminium, selen og zink. Administration af en enkelt dosis eltrombopag 75 mg med et polyvalent kationholdigt antacida (1524 mg aluminiumhydroxid og 1425 mg magnesiumcarbonat) nedsatte plasma-eltrombopag-AUC0-∞ med 70 % (90 % CI: 64 %, 76 %) og Cmax med 70 % (90 % CI: 62 %, 76 %). Eltrombopag skal tages mindst to timer før eller fire timer efter produkter, såsom antacida, mejeriprodukter eller mineraltilskud, der indeholder polyvalente kationer, for at undgå en signifikant reducering af absorptionen af eltrombopag pga. chelering (se pkt. 4.2 og 5.2).

*Lopinavir/ritonavir*

Samtidig administration af eltrombopag og lopinavir/ritonavir kan medføre et fald i koncentrationen af eltrombopag. Et studie med 40 raske frivillige viste, at samtidig administration af en enkelt 100 mg dosis af eltrombopag og en gentagen dosis lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt, resulterede i en reduktion af plasma-eltrombopag-AUC0-∞ med 17 % (90 % CI: 6,6 %, 26,6 %). Derfor bør samtidig administration af eltrombopag og lopinavir/ritonavir ske med forsigtighed. Trombocyttallet skal monitoreres tæt for at sikre den mest hensigtsmæssige dosis af eltrombopag, når lopinavir/ritonavir-behandling påbegyndes eller stoppes.

*CYP1A2- og CYP2C8-hæmmere og -induktorer*

Eltrombopag metaboliseres via mange *pathways*, inklusive CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 og UGT1A3 (se pkt. 5.2). Lægemidler, der hæmmer eller inducerer et enkelt enzym, påvirker med lille sandsynlighed signifikant plasmakoncentrationen af eltrombopag, hvorimod lægemidler, der hæmmer eller inducerer flere enzymer, potentielt kan øge (f.eks. fluvoxamin) eller sænke (f.eks. rifampicin) koncentrationen af eltrombopag.

*HCV-proteasehæmmere*

Resultater af interaktion mellem lægemidler i et farmakokinetisk studie viste at co-administration med gentagne doser af boceprevir 800 mg hver 8. time eller telaprevir 750 mg hver 8. time med en enkelt dosis af eltrombopag 200 mg ikke ændrede plasmaeksponeringen af eltrombopag til en grad, der var klinisk signifikant.

Lægemidler til behandling af ITP

I kliniske studier er følgende lægemidler anvendt i kombination med eltrombopag til behandling af ITP: Kortikosteroider, danazol og/eller azathioprin, intravenøs immunglobulin (IVIG) og anti-D immunglobulin. Trombocyttallet skal monitoreres, når eltrombopag kombineres med andre lægemidler til behandling af ITP, for at undgå, at trombocyttallet falder uden for det anbefalede interval (se pkt. 4.2).

Interaktion med fødevarer

Administration af eltrombopag som tabletter eller pulver til oral suspension sammen med et calciumrigt måltid (f.eks. et måltid, der indeholdt mejeriprodukter) reducerede eltrombopags AUC0-∞ og Cmax i plasma signifikant. Modsat ændrede administration af eltrombopag 2 timer før eller 4 timer efter et calciumrigt måltid eller sammen med fødevarer med lavt calciumindhold [< 50 mg calcium] ikke plasma-eltrombopag-eksponeringen i klinisk betydende omfang (se pkt. 4.2).

Administration af en enkelt 50 mg dosis eltrombopag i tabletform med et kalorierigt, fedtrigt standardmorgenmåltid, som inkluderede mælkeprodukter, reducerede det gennemsnitlige AUC0-∞ for eltrombopag i plasma med 59 % og den gennemsnitlige Cmax med 65 %.

Administration af en enkelt 25 mg dosis eltrombopag som pulver til oral suspension med et calciumrigt måltid med moderat fedt- og kalorieindhold reducerede det gennemsnitlige AUC0-∞ for eltrombopag i plasma med 75 % og den gennemsnitlige Cmax med 79 %. Dette fald i eksponering blev formindsket, når en enkelt 25 mg dosis eltrombopag pulver til oral suspension blev administreret 2 timer før et calciumrigt måltid (gennemsnitlig AUC0-∞ faldt med 20 % og gennemsnitlig Cmax med 14 %).

Calciumfattige fødevarer (< 50 mg calcium), herunder frugt, mager skinke, oksekød og ikke-beriget (ikke tilsat calcium, magnesium eller jern) frugtjuice, ikke-beriget sojamælk og ikke-beriget korn påvirkede ikke plasmaeksponeringen for eltrombopag i signifikant grad uanset kalorie- og fedtindhold (se pkt. 4.2 og 4.5).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om anvendelse af eltrombopag til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Eltrombopag "Krka" bør ikke anvendes under graviditet.

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Eltrombopag "Krka" bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om eltrombopag/metabolitter udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at eltrombopag sandsynligvis udskilles i mælk (se pkt. 5.3), og en risiko for det ammede barn kan derfor ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Eltrombopag "Krka" skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Fertiliteten blev ikke påvirket hos hanrotter eller hunrotter ved eksponeringer, der kunne sammenlignes med eksponeringerne hos mennesker. En risiko for mennesker kan imidlertid ikke udelukkes (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Eltrombopag påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patientens kliniske status og indflydelsen af bivirkninger fra eltrombopag, herunder svimmelhed og mangel på agtpågivenhed, skal tages i betragtning, når det overvejes om patienten er i stand til at udføre opgaver, som kræver dømmekraft samt motoriske og kognitive evner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af bivirkningsprofilen

*Immun trombocytopeni hos voksne og pædiatriske patienter*

Sikkerheden af eltrombopag blev vurderet hos voksne patienter (N = 763) på baggrund af de samlede data fra de dobbeltblindede, placebokontrollerede studier TRA100773A og B, TRA102537 (RAISE) og TRA113765, hvor 403 patienter blev eksponeret til eltrombopag og 179 til placebo, foruden data fra de afsluttede åbne studier (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) og TRA112940 (se pkt. 5.1). Patienterne fik studiemedicinen i op til 8 år (i EXTEND). De vigtigste alvorlige bivirkninger var hepatotoksicitet og trombotiske/tromboemboliske bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger, som forekom hos mindst 10 % af patienterne inkluderede kvalme, diarré, forhøjet alaninaminotransferase og rygsmerter.

Sikkerheden af eltrombopag hos pædiatriske patienter (i alderen 1 til 17 år) med tidligere behandlet ITP er blevet undersøgt i to studier (N = 171) (se pkt. 5.1). PETIT2 (TRA115450) var et todelt, dobbeltblindet og åbent, randomiseret, placebokontrolleret studie. Patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 og fik eltrombopag (n = 63) eller placebo (n = 29) i op til 13 uger i den randomiserede periode af studiet. PETIT (TRA108062) var et tredelt, forskudt kohorte, kombineret åbent og dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie. Patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 og fik eltrombopag (n = 44) eller placebo (n = 21) i op til 7 uger. Bivirkningsprofilen var sammenlignelig med profilen set for voksne med nogle yderligere bivirkninger. Disse er markeret med ♦ i tabellen nedenfor. De mest almindelige bivirkninger hos pædiatriske ITP-patienter i alderen 1 år og ældre (≥ 3 % og større end placebo) var øvre luftvejsinfektion, nasofaryngitis, hoste, pyreksi, mavesmerter, orofaryngeale smerter, tandpine, og rinorré.

*Trombocytopeni med HCV-infektion hos voksne patienter*

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 behandlet med eltrombopag) og ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) var randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, multicenterstudier til vurdering af virkningen og sikkerheden af eltrombopag hos trombocytopeniske patienter med HCV-infektion, som var egnede til opstart af antiviral behandling. Sikkerhedspopulationen i HCV-studierne bestod alle af randomiserede patienter, som fik dobbeltblindet studiemedicin i 2. del af ENABLE 1 (eltrombopag-behandling n = 450, placebo-behandling n = 232) og ENABLE 2 (eltrombopag-behandling n = 506, placebo-behandling n = 252). Patienterne er analyseret i henhold til den behandling, de har fået (total dobbeltblindet sikkerhedspopulation, eltrombopag n = 955 og placebo n = 484). De vigtigste alvorlige bivirkninger var hepatotoksicitet og trombotiske/tromboemboliske bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger, som forekom hos mindst 10 % af patienterne, inkluderede hovedpine, anæmi, nedsat appetit, hoste, kvalme, diarré, hyperbilirubinæmi, alopeci, pruritus, myalgi, pyreksi, træthed, influenzalignende symptomer, asteni, kulderystelser og ødemer.

*Svær aplastisk anæmi hos voksne patienter*

Eltrombopags sikkerhed ved svær aplastisk anæmi er vurderet i et åbent enkeltarmet studie (N = 43), i hvilket 11 patienter (26 %) blev behandlet i > 6 måneder, og 7 patienter (16 %) blev behandlet i > 1 år (se pkt. 5.1). De mest almindelige bivirkninger, der forekom hos mindst 10 % af patienterne, inkluderede hovedpine, svimmelhed, hoste, orofaryngeale smerter, rinorré, kvalme, diarré, mavesmerter, forhøjede transaminaser, artralgi, ekstremitetssmerter, muskelspasmer, træthed og pyreksi.

Liste over bivirkninger

Bivirkningerne fra ITP-studierne i voksne (n = 763), de pædiatriske ITP-studier (N = 171), HCV-studierne (n = 1.520), SAA-studierne (N = 43) og rapporterne efter markedsføring er angivet herunder i henhold til MedDRA-systemorganklasser og hyppighed. Bivirkningerne er opstillet efter frekvens inden for hver systemorganklasse med den mest hyppige først. Den tilsvarende frekvenskategori for hver bivirkning er baseret på the følgende konvention (CIOMS III): meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), meget sjælden (< 1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**ITP-studiepopulation**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Meget almindelig | Nasopharyngitis♦, infektion i de øvre luftveje♦ |
| Almindelig | Pharyngitis, influenza, herpes labialis, pneumoni, sinusitis, tonsillitis, infektion i luftvejene, gingivitis |
| Ikke almindelig | Hudinfektion |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | Ikke almindelig | Rektosigmoid cancer |
| Blod og lymfesystem | Almindelig | Anæmi, eosinofili, leukocytose, trombocytopeni, nedsat hæmoglobin, nedsat antal hvide blodlegemer |
| Ikke almindelig | Anisocytose, hæmolytisk anæmi, myelocytose, forhøjet båndneutrofiltal, tilstedeværelse af myelocytter, forhøjet trombocyttal, forhøjet hæmoglobin |
| Immunsystemet | Ikke almindelig | Overfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | Hypokaliæmi, nedsat appetit, forhøjet urinsyre i blodet |
| Ikke almindelig | Anoreksi, urinsyregigt, hypokalcæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Søvnforstyrrelser, depression |
| Ikke almindelig | Apati, humørsvingninger, grådlabilitet |
| Nervesystemet | Almindelig | Paræstesi, hypoæstesi, somnolens, migræne |
| Ikke almindelig | Tremor, balanceforstyrrelser, dysæstesi, hemiparese, migræne med aura, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, taleforstyrrelser, toksisk neuropati, vaskulær hovedpine |
| Øjne | Almindelig | Øjentørhed, sløret syn, øjensmerter, nedsat skarpsyn |
| Ikke almindelig | Lentikulær uklarhed, bygningsfejl, kortikal katarakt, øget tåresekretion, retinal blødning, retinal pigment epiteliopati, forringet syn, unormale tests for skarpsyn, blefaritis, keratokonjunktivitis sicca |
| Øre og labyrint | Almindelig | Øresmerter, svimmelhed (vertigo) |
| Hjerte | Ikke almindelig | Takykardi, akut myokardieinfarkt, kardiovaskulære sygdomme, cyanose, sinus takykardi, QT-forlængelse ved EKG |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Dyb venetrombose, hæmatomer, hedeture |
| Ikke almindelig | Emboli, overfladisk tromboflebitis, rødmen |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget almindelig | Hoste♦ |
| Almindelig | Orofaryngeal smerte♦, rinorré♦ |
| Ikke almindelig | Pulmonal emboli, pulmonalt infarkt, nasalt ubehag, orofaryngeale blærer, sinusforstyrrelse, søvnapnø |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Kvalme, diarré |
| Almindelig | Mundsår, tandpine♦, opkast, abdominalsmerter\*, blødning fra munden, flatulens\*Meget almindelig hos pædiatriske patienter med ITP |
| Ikke almindelig | Mundtørhed, glossodyni, abdominal ømhed, misfarvet fæces, madforgiftning, hyppig afføring, hæmatemese, oral ubehag |
| Lever og galdeveje | Meget almindelig | Forhøjet alaninaminotransferase† |
| Almindelig | Forhøjet aspartataminotransferase†, hyperbilirubinæmi, unormal hepatisk funktion |
| Ikke almindelig | Kolestase, hepatisk læsion, hepatitis, lægemiddelinduceret leverskade |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Udslæt, hårtab, hyperhidrose, generaliseret kløe, petekkier |
| Ikke almindelig | Urticaria, dermatose, koldsved, erytem, melanose, pigmentfejl, ændret hudfarve, hudeksfoliation |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Meget almindelig | Rygsmerter |
| Almindelig | Muskelsmerter, muskelspasmer, muskuloskeletale smerter, knoglesmerter |
| Ikke almindelig | Muskelsvaghed |
| Nyrer og urinveje | Almindelig | Proteinuri, forhøjet kreatinin i blodet, trombotisk mikroangiopati med nyresvigt‡ |
| Ikke almindelig | Nyresvigt, leukocyturi, lupus nefritis, nykturi, forhøjet urinstof i blodet, forhøjet protein/kreatinin-ratio i urinen |
| Det reproduktive system og mammae | Almindelig | Menoragi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Pyreksi\*, brystsmerter, asteni\*Meget almindelig hos pædiatriske patienter med ITP |
| Ikke almindelig | Varmefølelse, blødning ved punktur af blodkar, anspændthed, sårinflammation, utilpashed, følelse af fremmedlegeme |
| Undersøgelser | Almindelig | Forhøjet alkalisk fosfatase |
| Ikke almindelig | Forhøjet albumin i blodet, forhøjet total-protein, nedsat albumin i blodet, forhøjet pH i urinen |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Ikke almindelig | Solskoldning |

♦ Yderligere bivirkninger observeret i pædiatriske studier (i alderen 1 til 17 år).

† Forhøjet alaninaminotransferase og aspartataminotransferase kan forekomme samtidig, men med en lavere frekvens.

‡ Kombineret bivirkningsterm med de foretrukne termer akut nyreskade og nyresvigt.

**Population i HCV-studierne (i kombination med antiviral interferon og ribavirin-behandling)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Almindelig | Urinvejsinfektion. infektion i de øvre luftveje, bronkitis, nasopharyngitis, influenza, herpes labialis |
| Ikke almindelig | Gastroenteritis, pharyngitis |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | Almindelig | Malign levertumor |
| Blod og lymfesystem | Meget almindelig | Anæmi |
| Almindelig | Lymfopeni |
| Ikke almindelig | Hæmolytisk anæmi |
| Metabolisme og ernæring | Meget almindelig | Nedsat appetit |
| Almindelig | Hyperglykæmi, abnormt vægttab |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Depression, angst, søvnforstyrrelser |
| Ikke almindelig | Konfusion, agitation |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Hovedpine |
| Almindelig | Svimmelhed, opmærksomhedsforstyrrelser, dysgeusi, hepatisk encefalopati, letargi, hukommelsesbesvær, paræstesi |
| Øjne | Almindelig | Katarakt, retinale ekssudater, øjentørhed, okulær icterus, retinal hæmoragi |
| Øre og labyrint | Almindelig | Svimmelhed (vertigo) |
| Hjerte | Almindelig | Palpitationer |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget almindelig | Hoste |
| Almindelig | Dyspnø, orofaryngeal smerte, funktionsdyspnø, produktiv hoste |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Kvalme, diarré |
| Almindelig | Opkast, ascites, abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, dyspepsi, mundtørhed, obstipation, udspilet abdomen, tandpine, stomatitis, gastroøsofageal refluks, hæmorider, abdominalt ubehag, øsofagusvaricer |
| Ikke almindelig | Blødning fra øsofagusvaricer, gastritis, aftøs stomatitis |
| Lever og galdeveje | Almindelig | Hyperbilirubinæmi, gulsot, lægemiddelinduceret leverskade |
| Ikke almindelig | Portal venetrombose, leversvigt |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Kløe |
| Almindelig | Udslæt, tør hud, eksem, kløende udslæt, erytem, hyperhidrose, generaliseret kløe, alopeci |
| Ikke almindelig | Hudlæsion, misfarvning af huden, hyperpigmentering af huden, nattesved |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Meget almindelig | Muskelsmerter |
| Almindelig | Ledsmerter, muskelspasmer, rygsmerter, smerter i ekstremiteterne, muskuloskeletale smerter, knoglesmerter |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | Trombotisk mikroangiopati med nyresvigt†, dysuri |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Pyreksi, træthed, influenzalignende symptomer, asteni, kulderystelser |
| Almindelig | Irritabilitet, smerter, utilpashed, reaktion på injektionsstedet, ikke-kardielle smerter i brystkassen, ødem, perifert ødem |
| Ikke almindelig | Kløe ved injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, ubehag i brystkassen |
| Undersøgelser | Almindelig | Forhøjet bilirubin i blodet, vægttab, nedsat antal hvide blodlegemer, nedsat hæmoglobin, nedsat neutrofiltal, forhøjet INR (international normaliseret ratio), forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, forhøjet blodglucose, nedsat albumin i blodet |
| Ikke almindelig | QT-forlængelse ved EKG |

† Kombineret bivirkningsterm med de foretrukne termer oliguri, nyresvigt og nedsat nyrefunktion.

**Population i SAA-studierne**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Blod og lymfesystem | Almindelig | Neutropeni, miltinfarkt |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | Jernophobning, nedsat appetit, hypoglykæmi, øget appetit |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Angst, depression |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Hovedpine, svimmelhed |
| Almindelig | Synkope |
| Øjne | Almindelig | Tørre øjne, katarakt, okulær ikterus, sløret syn, nedsat syn, flydere i glaslegemet |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget almindelig | Hoste, orofaryngeale smerter, rinorré |
| Almindelig | Epistaxis |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Diarré, kvalme, gingival blødning, abdominalsmerter |
| Almindelig | Blærer i mundens slimhinde, smerter i munden, opkastning, ubehag i abdomen, obstipation, abdominal distension, dysfagi, misfarvet afføring, opsvulmet tunge, forstyrrelse af den gastrointestinale motilitet, flatulens |
| Lever og galdeveje | Meget almindelig | Forhøjede aminotransferaser |
| Almindelig | Hyperbilirubinæmi, gulsot |
| Ikke kendt | Lægemiddelinduceret leverskade\*\*Der er blevet rapporteret tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade hos patienter med ITP og HCV |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Petekkier, udslæt, kløe, urticaria, hudlæsioner, makulært udslæt |
| Ikke kendt | Misfarvning af huden, hyperpigmentering af huden |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Meget almindelig | Artralgi, ekstremitetssmerter, muskelspasmer |
| Almindelig | Rygsmerter, muskelsmerter, knoglesmerter |
| Nyrer og urinveje | Almindelig | Kromaturi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Træthed, pyreksi, kulderystelser |
| Almindelig | Asteni, perifert ødem, utilpashed |
| Undersøgelser | Almindelig | Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Trombotiske/tromboemboliske hændelser (TEEs)*

I 3 kontrollerede og 2 ikke-kontrollerede kliniske studier blandt voksne patienter med ITP, som fik eltrombopag (n = 446), fik 17 patienter i alt 19 tromboemboliske hændelser, som inkluderede (med faldende hyppighed) dyb venetrombose (n = 6), lungeemboli (n = 6), akut myokardieinfarkt (n = 2), cerebral infarkt (n = 2) og emboli (n = 1) (se pkt. 4.4).

I et placebokontrolleret studie (n = 288, sikkerhedspopulation) efter to ugers behandling forud for invasive indgreb oplevede 6 ud af 143 (4 %) voksne patienter med kronisk leversygdom, der fik eltrombopag, 7 TEEs i det portale venesystem, og 2 ud af 145 (1 %) patienter i placebo-gruppen oplevede 3 TEEs. 5 ud af de 6 patienter, der blev behandlet med eltrombopag, oplevede TEE ved et trombocyttal > 200 000/µl.

Der blev ikke identificeret nogen specifikke risikofaktorer hos patienter, der oplevede en TEE, med undtagelse af trombocyttal ≥ 200 000/µl (se pkt. 4.4).

I kontrollerede studier blandt trombocytopeniske patienter med HCV (n = 1.439) oplevede 38 ud af 955 patienter (4 %), som blev behandlet med eltrombopag, en TEE, og 6 ud af 484 patienter (1 %) i placebo-gruppen oplevede TEEs. Portal venetrombose var den mest almindelige TEE i begge behandlingsgrupper (2 % af patienterne, som blev behandlet med eltrombopag, i forhold til 1 % for placebo) (se pkt. 4.4). Patienter med lave albumin-niveauer (≤ 35 g/l) eller med MELD ≥ 10 havde 2 gange større risiko for at få TEEs end dem med højere albumin-niveauer; patienter ≥ 60 år havde 2 gange større risiko for at få TEEs sammenlignet med yngre patienter.

*Hepatisk dekompensation (anvendelse med interferon)*

Patienter med kronisk HCV og cirrose kan have en risiko for hepatisk dekompensation, når de behandles med interferon alfa. I 2 kontrollerede kliniske studier blandt trombocytopeniske patienter med HCV blev der rapporteret hepatisk dekompensation (ascites, hepatisk encefalopati, variceblødning, spontan bakteriel peritonitis) oftere i eltrombopag-armen (11 %) end i placebo-armen (6 %). Hos patienter med lavt albumin-niveau (≤ 35 g/l) eller med MELD-score ≥ 10 ved *baseline* var der 3 gange større risiko for hepatisk dekompensation og en øget risiko for at få en dødelig bivirkning sammenlignet med de patienter med mindre fremskreden leversygdom. Eltrombopag skal kun administreres til disse patienter efter grundig overvejelse af forventede fordele i forhold til mulige risici. Patienter med disse karakteristika skal monitoreres tæt for tegn og symptomer på hepatisk dekompensation (se pkt. 4.4).

*Hepatotoksicitet*

I de kontrollerede kliniske studier med eltrombopag til kronisk ITP sås stigning i ALAT, ASAT og bilirubin i serum (se pkt. 4.4).

Disse fund var oftest lette (grad 1-2), reversible og ikke fulgt af klinisk signifikante symptomer, der tyder på nedsat leverfunktion. På tværs af de 3 placebokontrollerede studier med voksne patienter med kronisk ITP havde 1 patient i placebo-gruppen og 1 patient i eltrombopag-gruppen et unormalt levertal af grad 4. I to placebokontrollerede studier med pædiatriske patienter (i alderen 1 til 17 år) med kronisk ITP blev der rapporteret ALAT ≥ 3× ULN hos 4,7 % og 0 % af hhv. eltrombopag- og placebo-gruppen.

I 2 kontrollerede kliniske studier med patienter med HCV blev der rapporteret ALAT eller ASAT ≥ 3 × ULN hos hhv. 34 % i eltrombopag-gruppen og 38 % i placebogruppen. De fleste patienter, der får eltrombopag i kombination med peginterferon/ribavirin, vil opleve indirekte hyperbilirubinæmi. Samlet blev der rapporteret et niveau af total-bilirubin på ≥ 1,5 × ULN hos hhv. 76 % i eltrombopag-gruppen og 50 % i placebo-gruppen.

I fase II enkeltgruppestudiet med monoterapi til refraktær SAA, blev der samtidig rapporteret ALAT eller ASAT > 3 x ULN med totalbilirubin (indirekte) >1,5 x ULN hos 5 % af patienter. Totalbilirubin >1,5 x ULN forekom hos 14 % af patienterne.

*Trombocytopeni efter seponering af behandling*

I de 3 kontrollerede, kliniske ITP-studier sås et forbigående fald i trombocyttallet efter seponering af behandlingen til et niveau under *baseline-*niveauet hos hhv. 8 % i eltrombopag-gruppen og 8 % i placebogruppen (se pkt. 4.4).

*Forhøjet knoglemarvsretikulin*

På tværs af programmet var der ingen patienter, der viste tegn på klinisk relevante knoglemarvsabnormiteter eller kliniske fund, der indikerede en dysfunktion af knoglemarven. Hos et lille antal ITP-patienter blev behandlingen med eltrombopag seponeret pga. knoglemarvsretikulin (se pkt. 4.4).

*Cytogenetiske anomalier*

I det kliniske fase II-studie til refraktær SAA med eltrombopag ved en startdosis på 50 mg/dag (øget hver 2 uge til maksimalt 150 mg/dag) (ELT112523), blev nye cytogenetiske anomalier set hos 17,1 % af voksne patienter [7/41 (hvoraf 4 havde ændringer i kromosom 7)]. I studiet var den gennemsnitlige tid til en cytogenetisk anomalitet 2,9 måneder.

I det kliniske fase II-studie til refraktær SAA med eltrombopag ved en dosis på 150 mg/dag (med etnisk eller aldersrelaterede modifikationer som indiceret) (ELT116826), blev nye cytogenetiske anormalier set hos 22,6 % af voksne patienter [7/31 (hvoraf 3 havde ændringer i kromosom 7)]. Alle 7 patienter havde normal cytogenetik ved *baseline*. Seks patienter havde cytogenetisk anomalitet ved måned 3 af behandling med eltrombopag, og en patient havde cytogenetisk anomalitet ved måned 6.

*Hæmatologisk malignitet*

I det ublindede enkeltgruppestudie med SAA blev tre (7 %) patienter diagnosticeret med MDS efter behandling med eltrombopag. I de to igangværende studier (ELT116826 og ELT116643) er henholdsvis 1/28 (4 %) og 1/62 (2 %) patienter blevet diagnosticeret med MDS eller AML.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosis kan trombocyttallet stige voldsomt og resultere i trombotiske/trom­bo­emboliske komplikationer. I tilfælde af en overdosis bør oral administration af et metallisk kationholdigt præparat overvejes, f.eks. calcium, aluminium eller magnesium, for at chelere eltrombopag og således begrænse absorptionen. Trombocyttallet skal følges nøje. Behandlingen med eltrombopag bør påbegyndes igen i overensstemmelse med doserings- og administrationsanbefalingerne (se pkt. 4.2).

I de kliniske studier blev der rapporteret om én overdosis, hvor en patient indtog 5 000 mg eltrombopag. De rapporterede bivirkninger inkluderede et mildt udslæt, forbigående bradykardi, ALAT- og ASAT-forhøjelser samt træthed. Leverenzymer, målt mellem dag 2 og 18 efter indtagelsen, nåede sit maksimum ved 1,6 gange ULN i ASAT, 3,9 gange ULN i ALAT og 2,4 gange ULN i total-bilirubin. Trombocyttallet var 672 000/µl på dag 18 efter indtagelsen, og det maksimale trombocyttal var 929 000/µl. Alle hændelser forsvandt uden komplikationer efter behandlingen.

Da eltrombopag ikke udskilles i signifikant grad gennem nyrerne, og i høj grad er bundet til plasmaproteiner, forventes hæmodialyse ikke at være en effektiv metode til at forbedre udskillelsen af eltrombopag.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-hæmoragisk middel, andre systemiske hæmostatika. ATC-kode: B02BX05.

Virkningsmekanisme

TPO, der er den endogene ligand for TPO-R, er det vigtigste cytokin, der indgår i reguleringen af megakaryopoiesen og produktionen af trombocytter. Eltrombopag interagerer med det transmembrane område af den humane TPO-R og initierer en signaleringskaskade. Denne signaleringskaskade ligner, men er ikke identisk med, signalkaskaden for det endogene TPO inklusive proliferation og differentiering fra knoglemarvens stamceller.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Studier med immun (primær) trombocytopeni (ITP)*

Sikkerheden af og virkningen ved eltrombopag er vurderet i 2 randomiserede, dobbeltblindede og placebokontrollerede fase III-studier; RAISE (TRA102537) og TRA100773B samt i to ublindede studier; REPEAT (TRA108057) og EXTEND (TRA105325). Studierne er udført med voksne patienter med tidligere behandlet ITP. Samlet set blev eltrombopag givet til 277 ITP-patienter i mindst 6 måneder og 202 patienter i mindst 1 år.

*Dobbeltblindede, placebokontrollerede studier*

RAISE:197 ITP-patienter blev randomiseret i forholdet 2:1, eltrombopag (n = 135) mod placebo (n = 62). Patienterne blev randomiseret på baggrund af splenektomi-status, om de tog ITP-lægemidler ved *baseline* og trombocyttallet ved *baseline*. Eltrombopag-dosis blev justeret i løbet af behandlingsperioden på 6 måneder ud fra den enkeltes trombocyttal. Alle patienter begyndte med 50 mg eltrombopag. Fra dag 29 og til afslutningen af behandlingen blev 15-28 % af de patienter, der blev behandlet med eltrombopag, fastholdt på ≤ 25 mg og 29-53 % på 75 mg.

Endvidere kunne patienterne trappe deres andre ITP-lægemidler ned og modtog ”rescue”-behandling ud fra den lokale standardbehandling. Mere end halvdelen af alle patienter i hver behandlingsgruppe havde tidligere fået ≥ 3 ITP-behandlinger, og 36 % af patienterne var tidligere splenektomererede.

Mediantrombocyttallet ved udgangsniveauvar 16 000/µl i begge behandlingsgrupper, og i eltrombopag-gruppen blev mediantrombocyttallet fastholdt over 50 000/µl ved alle besøg fra dag 15; i modsætning hertil forblev mediantrombocyttallet i placebogruppen < 30 000/µl gennem hele studiet.

Et trombocyttalrespons mellem 50 000-400 000/µl uden ”rescue”-behandling, blev opnået hos signifikant flere patienter i eltrombopag-behandlingsgruppen i den 6 måneder lange behandlingsperiode (p < 0,001). 54 % af patienterne, der blev behandlet med eltrombopag, og 13 % af de placebo-behandlede patienter nåede dette responsniveau efter 6 ugers behandling. Et lignende trombocytrespons blev bibeholdt i hele studieperioden, svarende til at 52 % og 16 % af patienterne responderede ved afslutningen af den 6 måneders lange behandlingsperiode.

**Tabel 3. Sekundære virkningsresultater fra RAISE**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Eltrombopag N = 135 | Placebo N = 62 |
| De væsentligste sekundære endepunkter |
| Antal kumulative uger med trombocyttal på≥ 50 000-400 000/µl, middelværdi (standardafvigelse) | 11,3 (9,46) | 2,4 (5,95) |
| Patienter med ≥ 75 % af målingerne i det tilsigtede interval (50 000-400 000/µl), n (%)*p*-værdia | 51 (38) | 4 (7) |
| < 0,001 |
| Patienter med blødning (WHO-grad 1-4) på et tidspunkt i løbet af de 6 måneder, n (%)*p*-værdia | 106 (79) | 56 (93) |
| 0,012 |
| Patienter med blødning (WHO-grad 2-4) på et tidspunkt i løbet af de 6 måneder, n (%)*p*-værdia | 44 (33) | 32 (53) |
| 0,002 |
| Behov for ”rescue”-behandling, n (%)*p*-værdia | 24 (18) | 25 (40) |
| 0,001 |
| Patienter, der modtager ITP-behandling ved *baseline* (n) | 63 | 31 |
| Patienter, som forsøgte at reducere eller stoppe med *baseline*-behandlingen, n (%)b*p*-værdia | 37 (59) | 10 (32) |
| 0,016 |

a Logistisk regressionsmodel justeret for stratificeringsvariable i randomiseringen

b 21 ud af 63 patienter (33 %), der blev behandlet med eltrombopag, og som tog et ITP-lægemiddel ved *baseline*, stoppede alle *baseline*-ITP-lægemidler permanent.

Ved udgangsniveau rapporterede mere end 70 % af ITP-patienterne i hver behandlings­gruppe om blødning (WHO-grad 1-4) og mere end 20 % om klinisk signifikant blødning (WHO-grad 2-4). Andelen af eltrombopag-behandlede patienter med blødning (niveau 1-4) og klinisk signifikant blødning (niveau 2-4) faldt fra udgangsniveau med ca. 50 % fra dag 15 til afslutningen af behandlingen, i hele behandlingsperioden på 6 måneder.

TRA100773B:

Det primære virkningsendepunkt var andelen af respondenter, der blev defineret som ITP-patienter, der oplevede en stigning i trombocyttal til ≥ 50 000/µl på dag 43 fra et udgangsniveau på < 30 000/µl. Patienter, som trak sig ud før tid pga. et trombocyttal på > 200 000/µl, ansås for at være respondenter, mens de der ophørte af andre grunde, ansås for at være ikke-respondenter uanset trombocyttal. I alt 114 patienter med tidligere behandlet ITP blev randomiseret i forholdet 2:1, eltrombopag (n = 76) mod placebo (n = 38).

**Tabel 4. Virkningsresultater fra TRA100773B**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Eltrombopag N = 74 | Placebo N = 38 |
| De væsentligste primære endepunkter |
| Egnet til virkningsanalyse, n | 73 | 37 |
| Patienter med trombocyttal på ≥ 50 000/µl efter op til 42 dages administration (sammenlignet med et *baseline-*niveau på < 30 000/µl), n (%)*p-*værdia | 43 (59) | 6 (16) |
| < 0,001 |
| De væsentligste sekundære endepunkter |
| Patienter med blødningsmåling på dag 43, n | 51 | 30 |
| Blødning (WHO-grad 1-4) n (%)*p-*værdia | 20 (39) | 18 (60) |
| 0,029 |

a Logistisk regressionsmodel justeret for stratificeringsvariable i randomiseringen

Både i RAISE- og TRA100773B-studierne var responset på eltrombopag ved randomisering, i forhold til placebo, det samme, uanset anvendelsen af ITP-lægemidler, splenektomi-status og trombocyttal ved *baseline* (≤ 15 000/µl, > 15 000/µl).

I RAISE- og TRA100773B-studierne, i subgruppen af ITP-patienter med et trombocyttal ved *baseline* på ≤ 15 000/µl, nåede median-trombocyttallet ikke det tilsigtede niveau (> 50 000/µl), selvom 43 % af disse eltrombopag-behandlede patienter responderede efter 6 uger behandling i begge studier. Herudover responderede 42 % af de eltrombopag-behandlede patienter i RAISE-studiet, med et trombocyttal ved *baseline-*niveau på ≤ 15 000/µl, ved udgangen af den 6 måneders behandlingsperiode. 42 til 60 % af de eltrombopag-behandlede patienter i RAISE-studiet fik 75 mg fra dag 29 og til afslutningen af behandlingen.

*Åbne ikke-kontrollerede studier*

REPEAT (TRA108057):

Dette åbne studie med gentagne doser (3 cykler á 6 ugers behandling efterfulgt af 4 uger uden behandling) viste, at episodisk anvendelse med flere behandlinger med eltrombopag ikke har påvist mangel på respons.

EXTEND (TRA105325):

I dette forlængede, åbne studie blev eltrombopag givet til 302 ITP-patienter; 218 patienter gennemførte 1 år, 180 gennemførte 2 år, 107 gennemførte 3 år, 75 gennemførte 4 år, 34 gennemførte 5 år og 18 gennemførte 6 år. Det mediane trombocyttal ved *baseline* var 19 000/µl før administration af eltrombopag. Det mediane trombocyttal ved 1, 2, 3, 4, 5, 6, og 7 år i studiet var hhv. 85 000/µl, 85 000/µl, 105 000/µl, 64 000/µl, 75 000/µl, 119 000/µl og 76 000/µl.

Der er ikke udført kliniske studier, der sammenligner eltrombopag med andre behandlingsmuligheder (f.eks. splenektomi). Den langsigtede sikkerhed af eltrombopag bør overvejes, før behandlingen påbegyndes.

*Pædiatrisk population (i alderen 1 til 17 år)*

Eltrombopags sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter er blevet undersøgt i to studier.

*TRA115450 (PETIT2):*

Det primære endepunkt var vedvarende respons, defineret som den andel af patienterne, der fik eltrombopag, og som sammenlignet med placebo, opnåede trombocyttal ≥ 50 000/µl i mindst 6 ud af 8 uger (uden brug af ”rescue”-behandling), mellem uge 5 og 12 i løbet af den dobbeltblindede randomiserede periode. Patienterne var diagnosticeret med kronisk ITP i mindst 1 år og havde refraktær sygdom eller recidiv efter mindst én tidligere ITP-behandling eller var ikke i stand til at fortsætte med andre ITP-behandlinger af en medicinsk årsag og havde trombocyttal < 30 000/µl. 92 patienter blev randomiseret efter tre alderskohortestrata (2:1) til eltrombopag (n = 63) eller placebo (n = 29). Eltrombopag-dosen kunne justeres ud fra individuelle trombocyttal.

Samlet set opnåede en signifikant højere andel af eltrombopag-patienterne (40 %) sammenlignet med placebo-patienterne (3 %) det primære endepunkt (*Odds Ratio*: 18,0 [95 % CI: 2,3; 140,9] p < 0,001), og resultaterne var omtrent ens på tværs af de tre alderskohorter (tabel 5).

**Tabel 5. Vedvarende trombocyt-responsrater efter alderskohorte hos pædiatriske patienter med kronisk ITP**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Eltrombopagn/N (%)[95 % CI] | Placebon/N (%)[95 % CI] |
| Kohorte 1 (12 til 17 år) | 9/23 (39 %) | 1/10 (10 %) |
|  | [20 %, 61 %] | [0 %, 45 %] |
| Kohorte 2 (6 til 11 år) | 11/26 (42 %) | 0/13 (0 %) |
|  | [23 %, 63 %] | [N/A] |
| Kohorte 3 (1 til 5 år) | 5/14 (36 %) | 0/6 (0 %) |
|  | [13 %, 65 %] | [N/A] |

Statistisk set havde færre eltrombopag-patienterne behov for ”rescue”-behandling under den randomiserede periode sammenlignet med placebo-patienterne (19 % [12/63] *vs.* 24 % [7/29], p = 0,032).

Ved *baseline* rapporterede 71 % af patienterne i eltrombopag-gruppen og 69 % i placebogruppen om nogen form for blødning (WHO-grad 1-4). Ved uge 12 var andelen af eltrombopagpatienter, der rapporterede om nogen form for blødning, faldet til halvdelen af *baseline*-værdien (36 %). Til sammenligning var der, ved uge 12, 55 % af placebopatienterne, der rapporterede om nogen form for blødning.

Patienterne fik først lov til at reducere eller afbryde deres *baseline* ITP-behandling under studiets åbne fase, og 53 % (8/15) af patienterne kunne reducere (n = 1) eller afbryde (n = 7) *baseline* ITP-behandlingen, hovedsagelig kortikosteroider, uden behov for ”rescue”-behandling.

*TRA108062 (PETIT):*

Det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede trombocyttal ≥ 50 000/µl mindst én gang mellem uge 1 og 6 i den randomiserede periode. Patienterne var diagnosticeret med ITP mindst 6 måneder tidligere og havde refraktær sygdom eller recidiv efter mindst én tidligere ITP-behandling med trombocyttal < 30 000/µl (n=67). I studiets randomiserede del blev patienterne randomiseret efter tre alderskohortestrata (2:1) til eltrombopag (n = 45) eller placebo (n = 22). Eltrombopag-dosen kunne justeres ud fra individuelle trombocyttal.

Samlet set opnåede en signifikant højere andel af eltrombopag-patienterne (62 %) sammenlignet med placebo-patienterne (32 %) det primære endepunkt (*Odds Ratio*: 4,3 [95 % CI: 1,4; 13,3] p = 0,011).

Der blev observeret vedvarende respons hos 50 % af de initiale respondenter i løbet af 20 ud af 24 uger i PETIT 2-studiet og 15 ud af 24 uger i PETIT-studiet.

*Studier omhandlende trombocytopeni ved kronisk hepatitis C*

Eltrombopags virkning og sikkerhed i behandling af trombocytopeni hos patienter med HCV-infektion blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier. I ENABLE 1 blev der benyttet peginterferon alfa-2a plus ribavirin som antiviral behandling, og i ENABLE 2 blev der benyttet peginterferon alfa-2b plus ribavirin. Patienterne fik ikke direkte virkende antivirale midler. I begge studier blev patienter med et trombocyttal på < 75 000/µl inkluderet og stratificeret efter trombocyttal (< 50 000/µl og ≥ 50 000/µl til < 75 000/µl), HCV-RNA ved screeningen (< 800 000 IE/ml og ≥ 800 000 IE/ml) og HCV-genotype (genotype 2/3 og genotype 1/4/6).

Sygdomskarakteristika ved *baseline* var tilsvarende i begge studier og var overensstemmende med en patientpopulation med HCV og kompenseret cirrose. Størstedelen af patienterne var HCV-genotype 1 (64 %) og havde brodannende fibrose/cirrose. 31 % af patienterne var tidligere blevet behandlet for HCV, primært med pegyleret interferon plus ribavirin. Det mediane trombocyttal ved *baseline* var 59 500/µl i begge behandlingsgrupper: 0,8 %, 28 % og 72 % af de rekrutterede patienter havde trombocyttal på hhv. < 20 000/µl, < 50 000/µl og ≥ 50 000/µl.

Studierne bestod af to faser – en fase før antiviral behandling og en fase med antiviral behandling. I fasen før antiviral behandling fik patienterne ublindet eltrombopag med henblik på at øge trombocyttallet til ≥ 90 000/µl i ENABLE 1 og til ≥ 100 000/µl i ENABLE 2. Mediantiden til opnåelse af det tilsigtede trombocyttal på ≥ 90 000/µl (ENABLE 1) eller ≥ 100 000/µl (ENABLE 2) var 2 uger.

Det primære endepunkt i begge studier var opretholdt virologisk respons (SVR), der blev defineret som procentdel af patienter uden påviselig HVC-RNA 24 uger efter, at den planlagte behandlingsperiode var afsluttet.

I begge HCV-studier opnåede en signifikant større andel af de patienter, der blev behandlet med eltrombopag (n = 201, 21 %), SVR sammenlignet med de patienter, der fik placebo (n = 65, 13 %) (se tabel 6). Stigningen i andelen af patienter, der opnåede SVR, var overensstemmende på tværs af alle undergrupper i de randomiserede strata (*baseline* trombocyttal (< 50 000 *vs.* > 50 000), virusbelastning (< 800 000 IE/ml *vs.* ≥ 800 000 IE/ml) og genotype (2/3 *vs.* 1/4/6).

**Tabel 6. Virologisk respons hos patienter med HCV i ENABLE 1 og ENABLE 2**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Samlede data** | **ENABLE 1a** | **ENABLE 2b** |
| Patienter, der opnåede det tilsigtede trombocyttal og indledte antiviral behandling**c** | 1 439/1 520 (95 %) | 680/715 (95 %) | 759/805 (94 %) |
|  | **Eltrombopag** | **Placebo** | **Eltrombopag** | **Placebo** | **Eltrombopag** | **Placebo** |
| **Samlet antal patienter, der indtrådte i fasen med antiviral behandling** | **n = 956** | **n = 485** | **n = 450** | **n = 232** | **n = 506** | **n = 253** |
|  | **% patienter, der opnåede virologisk respons** |
| **Samlet SVR**d | 21 | 13 | 23 | 14 | 19 | 13 |
| *HCV RNA Genotype* |  |  |  |  |  |  |
| Genotype 2/3 | 35 | 25 | 35 | 24 | 34 | 25 |
| Genotype 1/4/6e | 15 | 8 | 18 | 10 | 13 | 7 |
| *Albuminniveauer f* |  |  |  |
| ≤ 35 g/l | 11 | 8 |
| > 35 g/l | 25 | 16 |
| *MELD-score f* |  |  |
| ≥ 10 | 18 | 10 |
| < 10 | 23 | 17 |

a Eltrombopag givet i kombination med peginterferon alfa-2a (180 µg én gang ugentligt i 48 uger for genotyperne 1/4/6; i 24 uger genotype 2/3) plus ribavirin (800 til 1 200 mg dagligt fordelt på 2 orale doser).

b Eltrombopag givet i kombination med peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg én gang ugentligt i 48 uger for genotype 1/4/6; i 24 uger for genotype 2/3) plus ribavirin (800 til 1 400 mg oralt fordelt på 2 doser).

c Det tilsigtede trombocyttal var ≥ 90 000/µl i ENABLE 1 og ≥ 100 000/µl i ENABLE 2. I ENABLE 1 blev 1 682 patienter randomiseret til den antivirale behandling, 2 patienter trak dog deres samtykke tilbage inden opstart af den antivirale behandling.

d *p-*værdi på < 0,05 for eltrombopag *versus* placebo.

e 64 % af patienterne, der deltog i ENABLE 1 og ENABLE 2, var genotype 1.

f *Post-hoc*-analyser.

Andre sekundære fund i studierne inkluderede følgende: Signifikant færre patienter behandlet med eltrombopag fik seponeret den antivirale behandling før tid sammenlignet med placebo (45 % i forhold til 60 %, p = < 0,0001). En større andel af patienterne behandlet med eltrombopag krævede ikke dosisreduktion af den antivirale behandling sammenlignet med placebo (45 % *vs.* 27 %). Behandling med eltrombopag udsatte og reducerede antallet af dosisreduktioner af peginterferon.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetik

Data for plasmakoncentrationen af eltrombopag over tid, indsamlet hos 88 patienter med ITP, i studierne TRA100773A og TRA100773B, blev kombineret med data fra 111 raske voksne personer i en farmakokinetisk populationsanalyse. Plasma-eltrombopag-AUC(0-τ)- og Cmax-estimater for ITP-patienter er vist (tabel 7).

**Tabel 7. Geometrisk middelværdi (95 % konfidensintervaller) for *steady-state* farmakokinetiske parametre i plasma for eltrombopag hos voksne med ITP**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Eltrombopag-dosis, én gang dagligt** | **N** | **AUC****(0-τ)a****µg×t/ml** | **Cmaxa****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) |

aAUC(0-τ) og Cmax baseret på farmakokinetisk populations-*post-hoc*-estimater.

Data for plasmakoncentrationen af eltrombopag over tid, indsamlet hos 590 patienter med HCV, som var inkluderet i fase III-studierne TPL103922/ENABLE 1 og TPL108390/ENABLE 2, blev kombineret med data fra patienter med HCV, som var inkluderet i fase II-studiet TPL102357, og raske voksne forsøgspersoner i en farmakokinetisk populationsanalyse. Plasma-eltrombopag-Cmax- og AUC(0-τ)-estimater for patienter med HCV, der var inkluderet i fase III-studierne, er for hver undersøgt dosis vist i tabel 8.

**Tabel 8. Geometrisk middelværdi (95 % konfidensinterval) for *steady-state* farmakokinetiske parametre i plasma for eltrombopag hos patienter med kronisk HCV**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Eltrombopag-dosis (én gang dagligt)** | **N** | **AUC(0-τ)****(µg×t/ml)** | **Cmax****(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) |

Data vist som geometrisk middelværdi (95 % CI).

AUC(0-τ) og Cmax baseret på farmakokinetisk populations-*post-hoc*-estimater ved den højeste dosis i data for hver patient.

Absorption og biotilgængelighed

Eltrombopag absorberes med en maksimal koncentration 2-6 timer efter oral administration. Administration af eltrombopag samtidig med antacida og andre produkter med polyvalente kationer, såsom mejeriprodukter og mineraltilskud, nedsætter i signifikant grad optagelsen af eltrombopag (se pkt. 4.2). I et studie af relativ biotilgængelighed hos voksne gav eltrombopag pulver til oral suspension 22 % højere plasma AUC(0-∞) end den filmovertrukne tabletformulering. Den absolutte, orale biotilgængelighed af eltrombopag efter administration til mennesker er ikke fastlagt. Ud fra udskillelsen i urinen og metabolitter i fæces blev den orale absorption af lægemidlet anslået til at være mindst 52 % efter administration af en enkelt dosis med 75 mg eltrombopag-opløsning.

Fordeling

Eltrombopag er i høj grad bundet til humane plasmaproteiner (> 99,9 %), hovedsagelig albumin. Eltrombopag er et substrat for BCRP, men er ikke et substrat for P-glykoprotein eller OATP1B1.

Biotransformation

Eltrombopag metaboliseres primært gennem spaltning, oxidering og konjugering med glukuronsyre, glutathion eller cystein. I et humant studie med radioaktivt mærket eltrombopag udgjorde eltrombopag ca. 64 % af plasma-14C-AUC(0-∞). Der blev også observeret en ubetydelig mængde metabolitter pga. glukuronidering og oxidering. *In vitro*-studier indikerer, at CYP1A2 og CYP2C8 er ansvarlige for den oxidative metabolisme af eltrombopag. Uridin-diphosphoglukuronyl-transferase UGT1A1 og UGT1A3 er ansvarlige for glukuronideringen, og bakterier i den nederste del af mave-tarm-kanalen kan være ansvarlige for spaltningspathwayen.

Elimination

Absorberet eltrombopag metaboliseres i høj grad. Den vigtigste udskillelsesvej for eltrombopag er via fæces (59 %), og 31 % af dosis blev fundet i urinen som metabolitter. Der sås intet uomdannet udgangsstof (eltrombopag) i urinen. Uomdannet eltrombopag udskilt i fæces udgør ca. 20 % af dosis. Halveringstiden for eltrombopag er ca. 21-32 timer.

Farmakokinetiske interaktioner

Ud fra et humant studie med radioaktivt mærket eltrombopag er det fundet, at glukuronidering spiller en mindre rolle i eltrombopags metabolisme. Fra undersøgelser af levermikrosomer fra mennesker blev det fundet, at UGT1A1 og UGT1A3 var de ansvarlige enzymer for eltrombopag-glukuronideringen. Eltrombopag var en hæmmer af et antal UGT-enzymer *in vitro*. Klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner, der involverer glukuronidisering, forventes ikke pga. et begrænset bidrag af de enkeltstående UGT-enzymer ved glukuronideringen af eltrombopag.

Ca. 21 % af en eltrombopag-dosis undergå oxidativ metabolisme. Ved undersøgelser af levermikrosomer fra mennesker blev det identificeret, at CYP1A2 og CYP2C8 var de ansvarlige enzymer for eltrombopag-oxideringen. Baseret på *in vitro-* og *in vivo*-data, hverken hæmmer eller inducerer eltrombopag CYP-enzymer (se pkt. 4.5).

*In vitro*-studier viser, at eltrombopag er en hæmmer af OATP1B1- og BCRP-transporteren, og i et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie sås, at eltrombopag øger eksponeringen af OATP1B1- og BCRP-substratet rosuvastatin (se pkt. 4.5). En 50 % dosisreduktion af statiner blev anbefalet i kliniske studier med eltrombopag.

Eltrombopag chelerer med polyvalente kationer såsom jern, calcium, magnesium, aluminium, selen og zink (se pkt. 4.2 og 4.5).

*In vitro-*studier har vist, at eltrombopag ikke er et substrat for polypeptidet OATP1B1, der er en organisk anion-transportør, men derimod er en hæmmer af denne transportør (IC50-værdi på 2,7 μM [1,2 μg/ml]). *In vitro-*studier har endvidere vist, at eltrombopag er et substrat for, og en hæmmer af, det brystcancer-resistente protein (BCRP) (IC50-værdi på 2,7 μM [1,2 μg/ml]).

Særlige patientpopulationer

*Nedsat nyrefunktion*

Eltrombopags farmakokinetik er blevet undersøgt efter administration af eltrombopag til voksne patienter med nedsat nyrefunktion. Efter administration af en enkelt dosis på 50 mg var AUC0-∞ for eltrombopag 32-36 % lavere hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, og 60 % lavere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, end hos raske frivillige. Der var en tydelig variation og signifikant overlap i eksponeringen mellem patienter med nedsat nyrefunktion og raske frivillige. Ubundne koncentrationer af eltrombopag (aktiv), der er et stærkt proteinbundet lægemiddel, blev ikke målt. Patienter med nedsat nyrefunktion skal anvende eltrombopag med forsigtighed og overvåges nøje ved f.eks. at måle serum-kreatinin og/eller foretage urinanalyse (se pkt. 4.2). Eltrombopags virkning og sikkerhed er ikke undersøgt hos patienter med både moderat til svært nedsat nyre- og leverfunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Eltrombopags farmakokinetik er blevet undersøgt efter administration af eltrombopag til voksne patienter med nedsat leverfunktion. Efter administration af en enkelt dosis på 50 mg var AUC0-∞ for eltrombopag 41 % højere hos patienter med let nedsat leverfunktion, og 80-93 % højere hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion, end hos raske frivillige. Der var tydelig variation og signifikant overlap i eksponeringen mellem patienter med nedsat leverfunktion og raske frivillige. Ubundne koncentrationer af eltrombopag (aktiv), der er et stærkt proteinbundet lægemiddel, blev ikke målt.

Påvirkningen af nedsat leverfunktion på eltrombopags farmakokinetik efter gentagen administration blev undersøgt ved en farmakokinetisk populationsanalyse med 28 raske voksne og 714 patienter med nedsat leverfunktion (673 patienter med HCV og 41 patienter med kronisk leversygdom af anden ætiologi). Af de 714 patienter havde 642 let nedsat leverfunktion, 67 havde moderat nedsat leverfunktion, og 2 havde svært nedsat leverfunktion. Sammenlignet med raske frivillige havde patienter med let nedsat leverfunktion omkring 111 % (95 % CI: 45 % til 283 %) højere plasma-eltrombopag-AUC (0--værdier, og patienter med moderat nedsat leverfunktion havde omkring 183 % (95 % CI: 90 % til 459 %) højere plasma-eltrombopag-AUC (0--værdier.

Derfor bør eltrombopag ikke gives til ITP-patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh score ≥ 5), medmindre de forventede fordele ved behandlingen opvejer den identificerede risiko for portal venetrombose (se pkt. 4.2 og 4.4). For patienter med HCV er startdosis af eltrombopag 25 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2).

*Race*

Indflydelsen af østasiatisk etnicitet på eltrombopags farmakokinetik blev vurderet vha. en farmakokinetisk populationsanalyse med 111 raske voksne (31 østasiater) og 88 patienter med ITP (18 østasiater). Ud fra estimaterne fra den farmakokinetiske populationsanalyse havde østasiatiske ITP-patienter ca. 49 % højere plasma-eltrombopag-AUC (0--værdier sammenlignet med ikke-østasiatiske patienter, som hovedsagelig var kaukasiske (se pkt. 4.2).

Indflydelsen af øst-/sydøstasiatisk etnicitet på eltrombopags farmakokinetik blev vurderet vha. en farmakokinetisk populationsanalyse med 635 patienter med HCV (145 østasiater og 69 sydøstasiater). Ud fra estimaterne fra den farmakokinetiske populationsanalyse havde øst-/sydøstasiatiske patienter i gennemsnit ca. 55 % højere plasma-eltrombopag-AUC (0--værdier sammenlignet med patienter af andre racer, som overvejende var kaukasiske (se pkt. 4.2).

*Køn*

Indflydelsen af køn på eltrombopags farmakokinetik blev vurderet vha. en farmakokinetisk populationsanalyse blandt 111 raske voksne (14 kvinder) og 88 patienter med ITP (57 kvinder). Ud fra estimaterne fra den farmakokinetiske populationsanalyse havde de kvindelige ITP-patienter ca. 23 % højere plasma-eltrombopag-AUC (0- sammenlignet med mandlige patienter. Der blev ikke justeret for forskelle i vægt.

Indflydelsen af køn på eltrombopags farmakokinetik blev vurderet vha. en farmakokinetisk populationsanalyse blandt 635 patienter med HCV (260 kvinder). Ud fra modellerede estimater havde de kvindelige HCV-patienter ca. 41 % højere plasma-eltrombopag-AUC (0--værdier sammenlignet med mandlige patienter.

*Alder*

Indflydelsen af alder på eltrombopags farmakokinetik blev vurderet vha. en farmakokinetisk populationsanalyse blandt 28 raske personer, 673 patienter med HCV og 41 patienter med kronisk leversygdom af anden ætiologi i alderen fra 19 til 74 år. Der foreligger ingen farmakokinetiske data om anvendelse af eltrombopag til patienter ≥ 75 år. Ud fra modellerede estimater havde ældre (≥ 65 år) patienter ca. 41 % højere plasma-eltrombopag-AUC (0--værdier sammenlignet med yngre patienter (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population (i alderen 1 til 17 år)*

Eltrombopags farmakokinetik er blevet evalueret hos 168 pædiatriske ITP-patienter ved dosering én gang dagligt i to studier, TRA108062/PETIT og TRA115450/PETIT-2. Eltrombopags tilsyneladende plasmaclearance efter oral administration (CL/F) steg i takt med stigende kropsvægt. Der var overensstemmelse mellem estimater af racens og kønnets virkning på eltrombopags plasma-CL/F hos pædiatriske og voksne patienter. Øst-/sydøstasiatiske pædiatriske ITP-patienter havde ca. 43 % højere AUC (0--værdier for eltrombopag i plasma sammenlignet med ikke-østasiatiske patienter. Pædiatriske ITP-patienter af hunkøn havde ca. 25 % højere AUC (0--værdier for eltrombopag i plasma sammenlignet med patienter af hankøn.

Eltrombopags farmakokinetiske parametre hos pædiatriske patienter med ITP er vist i tabel 9.

**Tabel 9. Farmakokinetiske gennemsnitsparametre (95 % CI) for eltrombopag i plasma i *steady-state* hos pædiatriske patienter med ITP (dosisregime: 50 mg én gang dagligt)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Alder** | **Cmax****(µg/ml)** | **AUC** (0-**(µg×t/ml)** |
| 12 til 17 år (n = 62) | 6.80(6,17; 7,50) | 103(91,1; 116) |
| 6 til 11 år (n = 68) | 10.3(9,42; 11,2) | 153(137; 170) |
| 1 til 5 år (n = 38) | 11.6(10,4; 12,9) | 162(139; 187) |

Data præsenteret som geometrisk middelværdi (95 % CI). AUC (0- og Cmax baseret på *post-hoc*-estimater af populationsfarmakokinetik.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser

Eltrombopag stimulerer ikke trombocyt-produktionen hos mus, rotter eller hunde pga. en særlig TPO-R-specificitet. Derfor udgør data fra disse dyr ikke en reel model for bivirkninger relateret til eltrombopags farmakologi hos mennesker, inklusive reproduktions- og karcinogenicitetsstudier.

Behandlingsrelateret katarakt sås hos gnavere og var dosis- og tidsafhængig. Ved ≥ 6 gange den humane kliniske eksponering hos voksne ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 3 gange den humane kliniske eksponering hos voksne HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC, sås katarakt hos mus efter 6 ugers administration og hos rotter efter 28 ugers administration. Ved ≥ 4 gange den humane kliniske eksponering hos ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 2 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter med 100 mg/dag, baseret på AUC, sås katarakt hos mus efter 13 ugers administration og hos rotter efter 39 ugers administration. Ved ikke-tolererede doser hos rotteunger før afvænning, som blev doseret på dag 4-32 (omtrent svarende til et 2-årigt menneske ved doseringsperiodens udløb), blev der observeret okulære opaciteter (histologi ikke udført) ved 9 gange den maksimale humane kliniske eksponering hos pædiatriske ITP-patienter ved 75 mg/dag baseret på AUC. Der blev dog ikke observeret katarakt hos rotteunger, der fik tolererede doser på 5 gange den humane kliniske eksponering hos pædiatriske ITP-patienter baseret på AUC. Der er ikke observeret katarakt hos voksne hunde efter 52 ugers administration ved 2 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag, og ved eksponeringer, der er ækvivalente med den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC.

Renal tubulær toksicitet blev observeret hos mus og rotter i studier på op til 14 dages varighed ved en eksponering, som generelt forbindes med morbiditet og mortalitet. Tubulær toksicitet blev også observeret i et 2-årigt oralt karcinogenicitetsstudie med mus ved doser på 25, 75 og 150 mg/kg/dag. Virkningen var mindre alvorlig ved lavere doser og var kendetegnet ved en række regenerative ændringer. Eksponeringen ved laveste dosis var 1,2 eller 0,8 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 0,6 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC. Der sås ingen renal påvirkning hos rotter efter 28 uger, eller hos hunde efter 52 uger, ved eksponeringer, der var hhv. 4 og 2 gange så store som den humane kliniske eksponering hos voksne ITP-patienter og 3 og 2 gange den humane kliniske eksponering hos pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag, og ved eksponeringer, der er ækvivalente med den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC.

Hepatocyt-degenerering og/eller -nekroser, der ofte er ledsaget af et øget niveau af serum-leverenzymer, blev observeret hos mus, rotter og hunde i doser, der forbindes med morbiditet og mortalitet eller som tåles dårligt. Der blev ikke observeret leverpåvirkning efter kronisk administration hos rotter (28 uger) og hos hunde (52 uger) ved eksponeringer, der var 4 og 2 gange den humane kliniske eksponering hos voksne ITP-patienter og 3 eller 2 gange den humane kliniske eksponering hos pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag, og ved eksponeringer, der er 2 gange eller ækvivalente med den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC.

I korttidsstudier sås et fald i retikulocyttal og regenerativ hyperplasi af de røde blodlegemer (kun hos rotter) ved doser, der blev dårligt tålt af rotter og hunde (> 10 eller 7 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og > 4 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Der var ingen påvirkning af betydning på den røde cellemasse eller retikulocyttallet efter administration i op til 28 uger hos rotter, 52 uger hos hunde og 2 år hos mus eller rotter ved maksimalt tålte doser, som var 2-4 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og ≤ 2 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC.

Endosteal hyperostose blev observeret i et 28 uger langt toksicitetsstudie med rotter med ikke-tålbare doser på 60 mg/kg/dag (6 eller 4 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 3 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Der var ingen knogleændringer hos mus eller rotter efter livslang eksponering (2 år) ved 4 eller 2 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 2 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC.

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Eltrombopag var ikke karcinogent i mus ved doser på op til 75 mg/kg/dag eller hos rotter ved doser på op til 40 mg/kg/dag (op til 4 eller 2 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 2 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Eltrombopag var ikke mutagent eller klastogent i en bakteriel mutationsanalyse eller i to *in vivo*-analyser med rotter (mikronukleus og uplanlagt DNA-syntese, 10 gange eller 8 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 7 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på Cmax). I *in vitro*-analysen med muselymfomer var eltrombopag marginalt positivt (< 3 gange forøget mutationshyppighed). Disse *in vitro*- og *in vivo*-fund tyder på, at eltrombopag ikke udgør nogen genotoksisk risiko for mennesker.

Reproduktionstoksicitet

Eltrombopag påvirkede ikke fertilitet hos hunnerne, tidlig fosterudvikling eller fosterudvikling hos rotter ved doser på op til 20 mg/kg/dag (2 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller unge (12-17 år) ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og ækvivalent med den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Der sås heller ingen virkning på fosterudviklingen hos kaniner ved doser på op til 150 mg/kg/dag, den højeste testede dosis (0,3-0,5 gange den humane kliniske eksponering hos ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Derimod blev behandlingen af rotter med eltrombopag ved en maternel, toksisk dosis på 60 mg/kg/dag (6 gange den humane kliniske eksponering hos ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 3 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC) forbundet med fosterletalitet (øget præ- og post-implantationstab) og reduceret foster- og uterusvægt under graviditet i fertilitetsstudiet med hunner samt en lav forekomst af cervikale ribben og nedsat fostervægt i fosterudviklingsstudiet. Eltrombopag bør kun anvendes under graviditet, hvis de forventede fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret (se pkt. 4.6). Eltrombopag påvirkede ikke fertiliteten hos hanrotter i doser på op til 40 mg/kg/dag, den højeste testede dosis (3 gange den humane kliniske eksponering hos ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 2 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). I det præ- og postnatale udviklingsstudie hos rotter sås ingen uønskede påvirkninger af graviditeten, fødslen eller diegivningen hos F0-hunrotter ved en maternel, ikke-toksiske doser (10 og 20 mg/kg/dag). Endvidere sås ingen påvirkning af vækst, udvikling, neurologisk adfærd eller de reproduktive evner hos afkommet (F1). Eltrombopag blev fundet i plasma hos alle F1-rotteunger i hele den 22 timers prøvetagningsperiode efter administration af lægemidlet til F0-moderen, hvilket tyder på, at rotteynglen vil optage eltrombopag gennem diegivningen.

Fototoksicitet

*In vitro*-studier med eltrombopag tyder på en potentiel fototoksisk risiko, men hos gnavere var der ingen tegn på kutan fototoksicitet (10 eller 7 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 5 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC) eller okulær fototoksicitet (≥ 4 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 3 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Endvidere viste et klinisk farmakologisk studie med 36 individer, at der ikke var evidens for, at fotosensibiliteten øges efter administration af 75 mg eltrombopag. Dette blev målt ved forsinket fototoksisk indeks. Ikke desto mindre kan en potentiel risiko for fotoallergi ikke udelukkes, idet intet specifikt non-klinisk studie kunne udføres.

Juvenile dyrestudier

Ved ikke-tolererede doser i rotteunger før afvænning blev der observeret okulære forandringer. Der sås ingen okulære forandringer ved tolererede doser (se ovenstående afsnit ‘Sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser’). Ved at tage eksponeringsmarginer baseret på AUC i betragtning, kan det konkluderes, at en risiko for eltrombopag-relateret katarakt ikke kan udelukkes hos pædiatriske patienter. Der var ingen fund hos rotteunger, der tydede på en større risiko for toksicitet med eltrombopag-behandling hos pædiatriske *vs.* voksne ITP-patienter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Eltrombopag "Krka" 25 mg filmovertrukne tabletter

*Tabletkerne*

Magnesiumstearat

Mannitol

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Hydroxypropylcellulose

*Tabletovertræk*

Hypromellose

Macrogol

Talcum

Titandioxid (E171)

Eltrombopag "Krka" 50 mg filmovertrukne tabletter

*Tabletkerne*

Magnesiumstearat

Mannitol

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Hydroxypropylcellulose

*Tabletovertræk*

Hypromellose

Macrogol

Talcum

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Indigocarmin (E132)

Eltrombopag "Krka" 75 mg filmovertrukne tabletter

*Tabletkerne*

Magnesiumstearat

Mannitol

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Hydroxypropylcellulose

*Tabletovertræk*

Hypromellose

Macrogol

Talcum

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Indigocarmin (E132)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blistere (OPA/Alu/PVC//Alu) i en æske indeholdende 14, 28, 56 eller 84 filmovertrukne tabletter og multipakninger indeholdende 84 (3 pakninger med 28) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mg: 69309

50 mg: 69310

75 mg: 69311

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-