

## **Vodič za sigurnu primjena lijeka REVOLADE™ (eltrombopag) kod kronične imune trombocitopenične purpure (ITP)**

Važne sigurnosne informacije za zdravstvene radnike u vezi s praćenjem i zbrinjavanjem bolesnika kojima je propisan eltrombopag

HALMED verzija 4, 24.10.2017.

Eltrombopag je indiciran za liječenje bolesnika u dobi od 1 godine i starijih s kroničnom imunom (idiopatskom) trombocitopeničnom purpurom (ITP), koji su refrakterni na druge vidove liječenja (npr. kortikosteroide, imunoglobuline). Ovaj je vodič dio programa upravljanja rizicima za eltrombopag i temelji se na odobrenom Sažetku opisa svojstava lijeka.

# UVOD

## ŠTETNI DOGAĐAJI OD POSEBNOG INTERESA:

- 1. Hepatotoksičnost
- 2. Trombotičke/tromboembolijske komplikacije
- 3. Stvaranje retikulina u koštanoj srži i rizik od fibroze koštane srži
- 4. Hematološke maligne bolesti
- 5. Trombocitopenija nakon liječenja

## OSTALE NAPOMENE

## SAŽETAK

- Osnovni elementi kontroliranja sigurnosti

# Eltrombopag za liječenje bolesnika s kroničnom idiopatskom trombocitopeničnom purpurom (ITP)<sup>1</sup>

Eltrombopag je indiciran za liječenje bolesnika u dobi od jedne godine i starijih s kroničnom imunom (idiopatskom) trombocitopeničnom purpurom (ITP), koji su refrakterni na druge vidove liječenja (npr. kortikosteroide, imunoglobuline). Djelatna tvar, eltrombopag, oralni je agonist trombopoetinskih (TPO) receptora koji održava trombocite na hemostatskoj razini stimuliranjem diferencijacije i proliferacije stanica u megakariocitnoj lozi.<sup>1,2</sup> Cilj liječenja eltrombopagom ne bi smio biti normaliziranje razina trombocita već održavanje razina trombocita iznad razine za rizik od krvarenja (>50 000/ $\mu$ L).<sup>1</sup>

Rezultati su pokazali da se eltrombopag općenito dobro podnosi u bolesnika s kroničnim ITP-om u usporedbi s placebo.<sup>2-6</sup> Ovdje vam skrećemo pozornost na neka važna sigurnosna pitanja koja su bila utvrđena tijekom programa kliničkog razvoja te navodimo smjernice za najbolju praksu u rješavanju tih pitanja ako se pojave.

## 1. HEPATOTOKSIČNOST<sup>1</sup>

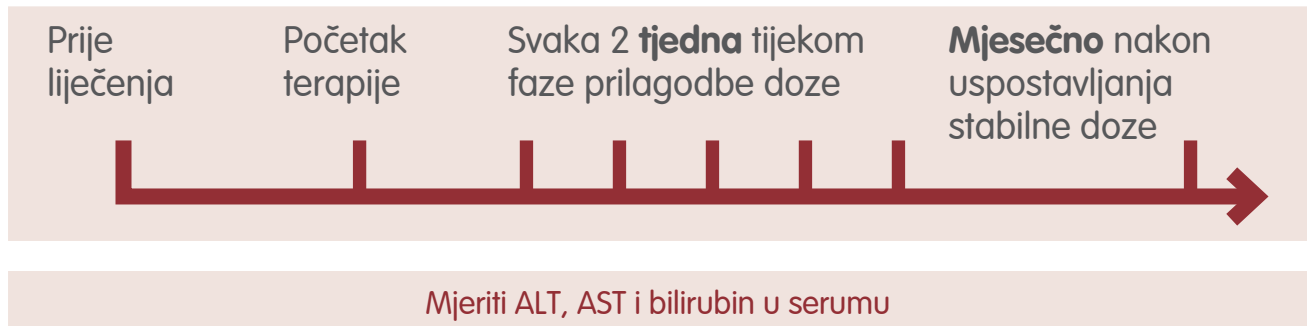
Klinička ispitivanja su pokazala da eltrombopag može uzrokovati promjene u funkciji jetre i žuči na koje ukazuju poremećaji parametara jetrene funkcije. Bolesnike treba informirati o mogućnosti poremećaja jetrene funkcije i teške hepatotoksičnosti (koja može biti opasna po život), te o važnosti laboratorijskog praćenja alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i bilirubina u serumu. Treba im objasniti da su, kada se pojave, ti poremećaji jetre i žuči obično blagi (stupnja 1-2), reverzibilni i bez kliničkih posljedica. Eltrombopag se ne smije primjenjivati u bolesnika s ITP-om koji imaju oštećenje jetre ( $\geq 5$  bodova na ljestvici Child-Pugh) osim ako očekivane koristi premašuju utvrđene rizike od tromboze portalne vene, u kojem slučaju početna doza eltrombopaga mora biti 25 mg. Nakon početka doziranja eltrombopaga u bolesnika s oštećenjem jetre, pričekajte 3 tjedna prije povećavanja doze.

### **Incidencija hepatotoksičnosti uz eltrombopag**

Učestalost povišenja ALT-a, AST-a i bilirubina klasificirala se kao 'česta' uz eltrombopag u cjelokupnom programu kliničkog razvoja, uz pojavu u najmanje 1%, ali manje od 10% bolesnika.<sup>1</sup>

Većina odstupanja u laboratorijskim pretragama jetre i žuči bila je blaga, reverzibilna i bez povezanih simptoma oštećenja jetrene funkcije.

## U bolesnika koji primaju eltrombopag potrebno je redovito praćenje jetrenih proba iz seruma<sup>1</sup>

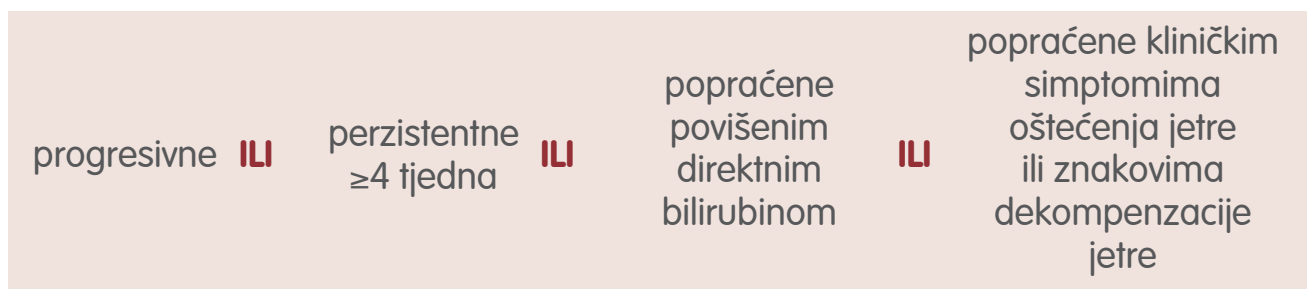


Ako se uoče odstupanja u razinama, ponoviti probe **unutar 3 do 5 dana**.

Ako se potvrde odstupanja, pratiti jetrene probe u serumu dok se odstupanja ne riješe, stabiliziraju ili vrate na početne razine.

### Kada je potrebno prekinuti primjenu eltrombopaga?

Učestalost povišenja ALT-a, AST-a i bilirubina bila je klasificirana kao 'česta' uz eltrombopag. Prekinite primjenu eltrombopaga ako se razine ALT-a povise  $\geq 3$  x iznad gornje granice normale (GGN) u bolesnika s normalnom funkcijom jetre, ili  $\geq 3$  x od početne vrijednosti ili  $> 5$  x iznad GGN, koja god je niža, u bolesnika koji su prije početka terapije imali povišene vrijednosti transaminaza) te su:



### Smije li se eltrombopag primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetre?

U bolesnika s ITP-om i oštećenjem jetre ( $\geq 5$  bodova na ljestvici Child-Pugh), eltrombopag se ne smije primjenjivati osim ako očekivane koristi premašuju utvrđeni rizik od tromboze portalne vene, u kojem slučaju početna doza eltrombopaga mora biti 25 mg jedanput na dan. Nakon početka primjene eltrombopaga u bolesnika s oštećenjem jetre, pričekajte 3 tjedna prije povećavanja doze.

## 2. TROMBOTIČKE/TROMBOEMBOLIJSKE KOMPLIKACIJE

Tromboembolijski događaji (TED) mogu se javiti u bolesnika s ITP-om<sup>1</sup>; za otprilike 5% bolesnika s kroničnim ITP-om prijavljeno je da su doživjeli TED-ove.<sup>7</sup> Stoga postoji mogućnost da dođe do trombotičkih ili tromboembolijskih komplikacija u tih bolesnika kao rezultat prekomjernih povećanja razina trombocita.<sup>1</sup> Zbog toga se eltrombopag mora primjenjivati oprezno u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za tromboemboliju i te bolesnike treba uputiti u moguće rizike povezane s liječenjem eltrombopagom.

Nije uočena povezanost između tromboembolijskih događaja i povišenih razina trombocita.<sup>5</sup> Otkriveno je da je rizik od TED-a povećan u bolesnika s trombocitopenijom (broj trombocita  $<50\ 000/\mu\text{L}$ ) s kroničnom bolesti jetre (KBJ), bez istodobnog ITP-a.<sup>1</sup> Eltrombopag se ne smije koristiti u bolesnika s ITP-om s oštećenjem jetre ( $\geq 5$  bodova na ljestvici Child-Pugh) osim ako očekivane koristi premašuju utvrđeni rizik od tromboze portalne vene.<sup>1</sup> Ako se smatra da je primjena eltrombopaga nužna za bolesnika s ITP-om s oštećenjem jetre, početna doza eltrombopag mora biti 25 mg jedanput na dan.<sup>1</sup> Nakon uvođenja doze eltrombopaga u bolesnika s oštećenjem jetre, pričekajte 3 tjedna prije povećavanja doze.<sup>1</sup>

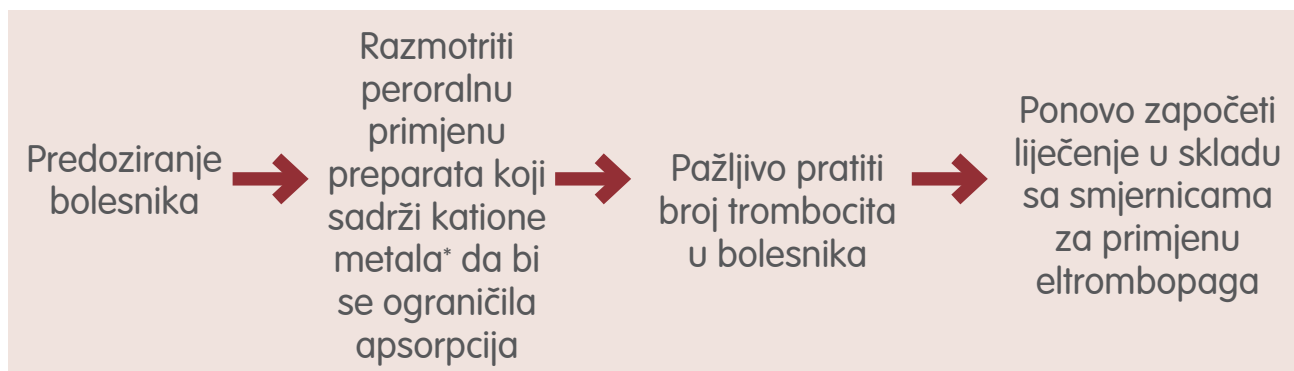
### Koji su čimbenici rizika za tromboemboliju?

Čimbenici rizika za tromboemboliju uključuju, između ostaloga, nasljedne (npr. faktor V Leiden) ili stečene čimbenike rizika (npr. nedostatak AT III, antifosfolipidni sindrom), visoku dob, dugotrajnu imobilizaciju, maligne bolesti, kontraceptive i hormonsko nadomjesno liječenje, operativni zahvat/traumu, pretilost i pušenje.<sup>1</sup> Otkriveno je da je rizik od TED-a povećan u bolesnika s trombocitopenijom (broj trombocita  $<50\ 000/\mu\text{L}$ ) s KBJ-om, bez istodobnog ITP-a, liječenih sa 75 mg eltrombopaga jedanput na dan tijekom 2 tjedna kao pripremom za invazivne zahvate. Nisu utvrđeni specifični čimbenici rizika u onih bolesnika koji su doživjeli TED uz iznimku broja trombocita od  $\geq 200\ 000/\mu\text{L}$ .<sup>1</sup> Liječnici koji razmatraju propisivanje eltrombopaga bolesnicima s tim čimbenicima rizika trebaju odvagati relativne rizike i koristi liječenja.

### Kako se može minimalizirati rizik od trombotičkih/tromboembolijskih komplikacija?

Da bi se minimalizirao rizik od trombotičkih/tromboembolijskih komplikacija, broj trombocita treba pratiti svaki tjedan tijekom liječenja dok se ne postigne stabilna razina.<sup>1</sup> Nakon toga ga treba pratiti svaki mjesec.<sup>1</sup> Doza eltrombopaga mora se smanjiti ako se broj trombocita poveća na iznad  $150\ 000/\mu\text{L}$ , ili prekinuti ako se poveća na iznad  $250\ 000/\mu\text{L}$ .<sup>1</sup> Potrebno je razmotriti odnos rizika i koristi u bolesnika koji su izloženi riziku od TED-ova bilo koje etiologije.<sup>1</sup>

Predoziranje eltrombopagom može prekomjerno povećati broj trombocita i povećati rizik od trombotičkih/tromboembolijskih komplikacija. U slučaju predoziranja, treba slijediti korake navedene u nastavku.<sup>1</sup>



\* Preparati koji sadrže katione metala, kao što su kalcij, magnezij ili aluminij keliraju eltrombopag i sprječavaju apsorpciju.

### 3. STVARANJE RETIKULINA U KOŠTANOJ SRŽI I RIZIK OD FIBROZE KOŠTANE SRŽI

Eltrombopag, kao što je slučaj i s drugim agonistima TPO-receptora, može povećati rizik od razvoja ili progresije retikulinskih niti unutar koštane srži zbog kronične stimulacije megakariocita.<sup>1</sup> Tumačenje utjecaja agonista TPO-receptora na promjene retikulina komplicira činjenica da su bolesnici s ITP-om izloženi povećanom riziku od stvaranja retikulina u koštanoj srži prije liječenja. Retrospektivno ispitivanje uzoraka koštane srži od 40 takvih bolesnika s ITP-om utvrdilo je 67% s retikulinom stupnja 1-2.<sup>8</sup>

U cjelokupnom kliničkom programu za ITP nijedan bolesnik koji je primao eltrombopag nije imao klinički relevantne poremećaje koštane srži ili znakove disfunkcije koštane srži. Liječenje eltrombopagom bilo je prekinuto kod malog broja bolesnika zbog umnožavanja retikulina u koštanoj srži.<sup>1</sup>

Završeno otvoreno ispitivanje sigurnosti faze IV bilo je osmišljeno kako bi se utvrdile početne razine vlakna koštane srži u prethodno liječenih odraslih bolesnika s kroničnim ITP-om, te kako bi se utvrdili dugoročni učinci eltrombopaga na retikulinske i/ili kolagenske niti u koštanoj srži u svih ispitanika koji su uzeli barem jednu dozu eltrombopaga i u kojih je vremenski interval između datuma dijagnoze ITP-a i početne biopsije koštane srži bio najmanje 6 mjeseci. Na temelju rezultata od 159 ispitanika, na početku je 94% ispitanika imalo MF-0, a 6% je imalo MF-1. Kolagen nije zabilježen na početnim biopsijama. Biopsije učinjene tijekom liječenja prikupljene su od 127 ispitanika nakon jedne godine i od 93 ispitanika nakon dvije godine liječenja. Nakon 1 i 2 godine liječenja eltrombopagom retikulina ili nije bilo ili je bio blago povišen (96% nakon 1 godine, 100% nakon 2 godine). U osam ispitanika (5%) zabilježen je ili  $\geq$ MF-2 i/ili prisutnost kolagena tijekom liječenja eltrombopagom. U ispitanika liječenih eltrombopagom nisu zabilježeni klinički nalazi koji se obično povezuju s mijelofibrozmom ili s ostalim klinički značajnim abnormalnostima koštane srži. Nijedan ispitanik s nalazima retikulina ili kolagena nije pokazao kliničke znakove ili simptome koji bi upućivali na disfunkciju koštane srži. Ovi podaci ukazuju na to da liječenje eltrombopagom nije povezano s klinički značajnim povećanjem retikulina ili kolagena u koštanoj srži kod većine bolesnika s kroničnim ITP-om.<sup>9</sup>

Iz završene analize podataka o koštanoj srži bolesnika (n=302) liječenih eltrombopagom u otvorenom ispitivanju EXTEND, dugoročno liječenje eltrombopagom s medijanom trajanja od 2,37 godina nije bilo povezano s povećanjem u nakupljanju retikulina ili kolagenskih niti u koštanoj srži.<sup>5</sup>

**U bolesnika koji primaju eltrombopag potrebno je redovito praćenje krvne slike:<sup>1</sup>**



Ako se opaze nezrele ili displastične stanice, potrebno je pregledati razmaze periferne krvi. Ako su se u bolesnika razvile nove ili pogoršale morfološke abnormalnosti ili citopenija, treba prekinuti liječenje i razmotriti biopsiju koštane srži, uključujući bojanje za otkrivanje fibroze.

## 4. HEMATOLOŠKE MALIGNE BOLESTI

Agonisti TPO-receptora su čimbenici rasta koji uzrokuju ekspanziju progenitorskih trombopoetskih stanica, njihovu diferencijaciju i stvaranje trombocita. TPO receptor prvenstveno je prisutan na površini stanica mijeloidne loze te postoji mogućnost da bi agonisti TPO-receptora mogli stimulirati progresiju postojećih hematopoetskih malignih bolesti poput mijelodisplastičnog sindroma (MDS).<sup>1</sup> Ispitivanja su pokazala da bolesnici s autoimunim poremećajima, uključujući ITP, imaju značajno povećan rizik od razvoja hematoloških malignih bolesti bez obzira na liječenje.<sup>10</sup>

U kliničkim ispitivanjima s agonistom TPO-receptora u bolesnika s MDS-om, bili su opaženi slučajevi prolaznih povećanja broja blasta i prijavljeni slučajevi progresije MDS-a u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML). Bolesnike stoga treba obavijestiti da postoji mogućnost da bi agonisti TPO-receptora mogli stimulirati progresiju postojećih hematoloških malignih bolesti, kao što je MDS.

U svih bolesnika, a osobito u starijih, dijagnoza ITP-a treba se potvrditi isključivanjem drugih kliničkih stanja koja bi se mogla prezentirati trombocitopenijom. Dijagnoza MDS-a također se mora izričito isključiti.

- Liječnici trebaju razmotriti punkciju koštane srži i biopsiju tijekom bolesti i liječenja, osobito u bolesnika starijih od 60 godina i u onih sa sistemskim simptomima ili abnormalnim znakovima kao što su povećanja broja perifernih blasta.<sup>1</sup>

Eltrombopag se ne smije primjenjivati izvan okvira odobrenja, osim ako je to u sklopu kliničkog ispitivanja.

## 5. TROMBOCITOPENIJA NAKON LIJEČENJA<sup>1</sup>

Broj trombocita vraća se na početne vrijednosti unutar 2 tjedna od prekida liječenja eltrombopagom u većine bolesnika, što može povećati rizik od krvarenja. U tri kontrolirana klinička ispitivanja prolazna smanjenja broja trombocita na razine ispod početne bila su opažena nakon prekida liječenja u 8% u eltrombopag skupini i 8% u placebo skupini.

Ovaj rizik od trombocitopenije nakon prekida liječenja povećava se ako se liječenje eltrombopagom prekida u prisutnosti antikoagulansa ili antitrombocitnih lijekova. Preporučuje se da se, ako se liječenje eltrombopagom prekine, liječenje za ITP ponovo započne u skladu s aktualnim smjernicama za liječenje. Dodatno medicinsko zbrinjavanje može uključivati prestanak primjene terapije antikoagulansom i/ili antitrombocitnim lijekom, poništavanje učinka antikoagulansa ili potporu trombocitima.

Bolesnike treba obavijestiti o riziku od krvarenja i pratiti broj trombocita svaki tjedan tijekom 4 tjedna nakon prekida primjene eltrombopaga.

**Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za dodatne sigurnosne informacije.**

## Ostale napomene

### **Ima li preporuka o prilagobama doze za posebne populacije?<sup>1</sup>**

Preporučena početna doza eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om u dobi od 1 do 5 godina je 25 mg jedanput na dan. Preporučena početna doza eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om u dobi od 6 do 17 godina je 50 mg jedanput na dan.

Pokazalo se da je izloženost plazme eltrombopagu 87% viša u farmakokinetičkom ispitivanju bolesnika s ITP-om istočnoazijskog podrijetla (kao što su Japanci, Kinezi, Tajvanci, Koreanci i Tajlandani) u usporedbi s ne-istočnoazijskim bolesnicima (pretežno bijele rase). Stoga se za te bolesnike treba razmotriti niža početna doza od 25 mg jedanput na dan, neovisno o dobi bolesnika. Bolesnici istočnoazijskog podrijetla trebaju se pažljivo pratiti, a doza eltrombopaga povećati za 25 mg do najviše 75 mg ako broj trombocita ostane ispod 50 000/ $\mu$ L nakon najmanje 2 tjedna terapije.

Eltrombopag se ne smije primjenjivati u bolesnika s ITP-om i oštećenjem jetre ( $\geq 5$  bodova na ljestvici Child-Pugh) osim ako očekivane koristi premašuju utvrđeni rizik tromboze portalne vene, u kojem slučaju početna doza eltrombopaga mora biti 25 mg jedanput na dan. Nakon uvođenja doze eltrombopaga u bolesnika s oštećenjem jetre, pričekajte 3 tjedna prije povećavanja doze.

### **Tko nije prkladan za terapiju eltrombopagom?<sup>1</sup>**

Eltrombopag se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od jedne godine. Bolesnici koji su preosjetljivi na eltrombopag ili bilo koju od pomoćnih tvari ne bi smjeli koristiti eltrombopag. Eltrombopag se također ne preporučuje tijekom trudnoće i u žena reproduktivnog potencijala koje ne koriste kontracepciju. Nije poznato izlučuje li se djelatni sastojak ili metaboliti eltrombopaga u majčino mlijeko, iako se ne može isključiti rizik za dijete koje se doji. Mora se odlučiti treba li prekinuti dojenje ili se uzdržati od terapije eltrombopagom, uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i korist terapije eltrombopagom za ženu.

Dijagnozu ITP-a u odraslih i starijih bolesnika treba potvrditi isključujući druga klinička stanja s trombocitopenijom. Liječnici trebaju razmotriti punkciju koštane srži i biopsiju tijekom bolesti i liječenja, osobito u bolesnika starijih od 60 godina te u onih sa sistemskim simptomima i poremećenim znakovima kao što su povećani broj perifernih blasta.

Eltrombopag se ne smije koristiti za liječenje bolesti izvan indicirane bolesničke populacije, uključujući bolesnike s MDS-om. Omjer rizika i koristi primjene eltrombopaga za liječenje trombocitopenije izvan odobrene indikacije nije ustanovljen.



## Je li eltrombopag povezan s bilo kakvim značajnim interakcijama s hranom ili lijekovima?

Eltrombopag treba uzeti najmanje dva sata prije ili četiri sata nakon bilo kojeg pripravka kao što su antacidi, mliječni proizvodi ili nadomjesci minerala koji sadrže polivalentne katione kako bi se izbjeglo značajno smanjenje apsorpcije eltrombopaga uslijed kelacije.<sup>1</sup> Eltrombopag se smije uzeti uz hranu koja sadrži malo (<50 mg) ili po mogućnosti nimalo kalcija, kao što je voće, nemasna govedina ili šunka i neobogaćeno sojino mlijeko.<sup>11</sup> Pokazalo se da namirnice s umjerenim ili visokim razinama kalcija smanjuju izloženost eltrombopagu.<sup>1</sup> Za bolesnike kojima je potreban antacid, može se razmotriti drugi raspored ili antacid koji ne sadrži teške metale, kao što je H<sub>2</sub> blokator ili inhibitor protonske pumpe.<sup>11</sup>

Bolesnike treba obavijestiti o tim mogućim interakcijama s hranom, a moglo bi biti korisno i da pomognete svojim bolesnicima razviti individualizirani plan za primjenu eltrombopaga u određeno vrijeme svakoga dana koje se uklapa u njihov dnevni raspored.

### Napomene o ostalim lijekovima<sup>1</sup>

- **Statini:** u kliničkim ispitivanjima s eltrombopagom bilo je preporučeno smanjiti dozu statina za 50%
- **OATP1B1 i BCRP supstrati (npr. topotekan i metotreksat):** kod istodobne primjene eltrombopaga potreban je oprez
- **Oralni kontraceptivi i hormonska terapija:** potreban je oprez kada se primjenjuje eltrombopag zbog opaženog rizika od tromboembolijskih događaja u kliničkim ispitivanjima
- **Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV):** potreban je oprez, budući da se koncentracija eltrombopaga može smanjiti kada se primjenjuje istodobno s LPV-om/RTV-om
- **Ciklosporin:** kod istodobne primjene s eltrombopagom može smanjiti izloženost eltrombopagu. Prilagođavanje doze eltrombopaga je dopušteno, ali je potrebno pomno praćenje broja trombocita.
- **Drugi lijekovi za liječenje ITP-a:** potrebno je pratiti broj trombocita kada se eltrombopag primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za liječenje ITP-a kao što su kortikosteroidi, danazol ili azatioprin

**Napomena:** Ovo nije iscrpan popis napomena o ostalim lijekovima. Molimo pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za potpunu informaciju o interakcijama lijekova.

### Kada se mora smanjiti doza eltrombopaga ili prekinuti liječenje?<sup>1</sup>

Dozu eltrombopaga treba prilagoditi minimalnoj dozi koja je potrebna da se postigne i održi broj trombocita  $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$  prema potrebi da bi se smanjio rizik od krvarenja. Dozu eltrombopaga treba smanjiti ako se broj trombocita poveća na iznad  $150\ 000/\mu\text{L}$  ili prekinuti primjenu ako se poveća na iznad  $250\ 000/\mu\text{L}$ . Dodatne informacije o prilagodbi doze eltrombopaga mogu se pronaći u 'Osnovnim elementima kontroliranja sigurnosti' na sljedećoj stranici.

Liječenje eltrombopagom treba prekinuti ako se broj trombocita ne poveća na razinu dostatnu da bi se izbjeglo klinički važno krvarenje nakon četiri tjedna terapije eltrombopagom u dozi od 75 mg jedanput na dan.

# ELTROMBOPAG - OSNOVNI ELEMENTI KONTROLIRANJA SIGURNOSTI<sup>1</sup>

**Napomena: pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za dodatne informacije.**

## INDIKACIJA

Eltrombopag je indiciran za liječenje bolesnika u dobi od 1 godine i starijih s kroničnom imunom (idiopatskom) trombocitopeničnom purpurom (ITP), koji su refrakterni na druge vidove liječenja (npr. kortikosteroide, imunoglobuline).

## SIGURNOSNE INFORMACIJE

Hepatotoksičnost	Povišenja ALT-a, AST-a i bilirubina klasificirana kao 'česta' (1-10%). Prekinite primjenu eltrombopaga ako se razine ALT-a povećaju ( $\geq 3$ x gornje granice normale [GGN] u bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom; ili $\geq 3$ x početna vrijednost ili $> 5$ x GGN, koja god je niža, u bolesnika s povišenjima transaminaza prije liječenja) i: progresivna su, perzistentna $\geq 4$ tjedna, popraćena povišenim direktnim bilirubinom ili popraćena kliničkim simptomima oštećenja jetre ili znakovima dekompenzacije jetre.
Trombotičke/ tromboembolijske komplikacije	DVT i plućna embolija klasificirani kao 'manje česti' (0,1-1%). Primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za tromboemboliju. Bolesnici s kroničnom bolesti jetre mogu biti izloženi većem riziku od tromboze portalne vene.
Hematološki problemi	Eltrombopag kao agonist TPO-receptora može povećati rizik od umnožavanja niti unutar koštane srži. Postoji i mogućnost da bi agonisti TPO-receptora mogli stimulirati progresiju postojećih hematopoetskih malignih bolesti kao što je MDS.

## DOZIRANJE

Počnite s:

- 50 mg/d za većinu bolesnika u dobi od 6 godina i starije
- 25 mg/d za bolesnike u dobi od 1 do 5 godina
- 25 mg/d za bolesnike istočnoazijskog podrijetla
- 25 mg/d za bolesnike s oštećenjem jetre ( $\geq 5$  bodova na Child-Pugh ljestvici)\*

\* Eltrombopag se ne smije koristiti u bolesnika s ITP-om i oštećenjem jetre ( $\geq 5$  bodova na ljestvici Child-Pugh) osim ako očekivane koristi premašuju utvrđeni rizik od tromboze portalne vene. Nakon početka doziranja eltrombopaga u bolesnika s oštećenjem jetrom pričekajte 3 tjedna prije povećavanja doze.

## PRILAGODBE DOZE

**Cilj: postići i održati broj trombocita  $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$**

Najniža djelotvorna doza za održavanje broja trombocita treba se primjenjivati u skladu s kliničkim indikacijama.

Broj trombocita	Prilagodba doze ili odgovor
$< 50\ 000/\mu\text{L}$ nakon najmanje 2 tjedna terapije	Povećati dnevnu dozu za 25 mg do najviše 75 mg/dan <sup>^</sup>
$\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ do $\leq 150\ 000/\mu\text{L}$	Primijeniti najnižu dozu eltrombopaga i/ili istodobne terapije za ITP da se održi broj trombocita kojim se izbjegava ili smanjuje krvarenje.
$> 150\ 000/\mu\text{L}$ do $\leq 250\ 000/\mu\text{L}$	Smanjiti dnevnu dozu za 25 mg. Pričekajte 2 tjedna da ocijenite učinke ove i bilo kojih naknadnih prilagodbi doze.*
$> 250\ 000/\mu\text{L}$	Prekinite primjenu eltrombopaga; povećajte učestalost praćenja trombocita na dvaput tjedno.  Nakon što je broj trombocita bude $\leq 100\ 000/\mu\text{L}$ , ponovno započnite terapiju u dnevnoj dozi smanjenoj za 25 mg.

<sup>^</sup> Za bolesnike koji uzimaju 25 mg eltrombopaga svaki drugi dan, povećati dozu na 25 mg jedanput na dan.

\* Za bolesnike koji uzimaju 25 mg eltrombopaga jedanput na dan, potrebno je razmotriti primjenu 12,5 mg jednom dnevno ili dozu od 25 mg svaki drugi dan

## REDOVITO PRAĆENJE

Faza prethodnog liječenja	Početak primjene eltrombopaga	Faza prilagodbe doze	Faza stabilne doze
		KKS (tjedno)	KKS (mjesečno)
Testovi jetrene funkcije*		Testovi jetrene funkcije (svaka 2 tjedna)	Testovi jetrene funkcije (mjesečno)
Razmazi periferne krvi		Razmazi periferne krvi (tjedno)	Brisevi periferne krvi (mjesečno)

\* Jetra: ALT, AST i bilirubin u serumu. KKS = kompletna krvna slika uključujući trombocite i leukocite.

**Moglo bi biti potrebno dodatno praćenje. Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za više informacija.**

## INTERAKCIJE S HRANOM

Eltrombopag se mora uzeti najmanje dva sata prije ili četiri sata nakon antacida koji sadrže polivalentne katione, mliječnih proizvoda (ili drugih prehrambenih proizvoda koji sadrže kalcij) te ostalih proizvoda koji sadrže polivalentne katione, kao što su nadomjesni preparati s mineralima.

**PREDOZIRANJE:** Razmotrite korištenje preparata s kationima metala za ograničavanje apsorpcije.

**PREKID TERAPIJE:** Trombociti se vraćaju na početnu vrijednost unutar 2 tjedna (razmotrite rizik od krvarenja); pratite broj trombocita svaki tjedan tijekom 4 tjedna nakon prekida terapije.

**Informacije za propisivanje lijeka navedene su u Sažetku opisa svojstava lijeka.**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

**Literatura:** 1. REVOLADE Sažetak opisa svojstava lijeka. Zadnja odobrena verzija. 2. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357: 2237-2247. 3. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 641-648. 4. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377: 393-402. Erratum in *Lancet* 2011; 377: 382. 5. Data on File, EXTEND Clinical Study Report, 2016. 6. Saleh MN, Cheng G, Bussel JB, Burgess P, Bakshi K, Brainsky A, et al. Long-term safety and efficacy of eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP): report of up to 5.5 years of treatment in EXTEND. *Blood* 2012; 120: Abstract 2198. 7. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussel J. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol* 2004; 76: 205-213. 8. Muffi G, Bagg A, Hasserjian R, Bain B, Kuter D, Dreiling L, et al. Bone marrow reticulin in patients with immune thrombocytopenic purpura. Presented at the 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 9-12, 2006; Orlando, Florida. *Blood* 2006; 108: Abstract 3982. 9. Data on File, Phase IV Clinical Study Report. 10. Soderberg KC, Jonsson F, Winqvist O, Hagmar L, Feychting M. Autoimmune diseases, asthma and risk of haematological malignancies: a nationwide case-control study in Sweden. *Eur J Cancer* 2006; 42: 3028-3033. 11. Williams DD, Peng B, Bailey CK, Wire MB, Deng Y, Park JW, et al. Effects of food and antacids on the pharmacokinetics of eltrombopag in healthy adult subjects: two single-dose, open-label, randomized-sequence, crossover studies. *Clin Ther* 2009; 31: 764-776.