SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Eltrombopag MSN 25 mg filmom obložene tablete
Eltrombopag MSN 50 mg filmom obložene tablete
Eltrombopag MSN 75 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin što odgovara 25 mg eltrombopaga.
Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin što odgovara 50 mg eltrombopaga.
Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin što odgovara 75 mg eltrombopaga.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

[25 mg]: svijetlo narančaste do narančaste, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera približno 7 mm, s utisnutom oznakom „ME“ na jednoj strani i „13“ na drugoj strani.
[50 mg]: svijetloplave do plave, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera približno 9 mm, s utisnutom oznakom „ME“ na jednoj strani i „14“ na drugoj strani.
[75 mg]: smeđe, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera približno 10 mm, s utisnutom oznakom „ME“ na jednoj strani i „15“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Eltrombopag MSN je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s primarnom imunosnom trombocitopenijom (ITP) koji su refrakterni na druge vidove liječenja (npr. kortikosteroide, imunoglobuline) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Eltrombopag MSN je indiciran za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 godine i starijih s primarnom imunosnom trombocitopenijom (ITP) u trajanju od 6 mjeseci ili duže od dijagnoze i koji su refrakterni na druge vidove liječenja (npr. kortikosteroide, imunoglobuline) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Eltrombopag MSN je indiciran za liječenje trombocitopenije u odraslih bolesnika s kroničnom infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) u kojih je stupanj trombocitopenije glavni čimbenik koji sprječava započinjanje ili ograničava mogućnost održavanja optimalnog liječenja interferonom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje eltrombopagom treba započeti i provoditi pod nadzorom liječnika specijalista s iskustvom u liječenju hematoloških bolesti ili s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C i njegovih komplikacija.

Doziranje

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Režim doziranja eltrombopaga mora biti individualiziran i temeljen na broju trombocita svakog pojedinog bolesnika. Cilj liječenja eltrombopagom ne bi trebao biti normalizacija broja trombocita.

Prašak za oralnu suspenziju može dovesti do veće izloženosti eltrombopagu nego formulacija tablete (vidjeti dio 5.2). Kada bolesnik prelazi s formulacije tablete na formulaciju praška za oralnu suspenziju, potrebno je pratiti broj trombocita svaki tjedan tijekom 2 tjedna.

Imunosna (primarna) trombocitopenija

Mora se koristiti najniža doza eltrombopaga kojom se postiže i održava broj trombocita ≥ 50 000/µl. Prilagodba doze temelji se na odgovoru prema broju trombocita. Eltrombopag se ne smije koristiti za normalizaciju broja trombocita. U kliničkim ispitivanjima broj trombocita obično se povisio unutar 1 do 2 tjedna nakon započinjanja liječenja eltrombopagom te se smanjio unutar 1 do 2 tjedna nakon prestanka uzimanja.

Odrasli i pedijatrijska populacija u dobi od 6 do 17 godina
Preporučena početna doza eltrombopaga je 50 mg jednom dnevno. Za bolesnike istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla, eltrombopag treba započeti u smanjenoj dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija u dobi od 1 do 5 godina
Preporučena početna doza eltrombopaga je 25 mg jednom dnevno.

Praćenje i prilagodba doze
Nakon uvođenja eltrombopaga, doza lijeka mora biti prilagođena kako bi se postigao i održao broj trombocita ≥ 50 000/µl, koliko je potrebno da bi se smanjio rizik od nastupa krvarenja. Ne smije se prekoračiti dnevna doza od 75 mg.

Klinički hematološki i jetreni testovi trebaju biti redovito praćeni tijekom cijelog liječenja eltrombopagom i režim njegova doziranja korigiran prema broju trombocita, kako je navedeno u tablici 1. Tijekom liječenja eltrombopagom, kompletnu krvnu sliku (KKS), uključujući i broj trombocita i razmaz periferne krvi, treba kontrolirati jednom tjedno do postizanja stabilnog broja trombocita (≥ 50 000/µl tijekom barem 4 tjedna). Nakon toga KKS i broj trombocita te razmaz periferne krvi treba kontrolirati jednom mjesečno.

Tablica 1 Prilagodba doze eltrombopaga u bolesnika s ITP-om

Broj trombocita	Prilagodba doze ili odgovor
<50 000/µl nakon barem 2 tjedna liječenja	Povećati dnevnu dozu za 25 mg do maksimalno 75 mg/dan*.
≥50 000/µl do ≤150 000/µl	Primijeniti najnižu dozu eltrombopaga i/ili popratnog ITP liječenja za održavanje broja trombocita na razini kojom se može izbjeći ili smanjiti krvarenje.
>150 000/µl do ≤250 000/µl	Smanjiti dnevnu dozu za 25 mg. Pričekati 2 tjedna za procjenu učinka ove ili sljedećih prilagodbi doze♦.
>250 000/µl	Prekinuti primjenu eltrombopaga, povećati učestalost laboratorijskog praćenja trombocita na dva puta tjedno. Kada broj trombocita bude opet ≤ 100 000/µl, ponovo započnite liječenje eltrombopagom u dnevnoj dozi smanjenoj za 25 mg.

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

Eltrombopag se može primijeniti uz druge lijekove za liječenje ITP-a. Shodno tome treba prilagoditi dozu ostalih lijekova za liječenje ITP-a kako bi se izbjegao prekomjerni porast broja trombocita

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

tijekom terapije eltrombopagom.

Da biste kod bolesnika vidjeli odgovor trombocita na bilo koje prilagodbe doze, potrebno je pričekati barem 2 tjedna prije nego se odlučite na novu prilagodbu doze lijeka.

Uobičajeni način prilagođavanja doze eltrombopaga, bilo da se radi o sniženju ili povišenju doze, trebao bi biti za 25 mg dnevno.

Prekid liječenja
Liječenje eltrombopagom treba prekinuti ako broj trombocita ne poraste do razine potrebne za sprečavanje klinički značajnog krvarenja nakon 4 tjedna primjene lijeka u dozi od 75 mg jednom dnevno.

Bolesnici bi trebali periodički biti klinički evaluirani i nadležni liječnik bi trebao, ovisno o nalazima, donijeti odluku o nastavku liječenja za svakog bolesnika ponaosob. U nesplenektomiranih bolesnika to treba uključivati evaluaciju povezanu sa splenektomijom. Moguća je pojava trombocitopenije nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Trombocitopenija povezana s kroničnim hepatitisom C (HCV)

Pri primjeni eltrombopaga u kombinaciji s antiviroticima, za detalje o važnim sigurnosnim informacijama ili kontraindikacijama potrebno je vidjeti cjelovite sažetke opisa svojstava pojedinih lijekova koji se istodobno primjenjuju.

U kliničkim ispitivanjima broj trombocita se obično počeo povisivati unutar 1 tjedna nakon započinjanja liječenja eltrombopagom. Cilj liječenja eltrombopagom treba biti postizanje najniže razine broja trombocita za započinjanje antivirusnog liječenja, u skladu s preporukama kliničke prakse. Tijekom antivirusnog liječenja, cilj liječenja treba biti održavanje broja trombocita na razini koja sprječava rizik od komplikacija krvarenja, koja je normalno oko 50 000-75 000/µl. Broj trombocita > 75 000/µl treba izbjegavati. Treba primjenjivati najnižu dozu eltrombopaga koja je dovoljna za postizanje ciljeva. Prilagodbe doze su bazirane na odgovoru prema broju trombocita.

Početni režim doziranja
Liječenje eltrombopagom treba započeti dozom od 25 mg jednom dnevno. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s HCV-om istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla ili bolesnika s blagim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

Praćenje i prilagodba doze
Dozu eltrombopaga treba povećavati ako je potrebno, za 25 mg svaka 2 tjedna kako bi se postigla ciljna vrijednost broja trombocita potrebna za započinjanje antivirusnog liječenja. Prije početka antivirusnog liječenja potrebno je pratiti broj trombocita svaki tjedan. Nakon započinjanja antivirusnog liječenja broj trombocita može pasti tako da treba izbjegavati neposredno prilagođavanje doze eltrombopaga (vidjeti tablicu 2).

Tijekom antivirusnog liječenja treba po potrebi prilagođavati dozu eltrombopaga kako bi izbjegli smanjivanje doze peginterferona zbog smanjenja broja trombocita koje bi moglo bolesnicima predstavljati rizik za krvarenje (vidjeti tablicu 2). Broj trombocita tijekom antivirusnog liječenja potrebno je pratiti svakoga tjedna, sve do postizanja stabilnog broja trombocita, obično oko 50 000-75 000/µl. Nakon toga, KKS uključujući broj trombocita, te razmaz periferne krvi treba kontrolirati jednom mjesečno. Ako broj trombocita prijeđe zadanu vrijednost treba se razmotriti smanjivanje dnevne doze za 25 mg. Preporučeno je pričekati 2 tjedna kako bi vidjeli učinke ove i svih narednih prilagodbi doza.

Ne smije se prekoračiti doza od 100 mg eltrombopaga jednom dnevno.

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Tablica 2 Prilagodba doze eltrombopaga u bolesnika s HCV-om tijekom antivirusnog liječenja

Broj trombocita	Prilagodba doze ili odgovor
<50 000/µl nakon barem 2 tjedna liječenja	Povećati dnevnu dozu za 25 mg do maksimalno 100 mg/dan.
≥50 000/µl do ≤100 000/µl	Primijeniti najnižu dozu eltrombopaga koja je potrebna da bi se izbjeglo smanjivanje doze peginterferona.
>100 000/µl do ≤150 000/µl	Smanjiti dnevnu dozu za 25 mg. Pričekati 2 tjedna za procjenu učinka ove ili sljedećih prilagodbi doza♦.
>150 000/µl	Prekinuti primjenu eltrombopaga, povećati učestalost praćenja trombocita na dva puta tjedno. Kada broj trombocita bude opet ≤ 100 000/µl, ponovo započnite liječenje eltrombopagom u dnevnoj dozi smanjenoj za 25 mg*.

* U bolesnika koji uzimaju 25 mg eltrombopaga jednom dnevno, treba razmotriti ponovno uvođenje liječenja dozom od 25 mg svakog drugog dana.

♦ Nakon započinjanja antivirusnog liječenja broj trombocita može pasti tako da treba izbjegavati neposredno smanjivanje doze eltrombopaga.

Prekid liječenja
Liječenje eltrombopagom treba prekinuti ako se nakon 2 tjedna primjene lijeka u dozi od 100 mg ne postigne broj trombocita potreban za započinjanje antivirusnog liječenja.

Liječenje eltrombopagom treba prekinuti nakon prekidanja antivirusnog liječenja, osim ako drugačije nije opravdano. Prekid liječenja nužan je i kod odgovora s pretjeranim porastom broja trombocita ili kod značajnih abnormalnosti testova jetrene funkcije.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega
Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s bubrežnim oštećenjem. Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom moraju uzimati eltrombopag s oprezom i biti detaljno praćeni, npr. kontrolom serumskog kreatinina i/ili analizom urina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre
Eltrombopag ne smiju uzimati bolesnici s ITP-om s oštećenjem jetre (≥ 5 bodova po Child-Pugh ljestvici) osim ako očekivana dobrobit ne nadmašuje već poznati rizik za trombozu portalne vene (vidjeti dio 4.4).

Ako se primjena eltrombopaga smatra neophodnom za bolesnike s ITP-om s oštećenjem jetre, početna doza mora biti 25 mg jednom dnevno. Nakon uvođenja svake nove doze u bolesnika s oštećenjem jetre, bolesnika je potrebno pratiti u razdoblju od 3 tjedna prije povećavanja doze.

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s trombocitopenijom i kroničnim HCV-om i blagim oštećenjem jetre (≤ 6 bodova po Child-Pugh ljestvici). Bolesnici s kroničnim HCV-om s oštećenjem jetre trebaju započeti liječenje eltrombopagom u dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2). Nakon započinjanja liječenja eltrombopagom u bolesnika s oštećenjem jetre, bolesnika je potrebno pratiti u razdoblju od 2 tjedna prije povećavanja doze.

U trombocitopeničnih bolesnika s uznapredovalom kroničnom bolešću jetre koji su na liječenju eltrombopagom, bilo tijekom priprema za invazivne zahvate ili u bolesnika s HCV-om na antivirusnom liječenju, postoji povišen rizik od štetnih događaja, uključujući dekompenzaciju jetre i tromboembolijske događaje (TED) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Starije osobe
Podaci o primjeni eltrombopaga u bolesnika s ITP-om u dobi od 65 godina i starijih su ograničeni i nema kliničkog iskustva s primjenom eltrombopaga u bolesnika s ITP-om starijih od 85 godina. U

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

kliničkim ispitivanjima eltrombopaga, sveukupno nisu zamijećene klinički značajne razlike u sigurnosti njegove primjene između bolesnika od 65 ili više godina i mlađih bolesnika. Druga objavljena klinička iskustva nisu identificirala razlike u odgovoru između starijih i mlađih bolesnika, ali povećana osjetljivost nekih starijih bolesnika ne može se u potpunosti isključiti (vidjeti dio 5.2).

Podaci o uporabi eltrombopaga u bolesnika s HCV-om starijih od 75 godina su ograničeni. Potreban je oprez pri primjeni lijeka kod tih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici iz istočne/jugoistočne Azije
U odraslih i pedijatrijskih bolesnika istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla, uključujući i onih s oštećenjem jetre, liječenje eltrombopagom treba započeti u dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2).

Broj trombocita u bolesnika i dalje treba redovito pratiti i slijediti uobičajene preporuke o daljnjim prilagođavanjima doze.

Pedijatrijska populacija
Eltrombopag MSN se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od godinu dana s ITP-om zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. Sigurnost i djelotvornost eltrombopaga u djece i adolescenata (< 18 godina) s trombocitopenijom povezanom s kroničnim HCV-om nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.
Tablete treba uzeti barem dva sata prije ili četiri sata nakon bilo kojeg pripravka kao što su antacidi, mliječni proizvodi (ili druge vrste hrane koje sadrže kalcij), nadomjesni preparati minerala koji sadrže polivalentne katione (npr. željezo, kalcij, magnezij, aluminij, selen i cink) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U trombocitopeničnih bolesnika s HCV-om s uznapredovalom kroničnom bolešću jetre definiranom niskim razinama albumina ≤ 35 g/l ili indeksom modela završne faze bolesti jetre (MELD) ≥ 10, pri liječenju eltrombopagom u kombinaciji s terapijom temeljenoj na interferonima postoji povećan rizik od razvoja nuspojava, uključujući i dekompenzaciju jetre s mogućim smrtnim ishodom i tromboembolijske događaje. U nastavku, koristi od liječenja prema udjelu postignutog održanog virološkog odgovora (SVR) u tih bolesnika su bile skromne u usporedbi s placebom (pogotovo za one čija je početna vrijednost albumina ≤ 35 g/l) kada je uspoređeno s cijelom skupinom (vidjeti dio 5.1). Liječenje eltrombopagom u tih bolesnika trebaju započinjati samo liječnici koji imaju iskustva u liječenju uznapredovalog HCV-a i to samo onda kada rizik od trombocitopenije ili ustezanja od antivirusnog liječenja zahtijeva intervenciju. Ako se liječenje smatra klinički opravdanom, nužno je pomno praćenje tih bolesnika.

Kombinacija s antivirusnim lijekovima direktnog djelovanja

Sigurnost i djelotvornost primjene eltrombopaga nisu utvrđene za primjenu lijeka u kombinaciji s izravno djelujućim antivirusnim lijekovima koji su odobreni za liječenje kronične infekcije hepatitisom C.

Rizik od hepatotoksičnosti

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Primjena eltrombopaga može poremetiti normalnu funkciju jetre i uzrokovati tešku hepatotoksičnost, koja može biti opasna po život (vidjeti dio 4.8).

Serumska alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST) i bilirubin trebaju biti izmjereni prije započinjanja liječenja eltrombopagom, svaka 2 tjedna tijekom prilagođavanja doze i jednom mjesečno nakon postizanja stabilne doze lijeka. Eltrombopag inhibira UGT1A1 i OATP1B1 što može dovesti do indirektne hiperbilirubinemije. Ako je bilirubin povišen, potrebno je provesti određivanje frakcija bilirubina. Ukoliko su nalazi jetrenih enzima abnormalni, testiranje se treba ponoviti unutar 3-5 dana. Ako se abnormalne vrijednosti jetrenih enzima potvrde ponovnim testiranjem, jetrene enzime treba pratiti do nestanka tih abnormalnih vrijednosti, stabilizacije ili vraćanja na početne vrijednosti. Eltrombopag treba prekinuti ako razina ALT poraste (≥3 puta iznad gornje granice normale [x GGN] u bolesnika s normalnom funkcijom jetre, ili ≥ 3 x od početne vrijednosti ili > 5 x GGN, koja god je niža, u bolesnika koji su prije započinjanja terapije imali povišene vrijednosti transaminaza) i ako je porast:

- progresivan, ili
- perzistentan – traje duže od 4 tjedna, ili
- praćen porastom direktnog bilirubina, ili
- praćen kliničkim simptomima oštećenja jetre ili znakovima dekompenzacije jetre.

Potreban je oprez kod primjene eltrombopaga u bolesnika s bolešću jetre. U bolesnika s ITP-om i teškom aplastičnom anemijom potrebno je koristiti niže početne doze eltrombopaga. Potrebno je pomno pratiti bolesnike s oštećenjem jetre kod kojih se primjenjuje eltrombopag (vidjeti dio 4.2).

Dekompenzacija jetre (primjena s interferonom)

Dekompenzacija jetre u bolesnika s kroničnim hepatitisom C: potrebno je pratiti bolesnike s niskim početnim razinama albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeksom ≥ 10.

Kronični bolesnici s HCV-om i cirozom jetre tijekom primanja terapije interferonom alfa mogu imati rizik od razvoja jetrene dekompenzacije. U dva kontrolirana klinička ispitivanja trombocitopeničnih bolesnika s HCV-om, dekompenzacija jetre (ascites, hepatička encefalopatija, krvarenje iz varikoziteta, spontani bakterijski peritonitis) pojavila se češće u skupini koja je primala eltrombopag (11%) nego u skupini koja je primala placebo (6%). U bolesnika s niskim početnim vrijednostima albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeksom ≥ 10, zamijećen je 3 puta veći rizik od jetrene dekompenzacije i povećanje rizika od letalnih štetnih događaja u usporedbi s bolesnicima s manje uznapredovalom jetrenom bolešću. Dodatno, koristi od liječenja prema udjelu postignutog SVR-a u tih bolesnika su bile skromne u usporedbi s placebom (pogotovo za one čija je početna vrijednost albumina ≤ 35 g/l) kada je uspoređeno s cijelom skupinom. U tih bolesnika eltrombopag treba primjenjivati samo nakon pomnog razmatranja očekivane koristi u odnosu na rizik primjene. Bolesnike s takvim parametrima treba pozorno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma dekompenzacije jetre. Kriterije za prestanak terapije treba pogledati u sažetku opisa svojstava lijeka za određeni interferon. Eltrombopag treba prestati davati ako se prekine liječenje antivirusnim lijekovima zbog dekompenzacije jetre.

Trombotičke/tromboembolijske komplikacije

U kontroliranim ispitivanjima bolesnika s trombocitopenijom i HCV-om koji su primali terapiju temeljenu na interferonu (n=1439), 38 od 955 bolesnika (4%) koji su primali eltrombopag, te 6 od 484 bolesnika (1%) u grupi s placebom imalo je TED. Zabilježene trombotičke/tromboembolijske komplikacije uključivale su i venske i arterijske događaje. Većina TED-a nije bila ozbiljna i riješena je do kraja ispitivanja. Tromboza portalne vene bila je najčešći TED u obje terapijske skupine (2% u bolesnika koji su primali eltrombopag u odnosu na < 1% za placebo). Nije uočena specifična vremenska povezanost početka liječenja i pojave TED. Bolesnici koji su imali niske razine albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeks ≥ 10 imali su 2 puta veći rizik za TED nego oni s višim razinama albumina; stariji od 60 godina imali su dvostruko veći rizik za TED u usporedbi s mlađim bolesnicima. Eltrombopag se može dati tim bolesnicima tek nakon pažljive procjene odnosa očekivane koristi naspram rizika. Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma TED.

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Nađen je povećani rizik za TED kod bolesnika s kroničnom bolešću jetre liječenih dozom od 75 mg eltrombopaga jednom na dan tijekom 2 tjedna priprema za invazivne zahvate. TED je doživjelo šest od 143 (4%) odraslih bolesnika s kroničnom bolešću jetre koji su primali eltrombopag (svi u sustavu vene porte), te dva od 145 (1%) bolesnika u grupi s placebom (jedan u sustavu vene porte i jedan infarkt miokarda). Pet od 6 bolesnika liječenih eltrombopagom je imalo trombotičke komplikacije pri broju trombocita > 200 000/µl i unutar 30 dana od posljednje doze eltrombopaga. Eltrombopag nije indiciran za liječenje trombocitopenije u bolesnika s kroničnom bolešću jetre kao priprema za invazivne postupke.

U kliničkim ispitivanjima eltrombopaga u bolesnika s ITP-om, tromboembolijski događaji (TED) su primijećeni i pri niskom i normalnom broju trombocita. Oprez je potreban ako se eltrombopag primjenjuje bolesnicima s već poznatim visokim rizikom za nastanak TED uključujući nasljedne (npr. faktor V Leiden) ili stečene čimbenike rizika (npr. nedostatak AT III, antifosfolipidni sindrom), visoku dob, dugotrajnu imobilizaciju, zloćudne bolesti, primjenu oralnih kontraceptiva ili hormonskog nadomjesnog liječenja, operativni zahvat, traumu, pretilost i pušenje. Broj trombocita treba pažljivo pratiti i razmisliti o smanjenju doze ili prekidu liječenja eltrombopagom ako broj trombocita prijeđe ciljne vrijednosti (vidjeti dio 4.2). Treba razmotriti omjer rizika i koristi kod bolesnika koji imaju povećani rizik za TED-ove bilo koje etiologije.

U kliničkim ispitivanjima refraktorne teške aplastične anemije nije bilo prepoznatih TED-ova, međutim, rizik od tih događaja ne može se isključiti u ovoj populaciji bolesnika zbog ograničenog broja izloženih bolesnika. S obzirom da je najveća odobrena doza indicirana za bolesnike s teškom aplastičnom anemijom (150 mg/dan) i zbog prirode te reakcije, TED-ovi se mogu očekivati u ovoj populaciji bolesnika.

Eltrombopag ne treba primjenjivati kod bolesnika s ITP-om i oštećenjem jetre (≥ 5 bodova po Child-Pugh ljestvici), osim ako očekivana dobrobit ne nadmašuje već poznati rizik za nastanak tromboze portalne vene. Kada se liječenje smatra prikladnim, potreban je oprez kod primjene eltrombopaga kod bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Krvarenje nakon prestanka primjene eltrombopaga

Nakon prekida liječenja eltrombopagom u bolesnika s ITP-om najvjerojatnije će se ponovo javiti trombocitopenija. Nakon prekida, u većine bolesnika broj trombocita se vraća na početnu razinu unutar 2 tjedna, što povećava rizik od krvarenja, a u nekim slučajevima može dovesti i do manifestnog krvarenja. Ovaj se rizik još više povećava ukoliko bolesnik istodobno prima antikoagulanse ili antitrombocitne lijekove. Preporučuje se da se po prestanku liječenja eltrombopagom nastavi liječenje ITP-a prema važećim smjernicama za liječenje ove bolesti. Dodatne medicinske mjere mogu uključivati prestanak primjene antikoagulantnih i/ili antitrombocitnih lijekova, poništavanje učinka antikoagulansa ili potporu trombocitima. Broj trombocita je neophodno pratiti jednom tjedno tijekom 4 tjedna nakon prestanka uzimanja eltrombopaga.

U kliničkim ispitivanjima HCV-a, nakon prestanka uzimanja peginterferona, ribavirina i eltrombopaga ustanovljena je povećana incidencija krvarenja iz probavnog sustava, uključujući ozbiljne i slučajeve opasne po život. Nakon prestanka liječenja bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova ili simptoma krvarenja u probavnom sustavu.

Retikulinska formacija koštane srži i rizik od fibroze koštane srži

Eltrombopag može povisiti rizik od razvoja ili progresivnog umnažanja retikulinskih niti u koštanoj srži. Značenje ovog nalaza, kao i u slučaju ostalih agonista trombopoetinskih receptora (TPO-R), nije još utvrđeno.

Prije uvođenja eltrombopaga, potreban je detaljan pregled razmaza periferne krvi radi utvrđivanja početnog stupnja morfoloških abnormalnosti stanica. Nakon postizanja stabilne doze eltrombopaga, jednom mjesečno treba provoditi analizu kompletne krvne slike i diferencijalne slike leukocita. Ako se

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

primijete nezrele ili displastične stanice, potrebno je prekontrolirati periferni razmaz krvi radi eventualne pojave novih ili pogoršanja postojećih morfoloških abnormalnosti (npr. pojava eritrocita s jezgrom ili u obliku suze, nezrelih leukocita) ili citopenije. Ukoliko bolesnik razvije pogoršanje ili nove morfološke abnormalnosti ili citopeniju, liječenje eltrombopagom treba prekinuti i razmotriti biopsiju koštane srži, uključujući bojanje kojim se otkriva fibroza.

Progresija postojećeg mijelodisplastičkog sindroma (MDS)

Postoji teorijska zabrinutost da bi agonisti trombopoetinskih receptora (TPO-R) mogli stimulirati progresiju postojećih hematoloških zloćudnih bolesti poput MDS-a. Agonisti TPO-R su faktori rasta koji uzrokuju ekspanziju progenitorskih trombopoetskih stanica, njihovu diferencijaciju i stvaranje trombocita. TPO-R su prvenstveno prisutni na površini stanica mijeloidne loze.

U kliničkim ispitivanjima s TPO-R agonistima u bolesnika s MDS-om pronađeni su slučajevi s prolaznim povećanjem broja blasta te postoje izvještaji o slučajevima progresije MDS-a u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML).

Dijagnoza ITP-a ili teške aplastične anemije u odraslih i starijih bolesnika treba biti potvrđena isključivanjem drugih kliničkih stanja koja se prezentiraju trombocitopenijom, a posebno se mora isključiti dijagnozu MDS-a. Kod bolesnika starijih od 60 godina, sa sustavnim simptomima ili abnormalnim znakovima kao što su povećanje broja perifernih blasta, tijekom bolesti i liječenja trebalo bi razmotriti punkciju koštane srži i biopsiju.

Učinkovitost i sigurnost Eltrombopag MSN-a nisu utvrđene za liječenje trombocitopenije koja je posljedica MDS-a. Eltrombopag MSN se ne smije koristiti izvan kliničkih ispitivanja za liječenje trombocitopenije koja je posljedica MDS-a.

Citogenetske abnormalnosti i progresija u MDS/AML u bolesnika s teškom aplastičnom anemijom

U bolesnika s teškom aplastičnom anemijom mogu se pojaviti citogenetske abnormalnosti. Nije poznato povećava li eltrombopag rizik od citogenetskih abnormalnosti u bolesnika s teškom aplastičnom anemijom. U kliničkom ispitivanju faze II refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom s početnom dozom od 50 mg/dan (koja je povećavana svaka 2 tjedna do najviše 150 mg/dan) (ELT112523), incidencija novih citogenetskih abnormalnosti bila je uočena u 17,1% odraslih bolesnika [7/41 (pri čemu je 4 od njih imalo promjene u kromosomu 7)]. Medijan vremena provedenog u ispitivanju do citogenetske abnormalnosti bio je 2,9 mjeseci.

U kliničkom ispitivanju faze II refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom pri dozi od 150 mg/dan (s etničkim ili s dobi povezanim modifikacijama doze po potrebi) (ELT116826), incidencija novih citogenetskih abnormalnosti bila je uočena u 22,6% odraslih bolesnika [7/31 (gdje su 3 od njih imala promjene na kromosomu 7)]. Svih 7 bolesnika imalo je normalnu citogenetiku na početku. Šest bolesnika imalo je citogenetsku abnormalnost u 3. mjesecu terapije eltrombopagom i jedan bolesnik je imao citogenetsku abnormalnost u 6. mjesecu.

U kliničkim ispitivanjima s eltrombopagom kod teške aplastične anemije, u 4% bolesnika (5/133) dijagnosticiran je MDS. Medijan vremena do dijagnoze bio je 3 mjeseca od početka liječenja eltrombopagom.

Za bolesnike s teškom aplastičnom anemijom koji su refrakterni na prethodnu imunosupresivnu terapiju ili jako pretretirani istom, preporučuje se pregled koštane srži s aspiracijama za citogenetiku prije započinjanja primjene eltrombopaga, nakon 3 mjeseca liječenja te nakon 6 mjeseci. Ako se uoče nove citogenetske abnormalnosti, mora se ocijeniti je li nastavak liječenja eltrombopagom primjeren.

Promjene na očima

Pojava katarakte zamijećena je u toksikološkim studijama eltrombopaga na glodavcima (vidjeti dio 5.3). U kontroliranim ispitivanjima bolesnika s trombocitopenijom i HCV-om koji su primali

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

terapiju interferonom (n=1439) progresija već postojeće (ishodišno prisutne) katarakte ili pojava katarakte zabilježena je u 8% bolesnika u skupini koja je primala eltrombopag, te 5% u skupini koja je primala placebo. Retinalna krvarenja, većinom 1. i 2. stupnja zabilježena su u bolesnika s HCV-om koji su primali interferon, ribavirin i eltrombopag (2% u skupini koja je primala eltrombopag i 2% u placebo skupini). Krvarenja su se javljala na površini mrežnice (preretinalno), ispod mrežnice (subretinalno) ili unutar samog tkiva mrežnice. Preporučuje se rutinsko oftalmološko praćenje bolesnika.

Produljenje QT/QTc intervala

Ispitivanje QTc intervala na zdravim dobrovoljcima koji su primali 150 mg eltrombopaga dnevno nisu pokazala klinički značajan učinak na repolarizaciju srca. Produljenje QTc intervala je zabilježeno u kliničkim ispitivanjima bolesnika s ITP-om i trombocitopeničnih bolesnika s HCV-om. Nije poznata klinička značajnost ovih produljenja QTc intervala.

Izostanak odgovora na eltrombopag

Izostanak odgovora na liječenje eltrombopagom ili neuspjeh održavanja broja trombocita u preporučenim dozama nalaže potrebu traženja uzroka navedenog, uključujući i pojavu eventualnog umnažanja retikulinskih niti u koštanoj srži.

Pedijatrijska populacija

Prethodno navedena upozorenja i mjere opreza za ITP odnose se i na pedijatrijsku populaciju.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Eltrombopag je jako obojen i stoga ima potencijal za interferenciju s nekim laboratorijskim testovima. U bolesnika koji uzimaju eltrombopag zabilježeni su diskoloracija seruma i interferencija s testovima za ukupni bilirubin i kreatinin. Ako su rezultati laboratorijskih testova nekonzistentni s kliničkim opažanjima, ponovno provođenje testova primjenom druge metode može pomoći u određivanju valjanosti rezultata.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količinenatrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci eltrombopaga na druge lijekove

Inhibitori HMG CoA reduktaze

Primjena 75 mg eltrombopaga jednom dnevno kroz 5 dana, uz jednokratnu dozu od 10 mg OATP1B1 i BCRP supstrata rosuvastatina u 39 zdravih odraslih ispitanika, povisila je plazmatski C_{max} rosuvastatina za 103% (90%-ni interval pouzdanosti [CI]: 82%, 126%) i $AUC_{0-\infty}$ za 55% (90% CI: 42%, 69%). Interakcije se također očekuju s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze uključujući atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin i simvastatin. Ako se statini primjenjuju istodobno s eltrombopagom, treba razmotriti smanjenje doze statina uz praćenje eventualne pojave nuspojava statina (vidjeti dio 5.2).

Supstrati OATP1B1 i BCRP

Istodobna primjena eltrombopaga i OATP1B1 (npr. metotreksata) i BCRP supstrata (npr. topotekana i metotreksata) mora se provoditi s oprezom (vidjeti dio 5.2).

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Supstrati citokroma P450

U ispitivanjima na humanim jetrenim mikrosomima eltrombopag (do 100 μM) nije pokazao *in vitro* inhibiciju CYP450 enzima 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 i 4A9/11, ali je bio inhibitor CYP2C8 i CYP2C9, mjereno paklitakselom i diklofenakom kao supstratima. Primjena eltrombopaga u dozi od 75 mg jednom dnevno tijekom 7 dana u 24 zdrava muškarca nije inhibirala niti inducirala metabolizam supstrata za 1A2 (kofein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) ili 3A4 (midazolam) u ljudi. Ne očekuju se klinički značajne interakcije prilikom istodobne primjene eltrombopaga i CYP450 supstrata (vidjeti dio 5.2).

Inhibitori HCV proteaze

Nije potrebna prilagodba doze kad se eltrombopag primjenjuje istodobno s telaprevirom ili boceprevirom. Istodobna primjena jedne doze eltrombopaga od 200 mg s telaprevirom u dozi od 750 mg svakih 8 sati nije promijenila izloženost telapreviru u plazmi.

Istodobna primjena jedne doze eltrombopaga od 200 mg s boceprevirom u dozi od 800 mg svakih 8 sati nije promijenila $AUC_{(0-\tau)}$ boceprevira u plazmi, ali mu je povećala C_{max} za 20% i smanjila C_{min} za 32%. Klinički značaj smanjenja C_{min} nije utvrđen, a preporučuje se pojačano kliničko i laboratorijsko praćenje supresije HCV-a.

Učinak drugih lijekova na eltrombopag

Ciklosporin

Smanjenje izloženosti eltrombopagu uočeno je kod istodobne primjene s ciklosporinom (BCRP inhibitor) u dozi od 200 mg i 600 mg. Istodobna primjena 200 mg ciklosporina smanjila je C_{max} eltrombopaga za 25% i $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 18%. Istodobna primjena 600 mg ciklosporina smanjila je C_{max} eltrombopaga za 39% i $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 24%. Prilagođavanje doze eltrombopaga dopušteno je tijekom liječenja temeljem broja trombocita svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.2). Potrebno je praćenje broja trombocita najmanje jednom tjedno tijekom 2 do 3 tjedna kada se eltrombopag istodobno primjenjuje s ciklosporinom. Možda će biti potrebno povećanje doze eltrombopaga temeljem broja trombocita.

Polivalentni kationi (kelacija)

Eltrombopag stvara kelate s polivalentnim kationima poput željeza, kalcija, magnezija, aluminija, selenija i cinka. Primjena jedne doze eltrombopaga od 75 mg s antacidom koji sadrži polivalentne katione (1524 mg aluminijeva hidroksida i 1425 mg magnezijeva karbonata) smanjila je plazmatski $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 70% (90% CI: 64%, 76%) i C_{max} za 70% (90% CI: 62%, 76%). 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 stvaranja kelata (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Istodobna primjena eltrombopaga s lopinavirom/ritonavirom može uzrokovati smanjenje koncentracije eltrombopaga. Ispitivanje s 40 zdravih dobrovoljaca pokazalo je da istodobna primjena jedne doze eltrombopaga od 100 mg s ponovljenim dozama lopinavira/ritonavira od 400/100 mg dva puta dnevno rezultira smanjenjem plazmatskog $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 17% (90% CI: 6,6%, 26,6%). Stoga je potreban oprez prilikom istodobne primjene eltrombopaga i lopinavira/ritonavira. Potrebno je pažljivo praćenje broja trombocita kako bi se osigurala primjena odgovarajuće doze eltrombopaga kada se započinje ili prekida liječenje lopinavirom/ritonavirom.

Inhibitori i induktori CYP1A2 i CYP2C8

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Eltrombopag se metabolizira kroz mnogobrojne metaboličke puteve koji uključuju CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1, i UGT1A3 (vidjeti dio 5.2). Dok je malo vjerojatno da lijekovi koji inhibiraju ili induciraju jedan enzim značajno utječu na koncentracije eltrombopaga u plazmi, lijekovi koji inhibiraju ili induciraju više enzima imaju sposobnost povećati (npr. fluvoksamin) ili smanjiti (npr. rifampicin) koncentracije eltrombopaga.

Inhibitori HCV proteaze

Rezultati ispitivanja farmakokinetičkih interakcija lijek-lijek pokazuju da istodobna primjena ponovljenih doza boceprevira od 800 mg svakih 8 sati ili telaprevira od 750 mg svakih 8 sati s jednom dozom eltrombopaga od 200 mg nije promijenila u klinički značajnoj mjeri koncentraciju eltrombopaga u plazmi.

Lijekovi za liječenje ITP-a

Lijekovi koji su korišteni u liječenju ITP-a u kombinaciji s eltrombopagom tijekom kliničkih ispitivanja uključivali su kortikosteroide, danazol i/ili azatioprin, intravenske imunoglobuline (IVIG) i anti-D imunoglobuline. Potrebno je praćenje broja trombocita kada se eltrombopag kombinira s drugim lijekovima za liječenje ITP-a, da bi se izbjegao poremećaj broja trombocita izvan preporučenog raspona (vidjeti dio 4.2).

Interakcije s hranom

Primjena eltrombopag tablete ili praška za oralnu suspenziju uz obrok s visokim udjelom kalcija (npr. obrok koji je uključivao mliječne proizvode) značajno je smanjio plazmatski $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} eltrombopaga. Nasuprot tome, primjena eltrombopaga 2 sata prije ili 4 sata nakon obroka s visokim udjelom kalcija ili s hranom s niskim udjelom kalcija [< 50 mg kalcija] nije promijenila plazmatsku razinu eltrombopaga u klinički značajnoj mjeri (vidjeti dio 4.2).

Primjena jedne doze od 50 mg eltrombopaga u obliku tablete sa standardnim visoko kaloričnim doručkom s visokim udjelom masnoća koji je uključivao mliječne proizvode smanjila je srednji plazmatski $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 59% te srednji C_{max} za 65%.

Primjena jedne doze od 25 mg eltrombopaga u obliku praška za oralnu suspenziju uz obrok s visokim udjelom kalcija, umjerenim udjelom masnoća i umjerenom kalorijskom vrijednošću, smanjila je srednji plazmatski $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 75% i srednji C_{max} za 79%. To smanjenje izloženosti bilo je ublaženo kada je jednokratna doza od 25 mg eltrombopag praška za oralnu suspenziju bila primijenjena 2 sata prije obroka s visokim udjelom kalcija, srednji $AUC_{0-\infty}$ bio je smanjen za 20%, a srednji C_{max} za 14%).

Hrana s niskim udjelom kalcija (< 50 mg kalcija), uključujući voće, nemasnu šunku, govedinu i neobogaćeni (bez dodanog kalcija, magnezija ili željeza) voćni sok, neobogaćeno sojino mlijeko i neobogaćene žitarice, nije značajno utjecala na plazmatsku izloženost eltrombopagu, bez obzira na kalorijsku vrijednost i sadržaj masnoća (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni eltrombopaga u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Primjena lijeka Eltrombopag MSN se ne preporučuje za vrijeme trudnoće.

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija za muškarce i žene

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Primjena lijeka Eltrombopag MSN se ne preporučuje u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se eltrombopag ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se eltrombopag vjerojatno izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3); prema tome, ne može se isključiti postojanje rizika za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Eltrombopag MSN uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za bolesnicu.

Plodnost

Pri razinama izloženosti lijeku koja je usporediva s onima kod ljudi nije utvrđen utjecaj na plodnost bilo kod ženki ili mužjaka štakora. Međutim, ne može se isključiti rizik za ljude (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eltrombopag zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kada se razmatra sposobnost bolesnika da izvodi zadatke koji zahtijevaju prosudbu, motoričke i kognitivne sposobnosti treba imati na umu klinički status bolesnika i profil nuspojava eltrombopaga, uključujući omaglicu i smanjenu budnost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Imunosna trombocitopenija u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

Sigurnost eltrombopaga procijenjena je u odraslih bolesnika (N=763) pomoću udruženih dvostruko slijepih, placebom kontroliranih ispitivanja TRA100773A i B, TRA102537 (RAISE) i TRA113765, u kojima su 403 bolesnika bila izložena eltrombopagu i 179 placebu, uz podatke iz završenih otvorenih ispitivanja (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) i TRA112940 (vidjeti dio 5.1). Bolesnici su primali ispitivani lijek do 8 godina (u ispitivanju EXTEND). Najvažnije ozbiljne nuspojave bile su hepatotoksičnost i trombotični/tromboembolijski događaji. Najčešće nuspojave koje su se pojavile u najmanje 10% bolesnika uključivale su mučninu, proljev, povišenu alanin aminotransferazu i bolove u leđima.

Sigurnost eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 17 godina) s prethodno tretiranim ITP-om je dokazana u dva ispitivanja (N=171) (vidjeti dio 5.1). PETIT2 (TRA115450) je bilo ispitivanje u dva dijela, dvostruko slijepo i otvoreno, randomizirano, placebom kontrolirano. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 i primali su eltrombopag (n=63) ili placebo (n=29) do 13 tjedana u randomiziranom razdoblju ispitivanja. PETIT (TRA108062) je bilo ispitivanje od tri dijela, raspoređena kohorta, otvoreno i dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 i primali su eltrombopag (n=44) ili placebo (n=21), do 7 tjedana. Profil nuspojava bio je usporediv s onim uočenim u odraslih, a bile su uočene i neke dodatne nuspojave navedene u tablici u nastavku i označene znakom ♦. Najčešće nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om u dobi od 1 i više godina (≥ 3% i više od placeba) bile su infekcija gornjeg dijela dišnog sustava, nazofaringitis, kašalj, pireksija, bol u abdomenu, orofaringealna bol, zubobolja i rinoreja.

Trombocitopenija s HCV infekcijom u odraslih bolesnika

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 liječenih eltrombopagom) i ENABLE 2 (TPL108390 n=805) su bila randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u više centara za procjenu

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

učinkovitosti i sigurnosti eltrombopaga u bolesnika s trombocitopenijom i HCV infekcijom koji su inače imali pravo započeti antiviralnu terapiju. U ispitivanjima HCV-a sigurnosnu populaciju su činili svi randomizirani bolesnici koji su primali lijek iz dvostruko slijepog ispitivanja tijekom 2. dijela ENABLE 1 (liječenje eltrombopagom n=450, liječenje placebom n=232) i ENABLE 2 ispitivanja (liječenje eltrombopagom n=506, liječenje placebom n=252). Bolesnici su analizirani na temelju primljenog liječenja (ukupna sigurnosna populacija iz dvostruko slijepog ispitivanja, eltrombopag n=955 i placebo n=484). Najvažnije uočene ozbiljne nuspojave bile su hepatotoksičnost i trombotični/tromboembolijski događaji. Najčešće nuspojave koje su se pojavile u najmanje 10% bolesnika uključivale su glavobolju, anemiju, smanjeni apetit, kašalj, mučninu, proljev, hiperbilirubinemiju, alopeciju, svrbež, mialgiju, pireksiju, umor, bolest sličnu gripi, asteniju, zimicu i edeme.

Teška aplastična anemija u odraslih bolesnika

Sigurnost eltrombopaga u odraslih bolesnika sa SAA-om ocijenjena je u otvorenom ispitivanju s jednom skupinom (N=43) u kojem se 11 bolesnika (26%) liječilo > 6 mjeseci, a 7 bolesnika (16%) liječilo se > 1 godine (vidjeti dio 5.1). Najčešće nuspojave koje su se pojavile u najmanje 10% bolesnika uključivale su glavobolju, omaglicu, kašalj, orofaringealnu bol, rinoreju, mučninu, proljev, bol u abdomenu, porast transaminaza, artralgiju, bol u ekstremitetima, spazme mišića, umor i pireksiju.

Teška aplastična anemija u pedijatrijskoj populaciji

Sigurnost eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika s refraktornim/relapsnim (kohorta A; n = 14) ili prethodno neliječenim (kohorta B; n = 37) SAA-om ocijenjena je u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju eskalacije doze intraindividualno u bolesnika (N = 51). Štetni događaji od posebnog interesa, uključujući akutno oštećenje funkcije bubrega, hepatotoksičnost, tromboembolijske događaje te klonalnu evoluciju ili citogenetske abnormalnosti, prijavljene su u 29 (56,9%), 39 (76,5%), 2 (3,9%), odnosno 1 (2,0%) bolesnika. Sveukupno, učestalost, vrsta i težina nuspojava uočenih pri primjeni eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika sa SAA-om bile su konzistentne s onima uočenima u odraslih bolesnika sa SAA-om.

Popis nuspojava

Nuspojave iz ispitivanja odraslih s ITP-om (N=763), ispitivanja pedijatrijskih ispitanika s ITP-om (N=171), ispitivanja HCV-a (N=1520), ispitivanja odraslih sa SAA-om (N=43), ispitivanja pedijatrijskih ispitanika sa SAA-om (N = 51) te izvješća nakon stavljanja lijeka u promet navedene su niže prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (tablice 3, 4 i 5). Unutar svake klasifikacije organskih sustava, nuspojave na lijek su navedene prema učestalosti, navodeći prvo najčešće nuspojave. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu na lijek je temeljena na sljedećoj konvenciji (CIOMS III): vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3 Nuspojave u ispitivanoj populaciji s ITP-om

Klasifikacija organskog sustava	**Učestalost**	**Nuspojava**
Infekcije i infestacije	Vrlo često	nazofaringitis♦, infekcija gornjeg dijela dišnog sustava♦
	Često	faringitis, influenca, herpes u ustima, pneumonija, sinusitis, tonzilitis, infekcije dišnih puteva, gingivitis
	Manje često	kožne infekcije

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Manje često	rak rektosigmoidnog dijela debelog crijeva
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	anemija, eozinofilija, leukocitoza, trombocitopenija, sniženje hemoglobina, smanjenje broja leukocita
	Manje često	anizocitoza, hemolitička anemija, mijelocitoza, povišenje broja nesegmentiranih neutrofila, pojava mijelocita, porast broja trombocita, povišenje hemoglobina
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	hipokalijemija, smanjeni apetit, povišena razina mokraćne kiseline u krvi
	Manje često	anoreksija, giht, hipokalcijemija
Psihijatrijski poremećaji	Često	poremećaji spavanja, depresija
	Manje često	apatija, promjene raspoloženja, plačljivost
Poremećaji živčanog sustava	Često	parestezija, hipoestezija, somnolencija, migrena
	Manje često	tremor, poremećaji ravnoteže, dizestezija, hemipareza, migrena s aurom, periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, poremećaji govora, toksična neuropatija, vaskularna glavobolja
Poremećaji oka	Često	suhoća očiju, zamagljen vid, bol oka, smanjenje vidne oštrine
	Manje često	opaciteti leće, astigmatizam, kortikalna katarakta, pojačano suzenje, krvarenje u retini, retinalna pigmentna epiteliopatija, poremećaji vida, abnormalni testovi vidne oštrine, blefaritis, suhi keratokonjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta	Često	bol u uhu, vrtoglavica
Srčani poremećaji	Manje često	tahikardija, akutni infarkt miokarda, kardiovaskularni poremećaj, cijanoza, sinusna tahikardija, produženje QT intervala u EKG-u
Krvožilni poremećaji	Često	duboka venska tromboza, hematomi, navale vrućine (valunzi)
	Manje često	embolija, površinski tromboflebitis, navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	kašalj♦
	Često	orofaringealna bol♦, rinoreja♦
	Manje često	plućna embolija, plućni infarkt, nelagoda u nosu, mjehurići u orofarinksu, poremećaji sinusa, sindrom apneje u spavanju
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	mučnina, proljev
	Često	ulceracije u ustima, zubobolja♦, povraćanje, bol u abdomenu*, krvarenje u ustima, flatulencija * Vrlo često kod pedijatrijskog ITP-a
	Manje često	suha usta, glosodinija, osjetljivost abdomena (na dodir), promjene boje stolice, trovanje hranom, učestalo pražnjenje crijeva, hematemeza, nelagoda u ustima

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	porast alanin aminotransferaze†
	Često	porast aspartat aminotransferaze†, hiperbilirubinemija, poremećaj jetrene funkcije
	Manje često	kolestaza, lezija jetre, hepatitis, oštećenje jetre uzrokovano lijekom
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip, alopecija, hiperhidroza, generalizirani svrbež, petehije
	Manje često	urtikarija, dermatoze, hladan znoj, eritem, melanoza, poremećaji pigmentacije, diskoloracija kože, ljuštenje kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	bolovi u leđima
	Često	mialgija, spazmi mišića, mišićno-koštana bol, bolovi u kostima
	Manje često	mišićna slabost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	proteinurija, porast kreatinina u krvi, trombotična mikroangiopatija sa zatajenjem bubrega‡
	Manje često	zatajenje bubrega, leukociturija, lupusni nefritis, nokturija, porast ureje u krvi, povišen omjer protein/kreatinin u urinu
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	menoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	pireksija*, bol u prsištu, astenija *Vrlo često kod pedijatrijskog ITP-a
	Manje često	osjećaj vrućine, krvarenje na mjestu uboda iglom, osjećaj nervoze, upala rane, malaksalost, osjećaj stranog tijela
Pretrage	Često	porast alkalne fosfataze u krvi
	Manje često	porast albumina u krvi, povišenje ukupnih proteina, sniženje albumina u krvi, porast pH mokraće
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Manje često	opekline od sunca

♦ Dodatne nuspojave uočene u pedijatrijskim ispitivanjima (u dobi od 1 do 17 godina).
† Porast alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze može se dogoditi usporedno, iako s vrlo niskom učestalošću.
‡ Grupni pojam s preporučenim pojmovima akutna ozljeda bubrega i zatajenje bubrega

Tablica 4 Nuspojave u ispitivanoj populaciji s HCV-om (u kombinaciji s antivirusnim liječenjem interferonom i ribavirinom)

Klasifikacija organskog sustava	**Učestalost**	**Nuspojava**
Infekcije i infestacije	Često	infekcije mokraćnog sustava, infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, nazofaringitis, influenca, herpes u ustima
	Manje često	gastroenteritis, faringitis
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često	maligna neoplazma jetre

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	anemija
	Često	limfopenija
	Manje često	hemolitička anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	smanjeni apetit
	Često	hiperglikemija, nenormalni gubitak težine
Psihijatrijski poremećaji	Često	depresija, anksioznost, poremećaj spavanja
	Manje često	stanje konfuzije, agitacija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja
	Često	omaglica, poremećaj pažnje, disgeuzija, jetrena encefalopatija, letargija, poremećaj pamćenja, parestezije
Poremećaji oka	Često	katarakta, retinalni eksudati, suhoća očiju, okularni ikterus, retinalno krvarenje
Poremećaji uha i labirinta	Često	vrtoglavica
Srčani poremećaji	Često	palpitacije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	kašalj
	Često	dispneja, orofaringealna bol, dispneja pri naporu, produktivni kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	mučnina, proljev
	Često	povraćanje, ascites, bol u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, dispepsija, suha usta, konstipacija, distenzija abdomena, zubobolja, stomatitis, gastroezofagealna refluksna bolest, hemoroidi, nelagoda u abdomenu, varikoziteti jednjaka
	Manje često	krvarenje varikoziteta jednjaka, gastritis, aftozni stomatitis
Poremećaji jetre i žuči	Često	hiperbilirubinemija, žutica, oštećenje jetre uzrokovano lijekom
	Manje često	tromboza portalne vene, zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	svrbež
	Često	osip, suha koža, ekcem, pruritički osip, eritem, hiperhidroza, generalizirani svrbež, alopecija
	Manje često	oštećenje kože, diskoloracija kože, hiperpigmentacija kože, noćno znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	mialgija
	Često	artralgija, spazmi mišića, bolovi u leđima, bolovi u udovima, bolovi mišića i kostiju, bol u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	trombotična mikroangiopatija sa zatajenjem bubrega†, dizurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	pireksija, umor, bolest slična influenci, astenija, zimica

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

	Često	iritabilnost, bol, malaksalost, reakcija na mjestu uboda iglom, bolovi u prsištu koji nisu kardijalnog podrijetla, edem, periferni edem
	Manje često	svrbež na mjestu injiciranja, osip na mjestu injiciranja, nelagoda u prsištu
Pretrage	Često	povećana razina bilirubina u krvi, smanjenje tjelesne težine, sniženi broj leukocita, sniženi hemoglobin, snižen broj neutrofila, povećan INR, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, povišena koncentracija glukoze u krvi, sniženi albumin u krvi
	Manje često	produljenje QT intervala u elektrokardiogramu

† Grupni pojam s preporučenim pojmovima oligurija, zatajenje bubrega i oštećenje bubrega

Tablica 5 Nuspojave u ispitivanoj populaciji sa SAA-om

Klasifikacija organskog sustava	**Učestalost**	**Nuspojava**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	neutropenija, infarkt slezene
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	preopterećenje željezom, smanjeni apetit, hipoglikemija, povećani apetit
Psihijatrijski poremećaji	Često	anksioznost, depresija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja, omaglica
	Često	sinkopa
Poremećaji oka	Često	suhoća oka, katarakta, očni ikterus, zamagljeni vid, oštećenje vida, leteće mutnine u vidnom polju
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	kašalj, orofaringealna bol, rinoreja
	Često	epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	proljev, mučnina, bol u abdomenu
	Često	mjehurići na oralnoj sluznici, bol u ustima, povraćanje, nelagoda u abdomenu, konstipacija, krvarenje desni, distenzija abdomena, disfagija, promjena boje stolice, oticanje jezika, poremećaj gastrointestinalnog motiliteta, flatulencija
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	porast transaminaza
	Često	porast bilirubina u krvi (hiperbilirubinemija), žutica
	Nepoznato	oštećenje funkcije jetre uzrokovano lijekom
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	petehije, osip, pruritus, urtikarija, kožne lezije, makularni osip
	Nepoznato	diskoloracija kože, hiperpigmentacija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	artralgija, bolovi u ekstremitetu, spazmi mišića
	Često	bolovi u leđima, mijalgija, bolovi u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	kromaturija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	umor, pireksija, zimica

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

	Često	astenija, periferni edem, malaksalost
Pretrage	Često	povišena kreatin fosfokinaza u krvi

Opis odabranih nuspojava

Trombotični/tromboembolijski događaji (TED)

U 3 kontrolirana i 2 nekontrolirana klinička ispitivanja, među odraslim bolesnicima s ITP-om koji su primali eltrombopag (n=446), 17 bolesnika je doživjelo ukupno 19 TED, koji su uključivali (navedeni prema padajućem redoslijedu pojavljivanja): duboku vensku trombozu (n=6), plućnu emboliju (n=6), akutni infarkt miokarda (n=2), cerebralni infarkt (n=2), emboliju (n=1) (vidjeti dio 4.4).

U placebom kontroliranoj studiji (n=288, sigurnosna skupina), nakon 2 tjedna liječenja u okviru priprema za invazivne zahvate, 6 od 143 (4%) odraslih bolesnika s kroničnom jetrenom bolešću koji su primali eltrombopag, doživjelo je 7 tromboembolijskih događaja u sustavu portalne vene dok su 2 od 145 (1%) bolesnika u placebo grupi doživjela 3 tromboembolijska događaja. Pet od 6 bolesnika liječenih eltrombopagom doživjelo je tromboembolijski događaj pri broju trombocita > 200 000/µl.

Nisu identificirani specifični čimbenici rizika u bolesnika koji su doživjeli tromboembolijski događaj s iznimkom broja trombocita ≥ 200 000/µl (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim ispitivanjima trombocitopeničnih bolesnika s HCV-om (n=1439), 38 od 955 bolesnika (4%) liječenih eltrombopagom doživjelo je TED, dok je u placebo skupini TED imalo 6 od 484 bolesnika (1%). Tromboza portalne vene bio je najčešći TED u obje terapijske skupine (2% u bolesnika koji su primali eltrombopag u odnosu na < 1% za placebo) (vidjeti dio 4.4). Bolesnici koji su imali niske razine albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeks ≥ 10 imali su 2 puta veći rizik od TED nego oni s visokim razinama albumina; oni stariji od ≥ 60 godina imali su dva puta veći rizik od TED u odnosu na mlađe bolesnike.

Jetrena dekompenzacija (primjena s interferonom)

Bolesnici s kroničnim hepatitisom C i cirozom za vrijeme primanja terapije interferonom alfa mogu imati rizik od jetrene dekompenzacije. U 2 kontrolirana klinička ispitivanja trombocitopeničnih bolesnika s HCV-om, jetrena dekompenzacija (ascites, jetrena encefalopatija, krvarenje iz varikoziteta, spontani bakterijski peritonitis) je češće prijavljena u skupini s eltrombopagom (11%) nego u skupini s placebom (6%). U bolesnika s niskim početnim vrijednostima albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeksom ≥ 10 na početku liječenja, rizik od jetrene dekompenzacije bio je 3 puta veći uz povećanje rizika pojave po život opasnog štetnog događaja u usporedbi s onima koji su imali manje uznapredovalu bolest jetre. Takvim bolesnicima eltrombopag se može propisati samo nakon pažljivog razmatranja očekivanih koristi u odnosu na rizike. Bolesnike s tim karakteristikama treba pažljivo motriti zbog moguće pojave znakova i simptoma jetrene dekompenzacije (vidjeti dio 4.4).

Hepatotoksičnost

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kroničnog ITP-a s eltrombopagom, opažena su povišenja serumskog ALT-a, AST-a i bilirubina (vidjeti dio 4.4).

Ta povišenja su bila uglavnom blaga (1.-2. stupnja), reverzibilna i nisu bila udružena s klinički značajnim simptomima koji bi ukazivali na oštećenje jetrene funkcije. U preko 3 placebom kontrolirana ispitivanja u odraslih s kroničnim ITP-om, abnormalnost jetrenog testa 4. stupnja doživjeli su 1 bolesnik u placebo skupini i 1 bolesnik u eltrombopag skupini. U dva placebo kontrolirana ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 17 godina) s kroničnim ITP-om, povišenje ALT-a ≥ 3 x GGN bilo je prijavljeno u 4,7% slučajeva u eltrombopag skupini i 0% slučajeva u placebo skupini.

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

U 2 kontrolirana klinička ispitivanja u bolesnika s HCV-om, povišenje ALT-a ili AST-a od ≥ 3 x GGN bilo je prijavljeno u 34% slučajeva u eltrombopag skupini i 38% slučajeva u placebo skupini. Većina bolesnika koji su primali eltrombopag u kombinaciji s terapijom peginterferonom / ribavirinom doživjela je indirektnu hiperbilirubinemiju. Sveukupno, ukupni bilirubin ≥ 1,5 x GGN dogodio se u 76% slučajeva u eltrombopag grupi i 50% u placebo grupi.

U ispitivanju refraktorne teške aplastične anemije faze II s jednom skupinom, istovremeni ALT ili AST > 3 x GGN s ukupnim (indirektnim) bilirubinom > 1,5 x GGN bio je prijavljen u 5% bolesnika. Ukupni bilirubin > 1,5 x GGN dogodio se u 14% bolesnika.

Trombocitopenija nakon prekida liječenja

U 3 kontrolirana klinička ispitivanja ITP-a, nakon prekida liječenja zabilježen je prolazni pad broja trombocita na vrijednosti niže od ishodišnih u 8% bolesnika na eltrombopagu i 8% ispitanika na placebu (vidjeti dio 4.4).

Povećanje količine retikulina u koštanoj srži

Tijekom programa ispitivanja, niti jedan bolesnik nije imao dokazanu klinički značajnu abnormalnost koštane srži ili klinički nalaz koji bi upućivao na disfunkciju koštane srži. Kod malog broja bolesnika s ITP-om liječenje eltrombopagom je prekinuto zbog umnožavanja retikulina u koštanoj srži (vidjeti dio 4.4).

Citogenetske abnormalnosti

U fazi II kliničkog ispitivanja refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom s početnom dozom od 50 mg/dan (povećavana je svaka 2 tjedna do najviše 150 mg/dan) (ELT112523), opažena je incidencija novih citogenetskih abnormalnosti u 17,1% odraslih bolesnika [7/41 (gdje su 4 njih imala promjene na kromosomu 7)]. Medijan vremena ispitivanja do pojave citogenetske abnormalnosti bio je 2,9 mjeseci.

U fazi II kliničkog ispitivanja refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom pri dozi od 150 mg/dan (s etničkim ili s dobi povezanim modifikacijama doze po potrebi) (ELT116826), incidencija novih citogenetskih abnormalnosti bila je uočena u 22,6% odraslih bolesnika [7/31 (gdje su 3 od njih imala promjene na kromosomu 7)]. Svih 7 bolesnika imalo je normalnu citogenetiku na početku. Šest bolesnika imalo je citogenetsku abnormalnost u 3. mjesecu terapije eltrombopagom i jedan bolesnik je imao citogenetsku abnormalnost u 6. mjesecu.

Hematološke zloćudne bolesti

U otvorenom ispitivanju teške aplastične anemije s jednom skupinom, u troje (7%) bolesnika dijagnosticiran je MDS nakon liječenja eltrombopagom, u dva ispitivanja koja su u tijeku (ELT116826 i ELT116643), u 1/28 (4%) i 1/62 (2%) bolesnika dijagnosticiran je MDS ili AML u svakom od ispitivanja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
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: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, broj trombocita se može prekomjerno povisiti i izazvati trombotičke/tromboembolijske komplikacije. U slučaju predoziranja potrebno je razmotriti peroralnu primjenu preparata koji sadrže kationе metala kao što su kalcij, aluminij ili magnezij, koji će kelirati eltrombopag i tako smanjiti njegovu apsorpciju. Potrebno je pažljivo pratiti broj trombocita. Potrebno

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

je ponovno započeti liječenje eltrombopagom u skladu s preporukama o doziranju i načinu primjene (vidjeti dio 4.2).
U kliničkim ispitivanjima prijavljen je jedan slučaj predoziranja u kojem je bolesnik uzeo 5000 mg eltrombopaga. Prijavljene nuspojave uključivale su blagi osip, prolaznu bradikardiju, porast ALT i AST i umor. Jetreni enzimi mjereni između 2. i 18. dana od ingestije, dosegli su najvišu vrijednost i to: 1,6 x iznad gornje granice normale za AST; 3,9 x iznad gornje granice normale za ALT i 2,4 x iznad gornje granice normale za ukupni bilirubin. Broj trombocita je 18. dana nakon ingestije iznosio 672 000/µl, a najviši izmjereni broj trombocita je bio 929 000/µl. Svi navedeni događaji prošli su bez posljedica i bez potrebe za daljnjim liječenjem.

Obzirom da se eltrombopag ne izlučuje značajnije bubregom i da je u visokom postotku vezan za proteine plazme, ne očekuje se da bi hemodijaliza bila učinkovita metoda za poboljšanje eliminacije eltrombopaga.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihemoragici, ostali sistemski hemostatici, ATK oznaka: B02BX 05.

Mehanizam djelovanja

Trombopoetin (TPO) je glavni citokin uključen u regulaciju megakariopoeze i stvaranje trombocita i endogeni je ligand za TPO-R. Eltrombopag reagira s transmembranskom domenom humanog TPO-R i započinje signalnu kaskadu sličnu, iako ne i identičnu, djelovanju endogenog trombopoetina, potičući proliferaciju i diferencijaciju iz progenitorskih stanica koštane srži.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja imunosne (primarne) trombocitopenije (ITP)

Dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III, RAISE (TRA102537) i TRA100773B, i dvije otvorene studije REPEAT (TRA108057) i EXTEND (TRA105325), procjenjivale su sigurnost i djelotvornost eltrombopaga u odraslih bolesnika s prethodno liječenim ITP-om. Sveukupno, eltrombopag je primijenjen u ukupno 277 bolesnika s ITP-om tijekom najmanje 6 mjeseci i u 202 bolesnika tijekom najmanje 1 godine. Ispitivanje faze II s jednom skupinom TAPER (CETB115J2411) procjenjivalo je sigurnost i djelotvornost eltrombopaga i njegovu sposobnost izazivanja održanog odgovora nakon prekida liječenja u 105 odraslih bolesnika s ITP-om koji su imali relaps ili nisu imali odgovor na kortikosteroide u prvoj liniji liječenja.

Dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja
RAISE:
197 bolesnika s ITP-om randomizirano je u omjeru 2:1 na eltrombopag (n=135) i placebo (n=62). Bolesnici su stratificirani na temelju provedene ili neprovedene splenektomije, primjene lijekova za ITP na početku ispitivanja i početnog broja trombocita. Doza eltrombopaga je prilagođavana tijekom perioda liječenja od 6 mjeseci na temelju individualnog broja trombocita. Svi su bolesnici započeli liječenje s 50 mg eltrombopaga. Od 29. dana do kraja liječenja 15 do 28% bolesnika koji su primali eltrombopag bilo je na dozi održavanja ≤ 25 mg, a 29 do 53% je primalo 75 mg.

Uz to, bolesnicima se moglo postupno smanjiti ostale lijekove za ITP, kao i primijeniti liječenje za hitne slučajeve u slučaju potrebe, sve prema lokalnim principima zbrinjavanja takvih bolesnika. Više od polovice svih bolesnika u svakoj ispitivanoj skupini je imalo ≥ 3 prethodna pokušaja liječenja ITP-a, a 36% je prethodno bilo splenektomirano.

Medijan početnog broja trombocita je iznosio 16 000/µl za obje ispitivane skupine, i u skupini liječenoj eltrombopagom njihov je broj održavan iznad 50 000/µl na svim kontrolnim pregledima

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

tijekom liječenja počevši od 15. dana; nasuprot tome medijan broja trombocita u placebo skupini ostao je < 30 000/µl tijekom cijelog ispitivanja.

Tijekom 6 mjeseci liječenja, u značajno većeg broja bolesnika koji su primali eltrombopag je postignut odgovor na liječenje s brojem trombocita između 50 000 i 400 000/µl, bez liječenja za hitne slučajeve, p < 0,001 (tablica 6). Pedeset četiri posto bolesnika liječenih eltrombopagom i 13% bolesnika koji su primali placebo postiglo je ovaj stupanj odgovora nakon 6 tjedana liječenja. Sličan je odgovor (prema broju trombocita) održan tijekom cijelog ispitivanja, odnosno 52% bolesnika koji su primali eltrombopag, i 16% bolesnika koji su primali placebo odgovorilo je na liječenje na kraju šestomjesečnog perioda.

Tablica 6 Rezultati sekundarne djelotvornosti iz RAISE studije

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Ključni sekundarni ishodi ispitivanja		
Kumulativni broj tjedana s brojem trombocita ≥50 000-400 000/µl, srednja vrijednost (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Bolesnici sa ≥ 75% nalaza unutar ciljnog raspona vrijednosti (50 000 do 400 000/µl), n (%)	51 (38)	4 (7)
p-vrijednost [a]	<0,001	
Bolesnici s krvarenjem (WHO stupanj 1-4) u bilo koje vrijeme tijekom 6 mjeseci, n (%)	106 (79)	56 (93)
p-vrijednost [a]	0,012	
Bolesnici s krvarenjem (WHO stupanj 2-4) u bilo koje vrijeme tijekom 6 mjeseci, n (%)	44 (33)	32 (53)
p-vrijednost [a]	0,002	
Potreba za korištenjem liječenja za hitne slučajeve, n (%)	24 (18)	25 (40)
p-vrijednost [a]	0,001	
Bolesnici koji su primali terapiju za ITP na početku ispitivanja (n)	63	31
Bolesnici kojima je pokušano smanjenje ili prekid ishodišnog liječenja, n (%)[b]	37 (59)	10 (32)
p-vrijednost[a]	0,016	

a Model logističke regresije prilagođen za varijable randomizirane u strature
b 21 od 63 (33%) bolesnika liječenih eltrombopagom koji su uzimali druge lijekove za liječenje ITP na početku ispitivanja, trajno je prekinulo sve prethodno liječenje za ITP.

Na početku ispitivanja više od 70% bolesnika s ITP-om u svakoj ispitivanoj skupini prijavilo je bilo koji oblik krvarenja (WHO stupanj 1-4), a više od 20% je prijavilo klinički značajno krvarenje (WHO stupanj 2-4). Udio bolesnika liječenih eltrombopagom s bilo kojim oblikom krvarenja (stupanj 1-4) i klinički značajnim krvarenjem (stupanj 2-4) smanjen je u odnosu na početnu vrijednost za otprilike 50% od 15. dana do kraja ispitivanja, tijekom svih 6 mjeseci liječenja.

TRA100773B:
Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je udio bolesnika koji su odgovorili na liječenje (tzv. „respondera“), osoba s ITP-om u kojih je do 43. dana ispitivanja s početne vrijednosti od < 30 000/µl, došlo do porasta broja trombocita na ≥ 50 000/µl; bolesnici koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje zbog porasta broja trombocita ≥ 200 000/µl su također smatrani „responderima“, a oni koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju iz bilo kojeg drugog razloga smatrani su „non-responderima“, bez obzira na broj trombocita. Ukupno 114 bolesnika s prethodno liječenim ITP-om randomizirano je u omjeru 2:1, u skupinu koja je dobivala eltrombopag (n=76) i skupinu koja je dobivala placebo (n=38) (tablica 7).

Tablica 7 Rezultati djelotvornosti iz studije TRA100773B

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

	Eltrombopag N=76	Placebo N=38
Ključni primarni ishodi ispitivanja		
Pogodni za analizu djelotvornosti, n	73	37
Bolesnici s brojem trombocita ≥ 50 000/µl, do 42. dana liječenja (u usporedbi s početnim brojem < 30 000/µl), n (%)	43 (59)	6 (16)
p-vrijednost[a]	<0.001	
Ključni sekundarni ishodi ispitivanja		
Bolesnici s procjenom krvarenja 43. dana, n	51	30
Krvarenje (WHO stupanj 1-4), n (%)	20 (39)	18 (60)
p-vrijednost[a]	0,029	

a Model logističke regresije prilagođen za varijable randomizirane u strature

U oba ispitivanja - RAISE i TRA100773B, odgovor na eltrombopag u odnosu na placebo je bio sličan, bez obzira na primjenu drugih lijekova za liječenje ITP-a, splenektomiranost bolesnika ili početni broj trombocita (≤ 15 000/µl, > 15 000/µl) na početku randomizacije.

U ispitivanjima RAISE i TRA100773B, u podgrupi bolesnika s ITP-om s početnim brojem trombocita ≤ 15 000/µl, medijan broja trombocita nije dosegao ciljnu vrijednost (> 50 000/µl), iako je u obje studije 43% od bolesnika liječenih eltrombopagom odgovorilo na liječenje nakon 6 tjedana. Osim toga, u RAISE studiji 42% bolesnika s početnim brojem trombocita ≤ 15 000/µl liječenih eltrombopagom odgovorilo je na kraju šestomjesečnog perioda ispitivanja. Četrdeset dva do 60% bolesnika liječenih eltrombopagom u RAISE studiji primalo je dozu lijeka od 75 mg, od 29. dana do kraja ispitivanog perioda liječenja.

Otvorena nekontrolirana ispitivanja
REPEAT (TRA108057):
Ovo otvoreno ispitivanje s ponavljanim dozama (3 ciklusa po 6 tjedana liječenja, nakon kojih su uslijedila 4 tjedna bez liječenja) pokazalo je da periodična primjena eltrombopaga u višekratnim ciklusima ne pokazuje gubitak odgovora.

EXTEND (TRA105325):
Eltrombopag je primijenjen u 302 bolesnika s ITP-om u ovom produžetku otvorenog ispitivanja, 218 bolesnika je završilo 1 godinu, 180 je završilo 2 godine, 107 je završilo 3 godine, 75 je završilo 4 godine, 34 je završilo 5 godina i 18 je završilo 6 godina ispitivanja. Medijan početnog broja trombocita iznosio je 19 000/µl prije primjene eltrombopaga. Medijan broja trombocita nakon 1, 2, 3, 4, 5, 6 i 7 godina ispitivanja iznosio je redom 85 000/µl, 85 000/µl, 105 000/µl, 64 000/µl, 75 000/µl, 119 000/µl i 76 000/µl.

TAPER (CETB115J2411):
Ovo je bilo ispitivanje faze II s jednom skupinom koje je uključivalo bolesnike s ITP-om koji su liječeni eltrombopagom nakon neuspjeha liječenja kortikosteroidima u prvoj liniji neovisno o vremenu od dijagnoze. U ispitivanje je uključeno ukupno 105 bolesnika i započeli su liječenje s 50 mg eltrombopaga jednom dnevno (25 mg jednom dnevno za bolesnike istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla). Doza eltrombopaga je prilagođavana tijekom perioda liječenja na temelju individualnog broja trombocita s ciljem postizanja broja trombocita ≥ 100 000/µl.

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Od 105 bolesnika koji su bili uključeni u ispitivanje i koji su primili najmanje jednu dozu eltrombopaga, 69 bolesnika (65,7%) je završilo liječenje i 36 bolesnika (34,3%) je rano prekinulo liječenje.

Analiza održanog odgovora bez liječenja
Mjera primarnog ishoda bila je udio bolesnika s održanim odgovorom bez liječenja do 12. mjeseca. Bolesnici koji su postigli broj trombocita ≥ 100 000/µl i održali broj trombocita oko 100 000/µl tijekom 2 mjeseca (bez pada vrijednosti ispod 70 000/µl) bili su prikladni za postupno smanjivanje doze eltrombopaga i prekid liječenja. Da bi se smatralo da je postigao održani odgovor bez liječenja, bolesnik je trebao održati broj trombocita ≥ 30 000/µl, bez događaja krvarenja ili korištenja liječenja za hitne slučajeve, i tijekom razdoblja postupnog smanjivanja doze i nakon prekida liječenja do 12. mjeseca.

Trajanje postupnog smanjivanja doze je bilo individualizirano ovisno o početnoj dozi i odgovoru bolesnika. Raspored postupnog smanjivanja doze je preporučivao smanjivanja doze po 25 mg svaka 2 tjedna ako su brojevi trombocita bili stabilni. Nakon što je dnevna doza bila smanjena na 25 mg tijekom 2 tjedna, doza od 25 mg bila je primjenjivana samo svaki drugi dan tijekom 2 tjedna do prekida liječenja. Postupno smanjivanje doze učinjeno je u manjim koracima po 12,5 mg svaki drugi tjedan za bolesnike istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla. Ako se dogodio relaps (definiran kao broj trombocita < 30 000/µl), bolesnicima je ponuđen novi ciklus liječenja eltrombopagom s prikladnom početnom dozom.

Osamdeset devet bolesnika (84,8%) postiglo je potpuni odgovor (broj trombocita ≥ 100 000/µl) (1. korak, tablica 8) i 65 bolesnika (61,9%) održalo je potpuni odgovor tijekom najmanje 2 mjeseca bez pada broja trombocita ispod 70 000/µl (2. korak, tablica 8). Četrdeset četiri bolesnika (41,9%) mogla su postupno smanjiti dozu eltrombopaga do prekida liječenja, istovremeno održavajući broj trombocita ≥ 30 000/µl bez događaja krvarenja ili korištenja liječenja za hitne slučajeve (3. korak, tablica 8).

Ispitivanje je postiglo primarni cilj pokazujući da eltrombopag može izazvati održani odgovor bez liječenja, bez događaja krvarenja ili korištenja liječenja za hitne slučajeve, do 12. mjeseca u 32 od 105 uključenih bolesnika (30,5%; p< 0,0001; 95% CI: 21,9; 40,2) (4. korak, tablica 8). Do 24. mjeseca, 20 od 105 uključenih bolesnika (19,0%; 95% CI: 12,0; 27,9) održalo je održani odgovor bez liječenja, bez događaja krvarenja ili korištenja liječenja za hitne slučajeve (5. korak, tablica 8).

Medijan trajanja održanog odgovora nakon prekida liječenja do 12. mjeseca bio je 33,3 tjedna (min-max: 4-51), a medijan trajanja održanog odgovora nakon prekida liječenja do 24. mjeseca bio je 88,6 tjedana (min-max: 57-107).

Nakon postupnog smanjivanja doze i prekida liječenja eltrombopagom, 12 bolesnika je izgubilo odgovor, 8 od njih je ponovno započelo primati eltrombopag i 7 je imalo povrat odgovora.
Tijekom 2-godišnjeg praćenja, 6 od 105 bolesnika (5,7%) imalo je tromboembolijske događaje, od kojih su 3 bolesnika (2,9%) imala duboku vensku trombozu, 1 bolesnik (1,0%) je imao površinsku vensku trombozu, 1 bolesnik (1,0%) je imao trombozu kavernoznog sinusa, 1 bolesnik (1,0%) je imao cerebrovaskularni inzult i 1 bolesnik (1,0%) je imao plućnu emboliju. Od 6 bolesnika, 4 bolesnika su imala tromboembolijske događaje koji su prijavljeni kao 3. stupanj ili veći, a 4 bolesnika su imala tromboembolijski događaj koji je prijavljen kao ozbiljan. Nije bilo prijavljenih slučajeva sa smrtnim ishodom.

Dvadeset od 105 bolesnika (19,0%) imalo je blage do teške događaje krvarenja tijekom liječenja prije početka postupnog smanjivanja doze. Pet od 65 bolesnika (7,7%) koji su započeli postupno smanjivanje doze imalo je blage do umjerene događaje krvarenja tijekom postupnog smanjivanja doze. Nije se dogodio nijedan događaj teškog krvarenja tijekom postupnog smanjivanja doze. Dva od 44 bolesnika (4,5%) koji su postupnim smanjivanjem doze prekinuli liječenje eltrombopagom imala su blage do umjerene događaje krvarenja nakon prekida liječenja do 12. mjeseca. Nije se dogodio nijedan događaj teškog krvarenja tijekom tog razdoblja. Nijedan bolesnik koji je prekinuo liječenje eltrombopagom i ušao u drugu godinu praćenja nije imao događaj krvarenja tijekom druge godine.

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Dva događaja intrakranijalnog krvarenja sa smrtnim ishodom bila su prijavljena tijekom 2-godišnjeg praćenja. Oba događaja su se dogodila tijekom liječenja, ne u kontekstu postupnog smanjivanja doze. Nije se smatralo da su ti događaji povezani s ispitivanim liječenjem.

Sveukupna analiza sigurnosti je konzistentna s prethodno prijavljenim podacima i procjena omjera rizika i koristi ostala je nepromijenjena za primjenu eltrombopaga u bolesnika s ITP-om.

Tablica 8 Udio bolesnika s održanim odgovorom bez liječenja u 12. mjesecu i u 24. mjesecu (potpuni skup podataka za analizu) u TAPER-u

	Svi bolesnici N=105		**Testiranje hipoteze**	
	n (%)	**95% CI**	**p-vrijednost**	**Odbaciti H0**
1. korak: Bolesnici koji su najmanje jednom postigli broj trombocita ≥ 100 000/µl	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
2. korak: Bolesnici koji su održali stabilni broj trombocita tijekom 2 mjeseca nakon postizanja 100 000/µl (bez broja < 70 000/µl)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
3. korak: Bolesnici koji su mogli postupno smanjivati dozu eltrombopaga do prekida liječenja, održavajući broj trombocita ≥ 30 000/µl bez događaja krvarenja ili korištenja bilo kojeg liječenja za hitne slučajeve	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
4. korak: Bolesnici s održanim odgovorom bez liječenja do 12. mjeseca, s održanim brojem trombocita ≥ 30 000/µl bez događaja krvarenja ili korištenja bilo kojeg liječenja za hitne slučajeve	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	<0,0001*	Da
5. korak: Bolesnici s održanim odgovorom bez liječenja od 12. mjeseca do 24. mjeseca, održavajući broj trombocita ≥ 30 000/µl bez događaja krvarenja ili korištenja bilo kojeg liječenja za hitne slučajeve	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: Ukupni broj bolesnika u skupini liječenja. To je nazivnik u izračunu postotka (%).
n: Broj bolesnika u odgovarajućoj kategoriji.
95% CI za distribuciju učestalosti je izračunat korištenjem egzaktne metode Clopper-Pearson. Clopper-Pearson test je korišten
za testiranje je li udio bolesnika s odgovorom bio > 15%. CI i p-vrijednosti su prijavljene.
* Ukazuje na statističku značajnost (jednostranu) pri razini 0,05.

Rezultati analize odgovora na liječenje prema vremenu od dijagnoze ITP-a
Ad-hoc analiza je provedena u n=105 bolesnika prema vremenu od dijagnoze ITP-a kako bi se procijenio odgovor na eltrombopag u četiri različite kategorije ITP-a prema vremenu od dijagnoze (novodijagnosticirani ITP < 3 mjeseca, perzistentni ITP od 3 do < 6 mjeseci, perzistentni ITP od 6 do ≤ 12 mjeseci, i kronični ITP > 12 mjeseci). 49% bolesnika (n=51) imalo je dijagnozu ITP-a < 3 mjeseca, 20% (n=21) od 3 do < 6 mjeseci, 17% (n=18) od 6 do ≤ 12 mjeseci i 14% (n=15) > 12 mjeseci.

Do zaključnog datuma (22. listopada 2021.), bolesnici su bili izloženi eltrombopagu uz medijan (Q1-Q3) trajanja od 6,2 mjeseca (2,3-12,0 mjeseci). Medijan (Q1-Q3) broja trombocita na početku je bio 16 000/µl (7 800-28 000/µl).

Odgovor prema broju trombocita, definiran kao broj trombocita ≥ 50 000/µl barem jednom do 9. tjedna bez liječenja za hitne slučajeve, je postignut u 84% (95% CI: 71% to 93%)

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

novodijagnosticiranih bolesnika s ITP-om, 91% (95% CI: 70% to 99%) bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 3 do < 6 mjeseci), 94% (95% CI: 73% do 100%) bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 6 do ≤ 12 mjeseci), i u 87% (95% CI: 60% to 98%) bolesnika s kroničnim ITP-om.

Stopa potpunog odgovora, definiranog kao broj trombocita ≥ 100 000/µl barem jednom do 9. tjedna bez liječenja za hitne slučajeve, bila je 75% (95% CI: 60% to 86%) u novodijagnosticiranih bolesnika s ITP-om, 76% (95% CI: 53% do 92%) u bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a od 3 do < 6 mjeseci), 72% (95% CI: 47% do 90%) u bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 6 do ≤ 12 mjeseci), i u 87% (95% CI: 60% do 98%) bolesnika s kroničnim ITP-om.

Stopa održanog odgovora, definirana kao broj trombocita ≥ 50 000/µl tijekom najmanje 6 od 8 uzastopnih procjena bez liječenja za hitne slučajeve tijekom prvih 6 mjeseci u ispitivanju, bila je 71% (95% CI: 56% do 83%) u novodijagnosticiranih bolesnika s ITP-om, 81% (95% CI: 58% do 95%) u bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 3 do < 6 mjeseci), 72% (95% CI: 47% to 90,3%) u bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a od 6 do ≤ 12 mjeseci), i 80% (95% CI: 52% do 96%) u bolesnika s kroničnim ITP-om.

Kada je ocijenjeno prema ljestvici krvarenja WHO-a, udio bolesnika s novodijagnosticiranim i perzistentnim ITP-om bez krvarenja u 4. tjednu bio je u rasponu od 88% do 95% u usporedbi s 37% do 57% na početku. Za bolesnike s kroničnim ITP-om to je bilo 93% u usporedbi sa 73% na početku.

Sigurnost eltrombopaga bila je konzistentna u svim kategorijama ITP-a i u skladu s njegovim poznatim sigurnosnim profilom.

Nisu provedena klinička ispitivanja koja uspoređuju eltrombopag s drugim opcijama liječenja (npr. splenektomija). Prije uvođenja terapije treba razmotriti dugotrajnu sigurnost eltrombopaga.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do 17 godina)
Sigurnost i djelotvornost eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika bile su istraživane u dva ispitivanja.

TRA115450 (PETIT2):
Mjera primarnog ishoda bila je održani odgovor, definiran kao udio bolesnika koji su primali eltrombopag, u usporedbi s placebom, i koji su postigli broj trombocita ≥ 50 000/µl tijekom najmanje 6 od 8 tjedana (bez terapije za hitne slučajeve), između 5. i 12. tjedna tijekom dvostruko slijepog randomiziranog razdoblja. Bolesnicima je dijagnosticiran kronični ITP najmanje 1 godinu i bili su refraktorni ili imali relaps na najmanje jednoj prethodnoj terapiji za ITP ili nisu mogli nastaviti druge terapije za ITP iz medicinskog razloga te su imali broj trombocita < 30 000/µl. Devedeset dvoje bolesnika bilo je randomizirano prema tri stratuma dobnih kohorti (2:1) na primanje eltrombopaga (n=63) ili placeba (n=29). Doza eltrombopaga mogla se prilagođavati na temelju pojedinačnog broja trombocita.
Ukupno je značajno veći udio bolesnika na eltrombopagu (40%) u usporedbi s onima na placebu (3%) postigao mjeru primarnog ishoda (omjer izgleda: 18,0 [95% CI: 2,3; 140,9] p < 0,001), što je bilo slično u sve tri dobne kohorte (tablica 9).

Tablica 9 Stope održanog trombocitnog odgovora prema dobnoj kohorti u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim ITP-om

	Eltrombopag n/N (%) [95% CI]	Placebo n/N (%) [95% CI]
Kohorta 1 (12 do 17 godina)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Kohorta 2 (6 do 11 godina)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [N/A]
Kohorta 3 (1 do 5 godina)	5/14 (36%)	0/6 (0%)

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

	[13%, 65%]	[N/A]

Statistički manje bolesnika na eltrombopagu trebalo je liječenje za hitne slučajeve tijekom randomiziranog razdoblja u usporedbi s bolesnicima na placebu (19% [12/63] naprema 24% [7/29], p=0,032).

Na početku je 71% bolesnika u eltrombopag skupini te 69% u placebo skupini prijavilo bilo kakvo krvarenje (WHO stupanj 1-4). U 12. tjednu udio bolesnika na eltrombopagu koji su prijavili bilo kakvo krvarenje smanjen je na polovicu od početnog (36%). Za usporedbu, u 12. tjednu 55% bolesnika na placebu prijavilo je neko krvarenje.

Bolesnici su smjeli smanjiti ili prekinuti početnu terapiju za ITP samo tijekom otvorene faze ispitivanja i 53% (8/15) bolesnika moglo je smanjiti (n=1) ili prekinuti (n=7) početnu terapiju za ITP, uglavnom kortikosteroide, bez potrebe za terapijom za hitne slučajeve.

TRA108062 (PETIT):
Mjera primarnog ishoda bila je udio bolesnika koji su postigli broj trombocita ≥ 50 000/µl najmanje jedanput između 1. i 6. tjedna randomiziranog razdoblja. Bolesnicima je dijagnosticiran ITP najmanje 6 mjeseci i bili su refraktorni ili imali relaps na najmanje jednoj prethodnoj terapiji za ITP s brojem trombocita < 30 000/µl (n=67). Tijekom randomiziranog razdoblja ispitivanja bolesnici su bili randomizirani prema tri stratuma dobnih kohorti (2:1) na eltrombopag (n=45) ili placebo (n=22). Doza eltrombopaga mogla se prilagođavati na temelju pojedinačnog broja trombocita.

Ukupno je značajno veći udio bolesnika na eltrombopagu (62%) u usporedbi s bolesnicima na placebu (32%) ostvario mjeru primarnog ishoda (omjer izgleda: 4,3 [95% CI: 1,4; 13,3] p=0,011).

Održani odgovor je uočen kod 50% bolesnika s odgovorom na početku tijekom 20 od 24 tjedna u ispitivanju PETIT 2 i tijekom 15 od 24 tjedna u ispitivanju PETIT.

Ispitivanja kroničnog hepatitisa C povezanog s trombocitopenijom

U dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja procjenjivana je djelotvornost i sigurnost primjene eltrombopaga u liječenju trombocitopenije u bolesnika s HCV infekcijom. U ispitivanju ENABLE 1 je kao antivirusno liječenje korišten peginterferon alfa-2a uz ribavirin, a u ispitivanju ENABLE 2 peginterferon alfa-2b uz ribavirin. Bolesnici nisu primali antivirusne lijekove koji djeluju direktno. U oba ispitivanja su bolesnici s brojem trombocita < 75 000/µl uključeni i stratificirani prema broju trombocita (< 50 000/µl i ≥ 50 000/µl do < 75 000/µl), HCV RNA pri probiru (< 800 000 IU/ml i ≥ 800 000 IU/ml) te HCV genotipu (genotip 2/3, i genotip 1/4/6).

Ishodišne karakteristike bolesti bile su slične u oba ispitivanja i bile su u skladu s HCV populacijom bolesnika s kompenziranom cirozom. Većina bolesnika imala je HCV genotip 1 (64%) i premoštavajuću („bridging“) fibrozu/cirozu. Trideset jedan posto bolesnika je ranije liječeno terapijom za HCV, primarno pegiliranim interferonom uz ribavirin. Medijan početnog broja trombocita bio je 59 500/µl u obje terapijske skupine: 0,8% uključenih bolesnika imalo je broj trombocita < 20 000/µl, 28% < 50 000/µl, a 72% ≥ 50 000/µl.

Ispitivanja su se sastojala od dvije faze - faze prije antivirusnog liječenja i faze tijekom antivirusnog liječenja. U fazi prije antivirusnog liječenja, bolesnici su otvoreno primali eltrombopag kako bi povećali broj trombocita na ≥ 90 000/µl u ENABLE 1 i ≥ 100 000/µl u ENABLE 2 ispitivanju. Medijan vremena potrebnog da se dostigne ciljni broj trombocita ≥ 90 000/µl (ENABLE 1) ili ≥ 100 000/µl (ENABLE 2) bio je 2 tjedna.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja je bila održani virološki odgovor (SVR, engl. sustained virologic response), definiran kao postotak bolesnika s nemjerljivom razinom HCV-RNA u 24. tjednu nakon završetka planiranog razdoblja liječenja.

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

U oba HCV ispitivanja, značajno veći udio bolesnika koji je liječen eltrombopagom (n=201, 21%), postigao je SVR u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (n=65, 13%) (vidjeti tablicu 10). Poboljšanje u udjelu bolesnika koji su postigli SVR bilo je konzistentno kroz sve podskupine u randomizacijskom stratumu (početni broj trombocita (< 50 000 nasuprot > 50 000), količina virusa (< 800 000 IU/ml nasuprot 800 000 IU/ml) i genotip (2/3 nasuprot 1/4/6)).

Tablica 10 Virološki odgovor bolesnika s HCV-om u ENABLE 1 i ENABLE 2

	Zbirni podaci		**ENABLE 1[a]**		**ENABLE 2[b]**	
Bolesnici koji su dostigli ciljni broj trombocita i započeli antivirusno liječenje [c]	1 439/1 520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	**Placebo**	**Eltrombopag**	**Placebo**	**Eltrombopag**	**Placebo**
Ukupni broj bolesnika koji ulaze u fazu antivirusnog liječenja	**n=956**	**n=485**	**n=450**	**n=232**	**n=506**	**n=253**
	% bolesnika koji su postigli virološki odgovor					
Ukupni SVR [d]	21	13	23	14	19	13
HCV RNA Genotip						
Genotip 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotip 1/4/6[e]	15	8	18	10	13	7
Razina albumina [f]						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
MELD indeks[f]						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

a Eltrombopag dan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a (180 µg jednom tjedno tijekom 48 tjedana za genotip 1/4/6; 24 tjedna za genotip 2/3) uz ribavirin (800 do 1200 mg dnevno u 2 odvojene peroralne doze)

b Eltrombopag dan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b (1,5 µg/kg jednom tjedno tijekom 48 tjedana za genotip 1/4/6; 24 tjedna za genotip 2/3) uz ribavirin (800 do 1400 mg peroralno u 2 odvojene doze)

c Ciljni broj trombocita bio je ≥ 90 000/µl u ENABLE 1 i ≥ 100 000/µl u ENABLE 2. U ENABLE 1 ispitivanju, 682 bolesnika su randomizirana za fazu antivirusnog liječenja; međutim, 2 su bolesnika povukla pristanak prije početka uzimanja antivirusnog liječenja.

d p-vrijednost < 0,05 za eltrombopag u odnosu na placebo

e 64% bolesnika koji su sudjelovali u ENABLE 1 i ENABLE 2 imali su genotip 1

f post-hoc analize

Druga sekundarna otkrića ispitivanja uključivala su sljedeće: značajno manje bolesnika koji su primali terapiju eltrombopagom je ranije prekinulo antivirusno liječenje u usporedbi s placebom (45% nasuprot 60%, p=< 0,0001). U usporedbi s placebom veći udio bolesnika na eltrombopagu nije trebao smanjiti dozu antivirusnog lijeka (45% nasuprot 27%). Liječenje eltrombopagom je odgodilo i smanjilo broj smanjenja doze peginterferona.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka eltrombopaga u svim podskupinama pedijatrijske populacije u sekundarnoj trombocitopeniji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Farmakokinetika

Podaci o koncentraciji eltrombopaga u plazmi kroz vrijeme, prikupljeni u 88 bolesnika s ITP-om u ispitivanjima TRA100773A i TRA100773B, udruženi su s podacima 111 zdravih odraslih ispitanika u analizi farmakokinetike u populaciji. Prikazani su $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi i procjene C_{max} za bolesnike s ITP-om (tablica 11).

Tablica 11 Geometrijska srednja vrijednost (95%-ni interval pouzdanosti) farmakokinetskih parametara eltrombopaga u stanju dinamičke ravnoteže, za odrasle osobe s ITP-om

Doza eltrombopaga, jednom dnevno	N	$AUC_{(0-\tau)}$[a], µg.h/ml	C_{max}[a], µg/ml
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18, 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73, 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0, 14,5)

a $AUC_{(0-\tau)}$ i C_{max} bazirani na post-hoc procjenama farmakokinetike u populaciji.

Podaci o koncentraciji eltrombopaga u plazmi tijekom vremena za 590 bolesnika s HCV-om uključenih u fazu III ispitivanja TPL103922/ENABLE 1 i TPL108390/ENABLE 2 bile su združene s podacima bolesnika s HCV-om uključenih u fazu II ispitivanja TPL102357 i zdravih odraslih ispitanika u populaciji za PK analizu. Procjene C_{max} i $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi za odrasle bolesnike s HCV-om uključene u fazu III ispitivanja za svaku ispitivanu dozu prikazane su u tablici 12.

Tablica 12 Geometrijska srednja vrijednost (95% CI) stanja dinamičke ravnoteže farmakokinetičkih parametara eltrombopaga u plazmi u bolesnika s kroničnim HCV-om

Doza eltrombopaga, jednom dnevno	N	$AUC_{(0-\tau)}$ (µg.h/ml)	C_{max} (µg/ml)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97, 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81, 21,91)

Podaci predstavljeni kao geometrijska srednja vrijednost (95% CI).
$AUC_{(0-\tau)}$ i C_{max} temeljeni na populacijskoj PK post-hoc procjeni pri najvišoj dozi u podacima za svakog bolesnika.

Apsorpcija i bioraspoloživost

Apsorbirani eltrombopag doseže vršnu koncentraciju 2-6 sati nakon peroralne primjene. Istodobna primjena eltrombopaga s antacidima i ostalim proizvodima koji sadrže polivalentne katione poput mliječnih proizvoda ili preparata minerala, značajno smanjuju izloženost eltrombopagu (vidjeti dio 4.2). U ispitivanju relativne bioraspoloživosti u odraslih, eltrombopag prašak za oralnu suspenziju uzrokovao je 22% viši plazmatski $AUC_{0-\infty}$ od formulacije filmom obložene tablete. Apsolutna oralna bioraspoloživost eltrombopaga nakon primjene u ljudi nije ustanovljena. Na temelju izlučivanja mokraćom i metabolita eliminiranih stolicom, oralna apsorpcija lijeka nakon primjene jedne doze otopine eltrombopaga od 75 mg, procijenjena je da iznosi barem 52%.

Distribucija

Eltrombopag se izrazito veže za proteine ljudske plazme (> 99,9%), prvenstveno za albumin. Eltrombopag je supstrat BCRP-a, ali ne i P-glikoprotein-a ili OATP1B1.

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Biotransformacija

Eltrombopag se primarno metabolizira cijepanjem, oksidacijom i konjugacijom s glukuronskom kiselinom, glutationom ili cisteinom. U ispitivanju kod kojeg je korišten radioaktivno obilježen lijek u ljudi, eltrombopag je bio odgovoran za otprilike 64% $AUC_{0-\infty}$ radioaktivnog ugljika u plazmi. Manje značajni metaboliti nastali glukuronidacijom i oksidacijom su također detektirani. *In vitro* ispitivanja upućuju na to da su CYP1A2 i CYP2C8 odgovorni za oksidativni metabolizam eltrombopaga. Uridin difosfoglukuronil transferaze UGT1A1 i UGT1A3 su odgovorne za glukuronidaciju, a bakterije u donjem dijelu probavnog sustava bi mogle biti odgovorne za put odstranjivanja cijepanjem.

Eliminacija

Apsorbirani eltrombopag se vrlo opsežno metabolizira. Glavni put izlučivanja je putem stolice (59%), dok se 31% doze nađe u mokraći u obliku metabolita. Nepromijenjeni eltrombopag se ne nalazi u urinu. Nepromijenjeni eltrombopag izlučen stolicom čini otprilike 20% doze. Poluvrijeme eliminacije eltrombopaga iz plazme iznosi otprilike 21-32 sata.

Farmakokinetičke interakcije

Prema humanim ispitivanjima s radioaktivno obilježenim eltrombopagom, glukuronidacija igra malu ulogu u metabolizmu eltrombopaga. Ispitivanja na humanim mikrosomima jetre identificirala su UGT1A1 i UGT1A3 kao enzime odgovorne za glukuronidaciju eltrombopaga. Eltrombopag je bio i inhibitor niza UGT enzima *in vitro*. Klinički značajne interakcije s lijekovima, koje bi uključivale glukuronidaciju, se ne očekuju zbog ograničenog doprinosa pojedinih UGT enzima glukuronidaciji eltrombopaga.
Otprilike 21% primijenjene doze eltrombopaga je podvrgnuto oksidativnom metaboliziranju. Ispitivanja na humanim jetrenim mikrosomima identificirala su CYP1A2 i CYP2C8 kao enzime odgovorne za oksidaciju eltrombopaga. Na temelju *in vitro* i *in vivo* podataka, eltrombopag ne inhibira niti inducira CYP enzime (vidjeti dio 4.5).

In vitro ispitivanja pokazuju da je eltrombopag inhibitor OATP1B1 transportera i inhibitor BCRP transportera i da je eltrombopag povećao izloženost supstrata OATP1B1 i BCRP rosuvastatina u kliničkom ispitivanju interakcije lijekova (vidjeti dio 4.5). U kliničkim ispitivanjima s eltrombopagom bila je preporučena redukcija doze statina za 50%.

Eltrombopag tvori kelate s polivalentnim kationima poput željeza, kalcija, magnezija, aluminija, selena i cinka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

In vitro ispitivanja pokazala su da eltrombopag nije supstrat za polipeptidni transporter organskih aniona OATP1B1, nego je njegov inhibitor (IC_{50} vrijednost od 2,7 μM [1,2 μg/ml]). *In vitro* ispitivanja su također pokazala da je eltrombopag supstrat i inhibitor proteina rezistencije raka dojke (BCRP) (IC_{50} vrijednost od 2,7 μM [1,2 μg/ml]).

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika eltrombopaga proučavana je nakon primjene eltrombopaga odraslim bolesnicima s bubrežnim oštećenjem. Nakon jednokratne primjene doze od 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga je bila 32% do 36% niža u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega, i 60% niža u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, u odnosu na zdrave dobrovoljce. Postojala je i značajna varijabilnost i preklapanje u izloženostima između bubrežnih bolesnika i zdravih dobrovoljaca. Koncentracije nevezanog eltrombopaga (aktivni oblik), koji se inače u visokom postotku veže za proteine plazme, nisu bile mjerene. Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom moraju uzimati eltrombopag s oprezom i biti detaljno praćeni, npr. kontrolom kreatinina u krvi i/ili analizom urina (vidjeti dio 4.2). Djelotvornost i sigurnost eltrombopaga nije ustanovljena za bolesnike s umjerenim do teškim

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

oštećenjem bubrega i jetre.

Oštećenje jetre

Farmakokinetika eltrombopaga proučavana je nakon primjene eltrombopaga odraslim bolesnicima s jetrenim oštećenjem. Nakon jednokratne primjene doze od 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga je bila 41% viša u bolesnika s blagim oštećenjem jetre, i 80% do 93% viša u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre, u odnosu na zdrave dobrovoljce. Postojala je i značajna varijabilnost i preklapanje u izloženostima između bolesnika s oštećenjem jetre i zdravih dobrovoljaca. Koncentracije nevezanog eltrombopaga (aktivan), koji se inače u visokom postotku veže za proteine plazme, nisu bile mjerene.

Utjecaj oštećenja jetre na farmakokinetiku eltrombopaga nakon ponovljene primjene procjenjivan je koristeći analize farmakokinetike u populaciji 28 zdravih odraslih osoba i 714 bolesnika s oštećenjem jetre (673 bolesnika s HCV-om i 41 bolesnik s kroničnom bolešću jetre druge etiologije). Od 714 bolesnika, 642 su bili s blagim oštećenjem jetre, 67 s umjerenim oštećenjem jetre i 2 s teškim oštećenjem jetre. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, bolesnici s blagim oštećenjem jetre imali su približno 111% (95% CI: 45% do 283%) više vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi, dok su bolesnici s umjerenim oštećenjem jetre imali 183% (95% CI: 90% do 459%) više vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi.

Stoga, eltrombopag ne bi smjeli uzimati bolesnici s ITP-om s oštećenjem jetre (≥ 5 bodova prema Child-Pugh ljestvici) osim ako očekivana dobrobit ne nadmašuje već poznati rizik za trombozu portalne vene (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Za bolesnike sa HCV-om treba započeti terapiju eltrombopagom dozom od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.2).

Rasa

Utjecaj etničke (istočnoazijske) pripadnosti na farmakokinetiku eltrombopaga procjenjivan je koristeći podatke iz populacijske analize farmakokinetike 111 zdravih odraslih osoba (31 iz istočne Azije) i 88 bolesnika s ITP-om (18 iz istočne Azije). Na temelju procjena iz spomenute analize istočnoazijski bolesnici s ITP-om, imali su otprilike 49% više plazmatske vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u odnosu na ne-istočnoazijske bolesnike pretežno bijele rase (vidjeti dio 4.2).

Utjecaj pripadnosti istočno/jugoistočnoazijskoj etničkoj skupini na farmakokinetiku eltrombopaga je procijenjen koristeći analizu populacijske farmakokinetike u 635 bolesnika s HCV-om (145 iz istočne Azije i 69 iz jugoistočne Azije). Temeljem procjena analize populacijske farmakokinetike, bolesnici iz istočne/jugoistočne Azije imali su približno 55% veće vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi u usporedbi s bolesnicima drugih rasa koji su bili većinom bijele rase (vidjeti dio 4.2).

Spol

Utjecaj spola na farmakokinetiku eltrombopaga procjenjivan je koristeći podatke iz populacijske analize farmakokinetike 111 zdravih odraslih osoba (14 žena) i 88 bolesnika s ITP-om (57 žena). Na temelju procjena iz spomenute analize, žene s ITP-om imale su otprilike 23% više plazmatske vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u odnosu na muškarce, a bez prilagođavanja obzirom na tjelesnu težinu.

Utjecaj spola na farmakokinetiku eltrombopaga procijenjen je koristeći analizu populacijske farmakokinetike na 635 bolesnika s HCV-om (260 žena). Temeljem procijenjenog modela, bolesnice s HCV-om imale su približno 41% više vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi u usporedbi s muškim bolesnicima.

Dob

Utjecaj dobi na farmakokinetiku eltrombopaga procijenjen je koristeći analizu populacijske farmakokinetike na 28 zdravih ispitanika, 673 bolesnika s HCV-om i 41 bolesnik s kroničnom bolešću

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

jetre druge etiologije u rasponu od 19 do 74 godina starosti. Ne postoje farmakokinetički podatci o korištenju eltrombopaga u bolesnika ≥ 75 godina. Temeljem procijenjenog modela, stariji (≥ 65 godina) bolesnici imali su približno 41% veće vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi u usporedbi s mlađim bolesnicima (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do 17 godina)

Farmakokinetika eltrombopaga ocijenjena je u 168 pedijatrijskih bolesnika s ITP-om koji su primali dozu jednom dnevno u dva ispitivanja, TRA108062/PETIT i TRA115450/PETIT-2. Prividni klirens eltrombopaga iz plazme nakon peroralne primjene (CL/F) povećao se s povećanjem tjelesne težine. Učinci rase i spola na procjene plazmatskog CL/F-a eltrombopaga bili su dosljedni između pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Istočno/jugoistočnoazijski pedijatrijski bolesnici s ITP-om imali su otprilike 43% više vrijednosti plazmatskog $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u usporedbi s ne-azijskim bolesnicima. Ženski pedijatrijski bolesnici s ITP-om imali su otprilike 25% više vrijednosti plazmatskog $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u odnosu na muške bolesnike.

Farmakokinetički parametri eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om prikazani su u tablici 13.

Tablica 13 Geometrijska srednja vrijednost (95% CI) farmakokinetičkih parametara plazmatskog eltrombopaga u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om (režim doziranja 50 mg jednom dnevno)

Dob	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{(0-\tau)}$ (µg.hr/ml)
12 do 17 godina (n=62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6 do 11 godina (n=68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1 do 5 godina (n=38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)

Podaci prikazani kao geometrijske srednje vrijednosti (95% CI). $AUC_{(0-\tau)}$ i C_{max} temeljeni na post-hoc procjenama populacijske farmakokinetike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza

Eltrombopag ne potiče stvaranje trombocita u miševa, štakora ili pasa, zbog jedinstvene specifičnosti TPO receptora. Stoga podaci od ovih životinja ne odražavaju u potpunosti moguće štetne učinke u ljudi vezane uz farmakološke karakteristike eltrombopaga, uključujući i ispitivanja učinka na reprodukciju i ispitivanja karcinogenosti.

U glodavaca je zabilježena pojava katarakte vezane uz liječenje eltrombopagom, a koja je bila ovisna o dozi i duljini primjene. Pri ≥ 6 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti odraslih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta većoj kliničkoj izloženosti od odraslih bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerenoj AUC-om, katarakta je zamijećena u miševa nakon 6 tjedana i štakora nakon 28 tjedana primjene lijeka. Pri ≥4 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta većoj kliničkoj izloženosti od bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerenoj AUC-om, katarakta je zabilježena u miševa nakon 13 tjedana i u štakora nakon 39 tjedana primjene lijeka. U juvenilnih štakora prije odbijanja od sise, koji su primali doze od 4.-32. dana (što otprilike odgovara 2-godišnjem djetetu na kraju razdoblja primjene doze), pri dozama koje se ne podnose dobro bila su uočena zamućenja oka (histologija nije obavljena) pri izloženosti koja je 9 puta veća od maksimalne kliničke izloženosti u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri 75 mg/dan, mjerene AUC-om. Međutim, katarakte nisu bile uočene u juvenilnih štakora kojima su davane podnošljive doze koje su 5 puta veće od kliničke izloženosti u pedijatrijskih bolesnika s

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

ITP-om, mjerene AUC-om. Katarakte nisu nađene u odraslih pasa nakon 52 tjedna primjene lijeka pri 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i ekvivalentom kliničkoj izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerena AUC-om.
Toksičnost za bubrežne tubule primijećena je u ispitivanjima u trajanju do 14 dana u miševa i štakora, pri izloženostima koje su općenito bile povezane s morbiditetom i mortalitetom. Toksičnost za tubule je također primijećena u dvogodišnjem oralnom ispitivanju karcinogenosti na miševima, u dozama od 25, 75 i 150 mg/kg/dan. Učinci su bili manje teški pri nižim dozama i bili su karakterizirani nizom regenerativnih promjena. Temeljeno na AUC, izloženost pri najnižim dozama bila je 1,2 ili 0,8 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 0,6 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan. Učinci na bubrege nisu primijećeni u štakora nakon 28 tjedana niti u pasa nakon 52 tjedna pri 4, odnosno 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti odraslih bolesnika s ITP-om te 3, odnosno 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti, odnosno ekvivalentnoj kliničkoj izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerenoj AUC-om.

Degeneracija i/ili nekroza hepatocita, često praćena porastom jetrenih enzima u serumu, zamijećena je u miševa, štakora i pasa, pri dozama koje su bile povezane s morbiditetom i mortalitetom ili su bile slabo podnošljive. Nisu zabilježeni učinci na jetru pri kroničnoj primjeni u štakora (28 tjedana) ili pasa (52 tjedna) pri izloženosti većoj 4, odnosno 2 puta od kliničke izloženosti odraslih bolesnika s ITP-om te 3 ili 2 puta većoj od kliničke izloženosti pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti ili ekvivalentnoj kliničkoj izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjereno AUC-om.

U slabo podnošljivim dozama u štakora i pasa (> 10 ili 7 puta kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i > 4 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjereno AUC-om) zabilježeni su smanjen broj retikulocita i regenerativna eritroidna hiperplazija koštane srži (samo u štakora) tijekom kratkoročnih studija. Nije bilo značajnijih učinaka na ukupan broj crvenih krvnih stanica ili broj retikulocita nakon primjene lijeka do 28 tjedana u štakora, 52 tjedna u pasa ili 2 godine u miševa ili štakora, u maksimalnim toleriranim dozama koje su bile 2-4 puta više od kliničke izloženosti u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i ≤ 2 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerene AUC-om.

Endostealna hiperostoza je zamijećena u 28-tjednom ispitivanju toksičnosti na štakorima, pri netolerirajućim dozama od 60 mg/kg/dan (doza 6 ili 4 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC). Nisu nađene promjene na kostima miševa i štakora nakon izloženosti tijekom cijelog života (2 godine) pri 4 ili 2 puta većoj od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC.

Karcinogenost i mutagenost

Eltrombopag nije bio karcinogen za miševe u dozama do 75 mg/kg/dan ili u štakora pri dozama do 40 mg/kg/dan (izloženost veća do 4 ili 2 puta od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjereno AUC). Eltrombopag nije pokazao mutageno ili klastogeno svojstvo u probi bakterijskih mutacija ili u dvije *in vivo* probe na štakorima (DNA sinteza u jezgricama i nepredviđena DNA sinteza pri izloženosti 10 ili 8 puta većoj od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 7 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na C_{max}). U *in vitro* probi mišjeg limfoma, eltrombopag je bio granično pozitivan (porast učestalosti mutacija < 3 puta). Ovi *in vitro* i *in vivo* nalazi govore u prilog tome da eltrombopag ne predstavlja genotoksični rizik za ljude.

Reproduktivna toksičnost

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Eltrombopag nije utjecao na plodnost ženki, rani embrionalni razvoj ili embriofetalni razvoj štakora u dozama do 20 mg/kg/dan (2 puta veća od kliničke izloženosti odraslih bolesnika ili adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i ekvivalent kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC). Također nije bilo učinka na embriofetalni razvoj zečeva u dozama do 150 mg/kg/dan, najvišoj testiranoj dozi (0,3 do 0,5 puta veća od kliničke izloženosti bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan,temeljeno na AUC). Međutim pri dozama toksičnim za ženku štakora od 60 mg/kg/dan (6 puta veća od kliničke izloženosti bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan temeljeno na AUC), primjena eltrombopaga je bila povezana s letalitetom embrija (povišeni pre- i post-implantacijski gubitak), smanjenjem fetalne tjelesne težine i težine gravidnog uterusa u studiji plodnosti ženki te niskom incidencijom cervikalnih rebara i smanjenjem fetalne tjelesne težine u studijama embriofetalnog razvoja. Eltrombopag se tijekom trudnoće može koristiti samo ako očekivana korist opravdava potencijalni rizik za fetus (vidjeti dio 4.6). Eltrombopag nije utjecao na plodnost mužjaka štakora u dozama do 40 mg/kg/dan, najvišoj testiranoj dozi (3 puta veća od kliničke izloženosti bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC). U studiji pre- i post-natalnog razvoja štakora, nije bilo nepoželjnih učinaka na trudnoću, porod ili laktaciju F0 ženki štakora, u dozama netoksičnim po majku (10 i 20 mg/kg/dan) i nije bilo učinka na rast, razvoj, neurobihevioralnu ili reproduktivnu funkciju potomstva (F1). Eltrombopag je detektiran u plazmi svih F1 mladunaca štakora, tijekom sva 22 sata uzimanja uzoraka nakon primjene lijeka u F0 grupi, što upućuje na to da je izloženost mladunaca eltrombopagu nastupila putem mlijeka (laktacijom).

Fototoksičnost

In vitro ispitivanja s eltrombopagom sugeriraju potencijalni rizik od fototoksičnosti, međutim, u glodavaca nije bilo dokaza kožne fototoksičnosti (10 ili 7 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 5 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC) ili fototoksičnosti za oči (≥ 4 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC). Nadalje, kliničko farmakološko ispitivanje na 36 ispitanika nije pokazalo da je fotoosjetljivost povećana nakon primjene 75 mg eltrombopaga. Isto je mjereno odgođenim fototoksičnim indeksom. Ipak, potencijalni rizik od fotoalergija se ne može isključiti, obzirom da se specifične pretkliničke studije nisu mogle provesti.

Ispitivanja juvenilnih životinja

U štakora prije odbijanja od sise, pri dozama koje se ne podnose dobro bili su uočeni opaciteti oka. Pri podnošljivim dozama nisu uočeni opaciteti oka (vidjeti podnaslov „Sigurnosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza“). Zaključno, uzimajući u obzir granice izloženosti temeljem AUC-a, rizik od katarakti povezanih s eltrombopagom u pedijatrijskih bolesnika ne može se isključiti. Nema nalaza u juvenilnih štakora koji bi upućivali na veći rizik od toksičnosti uz liječenje eltrombopagom u pedijatrijskih u odnosu na odrasle bolesnike s ITP-om.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:
manitol (E421)
povidon (E1201)
celuloza, mikrokristalična (E460(i))
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat (E470b)

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Ovojnica tablete:
25 mg:
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

50 mg:
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)
indigo carmine aluminium lake (E132)
željezov oksid, žuti (E172)

75 mg:
hipromeloza (E464)
željezov oksid, crveni (E172)
makrogol (E1521)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/ PVC/Al blisteri u kutiji koja sadrži 14 ili 28 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 84 (3 pakiranja po 28) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSN Labs Europe Limited,
KW20A, Corradino Park,
Paola PLA 3000,
Malta

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO

Eltrombopag MSN 25 mg filmom obložene tablete: HR-H-221625392
Eltrombopag MSN 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-120593248
Eltrombopag MSN 75 mg filmom obložene tablete: HR-H-871240220

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. ožujka 2025./ -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19. travnja 2026.

HALMED
02 - 06 - 2026
ODOBRENO