

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eltrombopag Reddy 25 mg filmdragerade tabletter
Eltrombopag Reddy 50 mg filmdragerade tabletter
Eltrombopag Reddy 75 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Eltrombopag Reddy 25 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 25 mg eltrombopag.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 46 mg laktos.

Eltrombopag Reddy 50 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 50 mg eltrombopag.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 92 mg laktos.

Eltrombopag Reddy 75 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 75 mg eltrombopag.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 138 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Eltrombopag Reddy 25 mg filmdragerade tabletter

Runda, bikonvexa, bruna till mörkbruna filmdragerade tabletter på ca 7 mm märkta med "EL" på ena sidan och "2" på den andra.

Eltrombopag Reddy 50 mg filmdragerade tabletter

Runda, bikonvexa, bruna till rödbruna filmdragerade tabletter, ca 9 mm stora, märkta med "EL" på ena sidan och "3" på andra sidan.

Eltrombopag Reddy 75 mg filmdragerade tabletter

Runda, bikonvexa, ljusbruna till brunfärgade filmdragerade tabletter, ca 11 mm stora, märkta med "EL" på ena sidan och "4" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eltrombopag Reddy är avsett för behandling av vuxna patienter med primär immunologisk

trombocytopeni (ITP) som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Eltrombopag Reddy är avsett för behandling av pediatrika patienter från 1 års ålder med primär immunologisk trombocytopeni (ITP) med duration 6 månader eller längre från diagnos och som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Eltrombopag Reddy är avsett för vuxna patienter med kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion för behandling av trombocytopeni, i fall där låga trombocytnivåer är den huvudsakliga faktorn som förhindrar initieringen eller begränsar möjligheten att bibehålla optimal interferon-baserad terapi (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Eltrombopagbehandlingen bör initieras och fortgå under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av hematologiska sjukdomar eller behandling av kronisk hepatit C och dess komplikationer.

Dosering

Dosen av eltrombopag ska anpassas individuellt baserat på patientens trombocytantal. Behandlingsmålet med eltrombopag ska inte vara att normalisera antalet trombocyter.

Andra produkter med andra styrkor kan behöva användas eftersom Eltrombopag Reddy inte finns tillgänglig så att den kan användas för alla doser.

Pulver till oral suspension kan leda till högre eltrombopagexponering än tabletter (se avsnitt 5.2). När man går över från tabletter till pulver för oral suspension ska trombocytantalet kontrolleras varje vecka i 2 veckor.

Immunologisk (primär) trombocytopeni

Den lägsta möjliga dosen av eltrombopag för att uppnå och bibehålla antalet trombocyter till $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ ska användas. Dosjusteringar är baserade på svaret i trombocytantal. Eltrombopag får inte användas för att normalisera antalet trombocyter. I kliniska studier ökade antalet trombocyter generellt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling med eltrombopag och minskade inom 1 till 2 veckor efter avslutad behandling.

Vuxna samt pediatrik population i ålder 6 till 17 år

Den rekommenderade startdosen av eltrombopag är 50 mg en gång dagligen. För patienter av öst-/sydostasiatiskt ursprung, bör behandlingen med eltrombopag inledas med en reducerad dos på 25 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population i ålder 1–5 år

Den rekommenderade startdosen av eltrombopag är 25 mg en gång dagligen.

Övervakning och dosjustering

Efter att behandling med eltrombopag inletts ska dosen justeras så att ett trombocytantal på $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ erhålls och bibehålls, för att minska blödningsrisken. En daglig dos på 75 mg får inte överskridas.

Hematologiska prover och leverprover bör kontrolleras regelbundet under hela behandlingen med eltrombopag och doseringen för eltrombopag ändras baserat på trombocytantal enligt beskrivningen i

tabell 1. Under behandlingen med eltrombopag ska fullständigt blodstatus, inklusive trombocytantal och perifert blodutstryk, bedömas varje vecka tills ett stabilt trombocytantal ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ i minst 4 veckor) har uppnåtts. Fullständig blodstatus med trombocytantal och perifert blodutstryk bör utföras varje månad därefter.

Tabell 1 Dosjusteringar av eltrombopag hos ITP-patienter

Trombocytantal	Dosjustering eller svar
<50 000/ μl efter minst 2 veckors behandling	Öka den dagliga dosen med 25 mg till högst 75 mg/dag*.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ till $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Använd lägsta dos av eltrombopag och/eller samtidig ITP-behandling för att bibehålla ett trombocytantal som förhindrar eller minskar blödning.
>150 000/ μl till $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Minska den dagliga dosen med 25 mg. Vänta 2 veckor så att effekterna kan bedömas av denna och eventuella följande dosjusteringar*.
>250 000/ μl	Upphör med eltrombopag. Öka frekvensen för trombocytövervakningen till två gånger i veckan. När trombocytantalet är $\leq 100\,000/\mu\text{l}$ inleds terapin igen med en daglig dos minskad med 25 mg.

* För patienter som tar 25 mg eltrombopag en gång varannan dag ökas dosen till 25 mg en gång dagligen.

♦ För patienter som tar 25 mg eltrombopag en gång dagligen bör man överväga att dosera antingen 12,5 mg en gång dagligen eller 25 mg en gång varannan dag.

Eltrombopag kan administreras som tillägg till andra ITP-läkemedel. Doseringen för samtidiga ITP-läkemedel bör ändras beroende på vad som är medicinskt lämpligt så att för kraftiga öknings av trombocytantalet undviks under behandlingen med eltrombopag.

Det är nödvändigt att vänta i minst 2 veckor och observera effekten av en dosjustering på patientens trombocytsvar innan en ytterligare dosjustering övervägs.

Standarddosjusteringen av eltrombopag, antingen minskning eller ökning, bör vara 25 mg en gång dagligen.

Utsättning

Behandlingen med eltrombopag ska sättas ut om trombocytantalet inte ökar till en nivå som är tillräcklig för att undvika kliniskt betydelsefulla blödningar efter 4 veckors eltrombopagbehandling med 75 mg en gång dagligen.

Patienten ska regelbundet utvärderas kliniskt och fortsättning av behandlingen ska beslutas på individuell basis av den behandlande läkaren. För icke-splenektomerade patienter ska detta innefatta utvärdering avseende splenektomi. Trombocytopeni kan återkomma vid utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Kronisk hepatit C (HCV) -associerad trombocytopeni

När eltrombopag ges i kombination med antivirala läkemedel hänvisas till den fullständiga produktresumén för respektive samtidigt givet läkemedel för utförliga uppgifter om relevant

säkerhetsinformation eller kontraindikationer.

I kliniska studier började antalet trombocyter generellt öka inom 1 vecka efter påbörjad behandling med eltrombopag. Målet med behandlingen med eltrombopag bör vara att uppnå den miniminivå för antalet trombocyter som behövs för att inleda antiviral terapi, i enlighet med rekommendationer i klinisk praxis. Under antiviral terapi bör syftet med behandlingen vara att hålla trombocytantalet på en nivå som förhindrar risken för blödningskomplikationer vanligen runt 50 000-75 000/ μ l.

Trombocytantal >75 000/ μ l bör undvikas. Den lägsta dosen av eltrombopag som behövs för att uppnå målen bör användas. Dosjusteringar baseras på svaret i trombocytantal.

Initial dosering

Behandlingen bör initieras med eltrombopag med en dos på 25 mg en gång dagligen. Ingen dosjustering är nödvändig hos HCV-patienter av öst-/sydostasiatisk härkomst eller patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Övervakning och dosjustering

Dosen eltrombopag ska justeras stegvis med 25 mg varannan vecka enligt behov för att uppnå det trombocytantal som krävs för att initiera antiviral terapi. Trombocytantalet bör övervakas varje vecka innan antiviral terapi påbörjas. Vid initiering av antiviral terapi kan trombocytantalet sjunka, direkta dosjusteringar av eltrombopag bör därför undvikas (se tabell 2).

Under antiviral terapi ska eltrombopagdoserna justeras enligt behov för att undvika dosreduktion av peginterferon på grund av minskat antal trombocyter vilket kan öka risken för blödningar (se tabell 2). Trombocytantalet bör övervakas varje vecka under antiviral terapi tills ett stabilt trombocytantal uppnås, vanligen runt 50 000-75 000/ μ l. Fullständig blodstatus inklusive trombocytantal och perifert blodutstryk bör erhållas varje månad därefter. Dosreduktion på den dagliga dosen med 25 mg bör övervägas om trombocytantalet överskrider det önskade målantalet. Det är rekommenderat att vänta 2 veckor med att bedöma effekterna av detta och eventuella fortsatta dosjusteringar.

En dos på 100 mg eltrombopag en gång dagligen får inte överskridas.

Tabell 2 Dosjusteringar av eltrombopag till HCV-patienter under antiviral terapi

Antal trombocyter	Dosjustering eller svar
<50 000/ μ l efter minst 2 veckors behandling	Öka den dagliga dosen med 25 mg till högst 100 mg/dag.
$\geq$ 50 000/ μ l till $\leq$ 100 000/ μ l	Använd den lägsta möjliga dosen av eltrombopag för att undvika dosreduktion av peginterferon.
>100 000/ μ l till $\leq$ 150 000/ μ l	Minska den dagliga dosen med 25 mg. Vänta 2 veckor för att utvärdera effekten av detta och eventuella efterföljande dosjusteringar*.
>150 000/ μ l	Avbryt behandlingen med eltrombopag, öka frekvensen av trombocytövervakningen till 2 gånger/vecka. När trombocytantalet är $\leq$ 100 000/ μ l, återuppta behandlingen med den dagliga dosen minskad med 25 mg*.

* För patienter som tar 25 mg eltrombopag en gång dagligen, bör man överväga att återuppta behandlingen med 25 mg varannan dag.

♦ Vid initiering av antiviral terapi kan trombocytantalet sjunka, direkta dosreduktioner av

eltrombopag bör därför undvikas.

Utsättning

Om inte önskade trombocytnivåer har uppnåtts efter 2 veckors behandling med 100 mg eltrombopag, bör eltrombopag sättas ut.

Eltrombopagbehandlingen bör avslutas när den antivirala terapin avbryts om inte annat kan motiveras. Överdrivet svar i trombocytantal, eller avvikelser i viktiga levertester kräver också utsättning.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion ska använda eltrombopag med försiktighet och under noggrann övervakning, t.ex. genom test av serumkreatinin och/eller urinanalys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Eltrombopag bör inte användas till patienter med ITP som har nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≥ 5) såvida inte den förväntade nyttan överväger den konstaterade risken för trombos i vena portae (se avsnitt 4.4).

Om användning av eltrombopag anses nödvändig hos patienter med ITP och som har nedsatt leverfunktion, ska startdosen vara 25 mg en gång dagligen. Efter påbörjad eltrombopagbehandling hos patienter med nedsatt leverfunktion ska ett intervall på 3 veckor observeras innan dosen höjs.

Ingen dosjustering krävs för trombocytopena patienter med kronisk HCV och lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≤ 6). Hos patienter med kronisk HCV och nedsatt leverfunktion bör eltrombopagbehandlingen initieras med en dos på 25 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2). Efter initiering av eltrombopag till patienter med nedsatt leverfunktion ska ett intervall på 2 veckor observeras innan dosen höjs.

Det finns en ökad risk för biverkningar, inklusive leverdekomensation och tromboemboliska händelser (TEEs), hos trombocytopena patienter med avancerad kronisk leversjukdom som behandlas med eltrombopag antingen som förberedelse inför invasiva procedurer eller HCV-patienter som genomgår antiviral behandling (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Äldre

Det finns endast begränsade uppgifter om användning av eltrombopag till patienter med ITP i åldrarna 65 år och äldre och ingen klinisk erfarenhet till patienter med ITP över 85 år. I de kliniska studierna av eltrombopag iaktogs totalt sett inga kliniskt signifikanta skillnader i säkerhet för eltrombopag mellan patienter som var minst 65 år gamla och yngre patienter. Annan rapporterad klinisk erfarenhet har inte identifierat skillnader i svar mellan äldre och yngre patienter, men större känslighet hos vissa äldre personer kan inte uteslutas (se avsnitt 5.2).

Det finns begränsade data på användningen av eltrombopag till patienter med HCV över 75 år. Försiktighet bör iakttas hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Öst-/sydostasiatiska patienter

För vuxna och pediatrika patienter med öst-/sydostasiatiskt ursprung, inklusive de med nedsatt leverfunktion, bör eltrombopagbehandlingen inledas med en dos på 25 mg en gång dagligen (se

avsnitt 5.2).

Övervakning av patientens trombocytantal ska fortsätta och standardkriterierna för ytterligare dosmodifiering följas.

Pediatrisk population

Eltrombopag rekommenderas inte till barn under 1 års ålder med ITP på grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt. Säkerhet och effekt för Eltrombopag Reddy har inte fastställts hos barn och ungdomar (<18 år) med kronisk HCV-relaterad trombocytopeni. Inga data finns tillgängliga.

Andra läkemedelsformer/styrkor kan vara lämpligare för administrering till den pediatrika populationen. För doser som inte kan uppnås med Eltrombopag Reddy finns andra styrkor av eltrombopag-läkemedel tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna ska tas minst två timmar före eller fyra timmar efter intag av produkter som innehåller polyvalenta katjoner (t.ex. järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen eller zink), såsom antacida, mejeriprodukter (eller andra livsmedel som innehåller kalcium) eller mineraltillskott (se avsnitt 4.5 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot eltrombopag eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Det finns en ökad risk för biverkningar, inklusive livshotande leverdekomensation och tromboemboliska händelser, hos trombocytopena HCV-patienter med avancerad kronisk leversjukdom, vilken definieras av låga albuminnivåer ≤ 35 g/l eller model for end stage liver disease (MELD) poäng ≥ 10 , när de behandlas med eltrombopag i kombination med interferonbaserad terapi. Dessutom var nyttan av behandlingen beträffande andelen som uppnår bibehållen virologisk respons (SVR) jämfört med placebo blygsam hos dessa patienter (särskilt för dem med baslinje-albumin ≤ 35 g/l) jämfört med gruppen totalt. Hos dessa patienter bör behandling med eltrombopag endast initieras av läkare med erfarenhet av behandling av avancerad HCV, och endast när risken för trombocytopeni eller utebliven antiviral terapi nödvändiggör behandlingen. Om behandlingen anses kliniskt indicerad, krävs noggrann övervakning av dessa patienter.

Kombination med direktverkande antivirala medel

Säkerhet och effekt har inte fastställts i kombination med direktverkande antivirala medel som godkänts för behandling av kronisk hepatit C-infektion.

Risk för levertoxicitet

Administrering av eltrombopag kan orsaka onormal leverfunktion och svår levertoxicitet, som kan vara livshotande (se avsnitt 4.8).

Alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och bilirubin i serum ska bestämmas innan eltrombopagbehandlingen inleds, varannan vecka under dosjusteringsfasen och varje månad efter att en stabil dos fastställts. Eltrombopag hämmar UGT1A1 och OATP1B1, vilket

kan leda till indirekt hyperbilirubinemi. Vid förhöjt bilirubinvärde ska fraktionering utföras. Onormala levervärden i serum ska kontrolleras med upprepade prover inom 3 till 5 dagar. Om de onormala värdena bekräftas ska de övervakas med fortsatta leverprover tills de försvinner, stabiliseras eller återgår till baslinjenivåerna. Eltrombopag ska sättas ut om ALAT-nivåerna ökar (≥ 3 gånger den övre gränsen för normalt [$\times$ ULN] hos patienter med normal leverfunktion, eller ≥ 3 gånger baslinjenivån eller

>5 gånger ULN (det lägsta värdet ska väljas som gräns) hos patienter med förhöjning i transaminaser före behandling) och är:

- progressiva eller
- ihållande under ≥ 4 veckor eller
- åtföljs av ökat direkt bilirubin eller
- åtföljs av kliniska symtom på leverskada eller bevis på hepatisk dekomensation.

Försiktighet ska iakttas när eltrombopag administreras till patienter med leversjukdom. Hos ITP-patienter ska en lägre startdos eltrombopag användas och noggrann övervakning ska utföras vid administrering till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Leverdekomensation (vid användning med interferon)

Leverdekomensation hos patienter med kronisk hepatit C: Övervakning krävs hos patienter med låga albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med MELD-poäng ≥ 10 vid baslinjen.

Patienter med kronisk HCV med levercirros kan löpa risk för leverdekomensation vid behandling med alfa-interferon. I tvåkontrollerade kliniska studier på trombocytopena patienter med HCV, inträffade leverdekomensation (ascites, hepatisk encefalopati, variceal blödning, spontan bakteriell peritonit) oftare i eltrombopagarmen (11 %) än i placeboarmen (6 %). Patienter med låga albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med en MELD-poäng ≥ 10 vid baslinjen, hade 3 gånger högre risk för leverdekomensation och en ökad risk för livshotande biverkningar jämfört med dem med mindre avancerad leversjukdom. Dessutom var nyttan av behandlingen beträffande andelen som uppnår SVR jämfört med placebo blygsam hos dessa patienter (särskilt för dem med baslinjealbumin ≤ 5 g/l) jämfört med gruppen totalt. Eltrombopag bör endast administreras till dessa patienter efter noggrant övervägande av de förväntade fördelarna i jämförelse med riskerna. Patienter med dessa egenskaper bör noga övervakas för tecken och symtom på leverdekomensation. Se respektive produktresumé för interferon gällande utsättningskriterier. Eltrombopag bör avslutas om den antivirala behandlingen avbryts på grund av leverdekomensation.

Trombotiska/tromboemboliska komplikationer

I kontrollerade studier på trombocytopena patienter med HCV som fick interferon-baserad terapi ($n=1\,439$), upplevde 38 av 955 patienter (4 %) som behandlades med eltrombopag och 6 av 484 patienter (1 %) i placebogruppen TEEs. Rapporterade trombotiska/tromboemboliska komplikationer inkluderade både venösa och arteriella händelser. Majoriteten av TEE var inte allvarliga och återställda vid slutet av studien. Trombos i vena portae var den vanligaste tromboemboliska händelsen i båda behandlingsgrupperna (2 % för patienter behandlade med eltrombopag jämfört med <1 % för placebo). Inget specifikt tidsmässigt samband mellan behandlingens början och de tromboemboliska händelserna observerades. Patienter med låga albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller MELD-poäng ≥ 10 löpte dubbelt så hög risk för tromboemboliska händelser jämfört med dem med högre albuminnivåer. Patienter ≥ 60 år hade dubbelt så hög risk för tromboemboliska händelser jämfört med yngre patienter. Eltrombopag bör endast ges till dessa patienter efter noggrant övervägande av de förväntade fördelarna jämfört med riskerna. Patienterna bör övervakas noga för tecken och symtom på TEE.

Risken för tromboemboliska händelser har befunnits vara förhöjd hos patienter med kronisk leversjukdom som behandlats med 75 mg eltrombopag en gång dagligen i 2 veckor som förberedelse för invasiva åtgärder. Sex av 143 vuxna patienter (4 %) med kronisk leversjukdom som behandlades med eltrombopag fick tromboemboliska händelser (alla i vena portae-systemet) och två av 145 patienter (1 %) i placebogruppen fick tromboemboliska händelser (en i vena portae-systemet och en myokardinfarkt). Hos fem av de 6 patienterna som behandlades med eltrombopag inträffade den trombotiska komplikationen vid trombocytnivåer >200 000/μl och inom 30 dagar efter sista dosen eltrombopag. Eltrombopag är inte indicerat för behandling av trombocytopeni hos patienter med kronisk leversjukdom som förberedelse inför invasiva ingrepp.

I kliniska studier med eltrombopag vid ITP observerades tromboemboliska händelser vid låga och normala trombocytantal. Försiktighet bör iakttas när eltrombopag ges till patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism, inklusive men ej begränsat till, nedärvda (t.ex. faktor V Leiden) eller förvärvade riskfaktorer (t.ex. ATIII-brist, antifosfolipidsyndrom), hög ålder, patienter med långa perioder av orörlighet, maligniteter, preventivmedel och hormonbehandling, kirurgi/trauma, fetma och rökning. Trombocytantalet ska övervakas noggrant och en reduktion av dosen eller avbrytande av eltrombopagbehandling bör tas i beaktande om trombocytantalet överskrider målnivåerna (se avsnitt 4.2). Nytt-risik-balansen ska övervägas hos patienter med risk för TEE av någon etiologi. Inget fall av TEE identifierades under en klinisk studie vid refraktär SAA, men risken för dessa händelser kan inte uteslutas i denna patientpopulation på grund av det begränsade antalet exponerade patienter. Eftersom den högsta tillåtna dosen är indicerad för patienter med SAA (150 mg/dag) och på grund av reaktionens art, kan TEE förväntas i denna patientpopulation.

Eltrombopag bör inte användas till ITP-patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≥ 5), såvida inte den förväntade nyttan överväger risken för trombos i vena portae. När behandlingen anses lämplig till patienter med nedsatt leverfunktion ska försiktighet iakttas vid administrering av eltrombopag (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Blödning efter utsättning av eltrombopag

Det är sannolikt att trombocytopenin återkommer hos ITP-patienter när behandlingen med eltrombopag sätts ut. Efter utsättning av eltrombopag återgår trombocytantalet till baslinjenivåer inom 2 veckor hos majoriteten av patienter, vilket ökar blödningsrisken och kan i vissa fall leda till blödning. Denna risk ökar om eltrombopagbehandling sätts ut när antikoagulan eller trombocytaggregationshämmare används. Om behandlingen med eltrombopag sätts ut, rekommenderas att ITP-behandling påbörjas igen enligt aktuella behandlingsriktlinjer. Ytterligare medicinsk behandling kan innebära utsättning av antikoagulan- och/eller trombocytaggregationshämmare terapi, reversering av antikoagulation eller trombocytstöd. Trombocytantalet måste övervakas varje vecka i 4 veckor efter att eltrombopag satts ut.

I kliniska studier vid HCV, har en högre förekomst av gastrointestinal blödning, inklusive allvarliga och dödliga fall rapporterats efter utsättning av peginterferon, ribavirin, och eltrombopag. Efter avslutad behandling, bör patienter övervakas för eventuella tecken eller symtom på gastrointestinal blödning.

Bildande av retikulin i benmärg och risk för benmärgsfibros

Eltrombopag kan öka risken för utveckling eller progression av retikulinfibrer i benmärgen. Relevansen av detta fynd har, liksom för andra trombopoietinreceptoragonister (TPO-R), ännu inte fastställts.

Innan behandling med eltrombopag inleds ska perifert blodutstryk undersökas noga så att en

baslinjenivå fastställs för cellulära morfologiska abnormiteter. Efter identifiering av en stabil eltrombopagdos ska fullständigt blodstatus inklusive differentialräkning av vita blodkroppar utföras varje månad. Om omogna eller dysplastiska celler iakttas ska perifera blodutstryk undersökas med avseende på nya eller förvärrade morfologiska abnormiteter (t.ex. droppformade och kärnförsedda blodkroppar, omogna vita blodkroppar) eller cytopeni(er). Om patienten utvecklar nya eller förvärrade morfologiska abnormiteter eller cytopeni(er) ska behandlingen med eltrombopag sättas ut och en benmärgsbiopsi inkluderande färgning för fibros övervägas.

Progression av existerande myelodysplastiskt syndrom (MDS)

Det finns en teoretisk risk för att TPO-R-agonister kan stimulera progression av existerande hematologiska maligniteter som t.ex. MDS. TPO-R-agonister är tillväxtfaktorer som leder till trombopoetisk stamcellsexpansion, differentiering och trombocytoproduktion. TPO-R uttrycks i huvudsak på ytan av myeloida celler.

I kliniska studier med en TPO-R-agonist till patienter med MDS, har fall av övergående ökning i antalet blastceller observerats och fall av progression av MDS-sjukdomen till akut myeloisk leukemi (AML) har rapporterats.

ITP- diagnosen hos vuxna och äldre patienter ska bekräftas genom uteslutning av andra kliniska diagnoser med förekomst av trombocytopeni, framför allt måste diagnosen MDS uteslutas. Benmärgsaspiration och biopsi bör övervägas under sjukdomens förlopp och behandling, framförallt hos patienter över 60 år, patienter med systemiska symtom eller avvikande statusfynd som t.ex. ökat antal perifera blastceller.

Effekten och säkerheten för eltrombopag har inte fastställts för behandling av trombocytopeni på grund av MDS. Eltrombopag ska inte användas utanför kliniska studier för behandling av trombocytopeni på grund av MDS.

Ögonförändringar

Katarakt iakttogs i toxikologistudier av eltrombopag hos gnagare (se avsnitt 5.3). I kontrollerade studier på trombocytopena patienter med HCV, som fick interferonterapi (n=1 439), rapporterades progression av existerande baslinje-katarakt eller fall av katarakt hos 8 % av eltrombopaggruppen och 5 % av placebogruppen. Blödningar uppstod på ytan av näthinnan (preretinal), under näthinnan (subretinal) eller i den retinala vävnaden. Rutinmässig oftalmologisk uppföljning av patienterna rekommenderas.

QT/QTc-förlängning

En QTc-studie på friska försökspersoner som fick 150 mg eltrombopag per dag visade inte någon kliniskt signifikant effekt på hjärtrepolarisationen. QTc-förlängning har rapporterats i kliniska studier på patienter med ITP och trombocytopena patienter med HCV. Den kliniska betydelsen av dessa QTc-förlängningar är okänd.

Uteblivet svar på eltrombopag

Uteblivet svar eller misslyckande att bibehålla ett trombocytsvar med eltrombopagbehandling inom det rekommenderade doseringsintervallet ska föranleda en sökning av orsaksfaktorer, bland annat förhöjt benmärgsretikulin.

Pediatrisk population

Ovanstående varningar och försiktighet för ITP gäller också för den pediatrika populationen.

Påverkan på laborietester

Eltrombopag är starkt färgat och därmed finns risk för att vissa laborietester störs. Missfärgning av serum och påverkan av totalnivåer vid bilirubin- och kreatinintestning har rapporterats hos patienter som tagit eltrombopag. Om laborieresultaten och de kliniska observationerna är inkonsekventa kan omtestning med hjälp av en annan metod bidra till att validera resultatet.

Information om hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Laktos

Eltrombopag Reddy innehåller laktos. Personer med de sällsynta ärftliga tillstånden galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av eltrombopag på andra läkemedel

HMG-CoA-reduktashämmare

Administrering av eltrombopag 75 mg en gång dagligen i 5 dagar med en enkeldos på 10 mg av OATP1B1- och BCRP-substratet rosuvastatin till 39 friska vuxna studiedeltagare ökade plasmarosuvastatin C_{max} 103 % (90 % konfidensintervall [KI]: 82 %, 126 %) och $AUC_{0-\infty}$ 55 % (90 % KI: 42 %, 69 %). Interaktioner förväntas även med andra HMG-CoA-reduktashämmare, bland annat atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin och simvastatin. Vid samtidig tillförsel med eltrombopag bör en reducerad dos av statiner övervägas och statinbiverkningar bör noga övervakas (se avsnitt 5.2).

OATP1B1- och BCRP-substrater

Samtidig administrering av eltrombopag och OATP1B1- (t.ex. metotrexat) och BCRP-substrater (t.ex. topotekan och metotrexat) ska ske med försiktighet.

Cytokrom P450-substrater

I studier som använde humana levermikrosomer visade eltrombopag (upp till 100 μ M) ingen hämning *in vitro* av CYP450-enzymerna 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 och 4A9/11 och var en hämmare av CYP2C8 och CYP2C9 enligt bestämning med hjälp av paklitaxel och diklofenak som undersökningssubstrat. Administrering av eltrombopag 75 mg en gång dagligen i 7 dagar till 24 friska manliga studiedeltagare hämmade eller inducerade inte metabolism av undersökningssubstrat för 1A2 (koffein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) eller 3A4 (midazolam) hos människa. Inga kliniskt signifikanta interaktioner förväntas när eltrombopag och CYP450-substrat samadministreras.

HCV-proteashämmare

Dosjustering behövs inte när eltrombopag administreras samtidigt med antingen telaprevir eller boceprevir. Samtidig tillförsel av en enkeldos eltrombopag 200 mg med telaprevir 750 mg var

8:e timme ändrade inte plasmanivåerna av telaprevir.

Samtidig administrering av en enkeldos eltrombopag 200 mg med boceprevir 800 mg var 8:e timme ändrade inte $AUC_{(0-\tau)}$ för boceprevir i plasma, men ökade C_{max} med 20 % och minskade C_{min} med 32 %. Den kliniska relevansen för minskningen av C_{min} har inte fastställts. Ökad klinisk och laboriemässig övervakning för HCV-suppression rekommenderas.

Effekter av andra läkemedel på eltrombopag

Ciklosporin

Samtidig administrering av eltrombopag med 200 mg och 600 mg ciklosporin (BCRP hämmare) minskar eltrombopagexponeringen. Samtidig administrering av 200 mg ciklosporin minskade C_{max} och $AUC_{0-\infty}$ hos eltrombopag med 25 % respektive 18 %. Samtidig administrering av 600 mg ciklosporin minskade C_{max} och $AUC_{0-\infty}$ hos eltrombopag med 39 % respektive 24 %. Baserat på patientens svar i trombocytantal kan eltrombopagdos justeras under behandlingen (se avsnitt 4.2). Trombocytantalet bör övervakas varje vecka under minst 2 till 3 veckor när eltrombopag administreras samtidigt med ciklosporin. Eltrombopagdos kan behöva ökas baserat på trombocytantalet.

Polyvalenta katjoner (kelering)

Eltrombopag kelerar med polyvalenta katjoner som t.ex. järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen och zink. Administrering av en enkeldos eltrombopag 75 mg tillsammans med ett antacida med polyvalent katjon (1 524 mg aluminiumhydroxid och 1 425 mg magnesiumkarbonat) minskade plasmaeltrombopag $AUC_{0-\infty}$ med 70 % (90 % KI: 64 %, 76 %) och C_{max} med 70 % (90 % KI: 62 %, 76 %). Eltrombopag ska tas minst två timmar före eller fyra timmar efter produkter såsom antacida, mejeriprodukter eller mineraltillskott som innehåller polyvalenta katjoner för att undvika signifikant minskning av eltrombopagabsorptionen till följd av kelering (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Samtidig administrering av eltrombopag och lopinavir/ritonavir kan göra att koncentrationen av eltrombopag minskar. En studie av 40 friska frivilliga försökspersoner visade att samtidig administrering av en enkeldos på 100 mg eltrombopag med upprepad dos lopinavir/ritonavir om 400/100 mg två gånger dagligen resulterade i en minskning av plasmaeltrombopag $AUC_{0-\infty}$ med 17 % (90 % CI: 6,6 %, 26,6 %). Försiktighet ska därför iaktas när eltrombopag samadministreras med lopinavir/ritonavir. Trombocytantalet ska övervakas noga så att det säkerställs att eltrombopagdos hanteras på lämpligt medicinskt sätt när behandling med lopinavir/ritonavir inleds eller avbryts.

Hämmare och inducerare av CYP1A2 och CYP2C8

Eltrombopag metaboliseras via flera vägar, inklusive CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 och UGT1A3 (se avsnitt 5.2). Läkemedel som inhiberar eller inducerar ett enda enzym påverkar inte signifikant eltrombopagkoncentrationerna i plasma, medan läkemedel som hämmar eller inducerar flera enzymer har potential att öka (t.ex. fluvoxamin) eller minska (t.ex. rifampicin) eltrombopagkoncentrationerna.

HCV-proteashämmare

Resultaten från en farmakokinetisk (PK) drug-drug-interaktionsstudie visade att samtidig administrering av upprepade doser av boceprevir 800 mg var 8:e timme eller telaprevir 750 mg var

8:e timme med en engångsdos av eltrombopag 200 mg påverkade inte plasmaexponeringen av eltrombopag i någon kliniskt signifikant utsträckning.

Läkemedel för behandling av ITP

Läkemedel som används för behandling av ITP i kombination med eltrombopag i kliniska studier omfattade kortikosteroider, danazol och/eller azatioprin, intravenöst immunglobulin (IVIG) och anti-D-immunglobulin. Trombocytantalet ska övervakas när eltrombopag kombineras med andra läkemedel för behandling av ITP så att trombocytantal utanför det rekommenderade intervallet undviks (se avsnitt 4.2).

Interaktion med föda

Administrering av eltrombopag som tabletter eller pulver till oral suspension tillsammans med måltid med högt kalciuminnehåll (t.ex. en måltid som innehöll mejeriprodukter) minskade signifikant eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} i plasma. Däremot föranledde administrering av eltrombopag två timmar före eller fyra timmar efter en måltid med högt kalciuminnehåll eller tillsammans med mat med lågt kalciuminnehåll [<50 mg kalcium] ingen förändring av eltrombopagexponeringen i plasma i någon kliniskt signifikant utsträckning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Administrering av en enkeldos på 50 mg eltrombopag som tablett tillsammans med en standardfrukost med högt kaloriinnehåll, högt fettinnehåll och med mejeriprodukter minskade genomsnittlig plasmaeltrombopag $AUC_{0-\infty}$ med 59 % och genomsnittligt C_{max} med 65 %.

Administrering av en enkeldos på 25 mg eltrombopag som pulver för oral suspension tillsammans med en måltid med högt kalciuminnehåll och måttligt fett- och kaloriinnehåll minskade genomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ med 75 % och genomsnittligt C_{max} med 79 %. Reduktionen av exponering dämpades då en enkeldos på 25 mg eltrombopag pulver till oral suspension administrerades 2 timmar före en måltid med högt kalciuminnehåll (genomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ minskade med 20 % och genomsnittligt C_{max} med 14 %).

Föda med ett lågt kalciuminnehåll (<50 mg kalcium), bland annat frukt, mager skinka, nötkött och oberikad (utan tillsats av kalcium, magnesium eller järn) fruktjuice, oberikad sojamjolk och oberikat spannmål hade ingen signifikant inverkan på exponeringen av eltrombopag i plasma, oberoende av kalori- och fettinnehåll (se avsnitt 4.2 och 4.5).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller otillräckliga uppgifter från användning av eltrombopag hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Eltrombopag Reddy rekommenderas inte under graviditet.

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Eltrombopag Reddy rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om eltrombopag/metaboliter utsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier har visat att

eltrombopag troligtvis utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan därför inte uteslutas. Ett beslut måste fattas huruvida man ska avbryta amningen eller fortsätta/avstå från Eltrombopag Reddy-terapin med hänsyn till nyttan för barnet med amning och nyttan för kvinnan med terapin.

Fertilitet

Fertiliteten påverkades inte hos han- eller honrättor vid doser jämförbara med dem till människor. Dock kan en risk för människa inte uteslutas (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eltrombopag har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för eltrombopag, inklusive yrsel och bristande vakenhet, bör hållas i åtanke vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver omdöme samt motoriska och kognitiva färdigheter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Immun trombocytopeni hos vuxna och barn

Säkerheten av eltrombopag bedömdes hos vuxna patienter (N = 763) med hjälp av de sammanslagna dubbelblinda, placebokontrollerade studierna TRA100773A och B, TRA102537 (RAISE) och TRA113765, där 403 patienter exponerades för eltrombopag och 179 för placebo, förutom data från de avslutade öppna studierna (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) och TRA112940 (se avsnitt 5.1). Patienter fick studieläkemedel i upp till 8 år (i EXTEND). De viktigaste allvarliga biverkningarna var levertoxicitet och trombolytiska/tromboemboliska händelser. De vanligaste biverkningarna som förekom hos minst 10 % av inkluderade patienter: illamående, diarré förhöjt alaninaminotransferas och ryggsmärta.

Säkerheten av eltrombopag hos barn (1-17 år) med tidigare behandlad ITP har påvisats i två studier. (N = 171) (se avsnitt 5.1) PETIT2 (TRA115450) var en två-delad, dubbelblind och öppen, randomiserad, placebokontrollerad studie. Patienterna randomiserades 2:1 och fick eltrombopag (n = 63) eller placebo (n = 29) i upp till 13 veckor under den randomiserade perioden av studien. PETIT (TRA108062) var en tre-delad, förskjuten kohort-, öppen och dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie. Patienterna randomiserades 2:1 och fick eltrombopag (n = 44) eller placebo (n = 21), i upp till 7 veckor. Biverkningsprofilen var jämförbar med den som sågs för vuxna, dock sågs några ytterligare biverkningar, markerade med ♦ i tabellen nedan. De vanligaste allvarliga biverkningarna hos pediatrika ITP-patienter från 1 års ålder (som förekom hos minst 3 % och oftare än med placebo) var övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, hosta, feber, buksmärter, orofaryngala smärter, tandvärk samt rinorré.

Trombocytopeni med HCV-infektion hos vuxna patienter

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 behandlade med eltrombopag) och ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) var randomiserade dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenterstudier för att bedöma effektiviteten och säkerheten av eltrombopag hos trombocytopeniska patienter med HCV-infektion, som annars skulle kunnat påbörja antiviral terapi. I HCV-studierna bestod säkerhetspopulationen av alla randomiserade patienter som fick dubbelblint studieläkemedel under del 2 i ENABLE 1 (Eltrombopag- behandling n = 450, placebobehandling n = 232) och ENABLE 2 (Eltrombopag- behandling n = 506, placebobehandling n = 252). Patienterna analyseras enligt den erhållna

behandlingen (total säkerhet, dubbelblind population; Eltrombopag n = 955 och placebo n = 484). De vanligaste allvarliga biverkningarna som noterades var levertoxicitet och trombotiska/tromboemboliska händelser. De vanligaste biverkningarna upplevdes av minst 10 % av patienterna inkluderade: huvudvärk, anemi, minskad aptit, hosta, illamående, diarré, hyperbilirubinemi, alopeci, klåda, myalgi, feber, trötthet, influensaliknande sjukdom, asteni, frossa och ödem.

Svår aplastisk anemi hos vuxna patienter

Säkerheten av eltrombopag hos vuxna patienter vid SAA har utvärderats i en öppen studie, enkelarm, (N = 43) i vilken 11 patienter (26 %) behandlades i >6 månader och 7 patienter (16 %) behandlades i >1 år (se avsnitt 5.1). De vanligaste biverkningarna upplevda av minst 10 % av patienterna inkluderade: huvudvärk, yrsel, hosta, orofaryngala smärtor, rinorré, illamående, diarré, buksmärta, förhöjda transaminaser, ledvärk, smärta i extremiteter, muskelspasmer, trötthet och feber.

Svår aplastisk anemi hos pediatrika patienter

Säkerheten av eltrombopag hos pediatrika patienter med refraktär/återfall i SAA (kohort A, n=14) eller behandlingsnaiva (kohort B; n=37) utvärderades i en öppen, okontrollerad studie med patientanpassad dosökning (totalt N=51) (se även avsnitt 5.1 för studiedetaljer). Biverkningar av särskilt intresse, inklusive akut njurskada, levertoxicitet, tromboemboliska händelser och klonal evolution eller cytogenetisk abnormitet, rapporterades hos 29 (56,9 %), 39 (76,5 %), 2 (3,9 %) respektive 1 (2,0 %) patienter. Sammantaget var frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningar som observerades för eltrombopag hos pediatrika patienter med SAA i överensstämmelse med de som observerats hos vuxna patienter med SAA.

Tabell över biverkningar

Biverkningar från ITP-studierna på vuxna (N = 763), ITP-studierna på barn (N = 171), HCV-studierna (N = 1 520), SAA-studien på vuxna (N = 43), SAA-studien på barn (N=51) och rapporter efter marknadsgodkännande redovisas nedan enligt MedDRA:s organsystem och frekvens (Tabell 4, 5 och 6). Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens, med de vanligaste biverkningarna först. Frekvenserna för varje biverkning baseras på följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4 Biverkningar i ITP-studiepopulationen

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Nasofaryngit*, övre luftvägsinfektion*
	Vanliga	Faryngit, influensa, oral herpes, pneumoni, sinusit, tonsillit, luftvägsinfektion, gingivit
	Mindre vanliga	Hudinfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mindre vanliga	Rektosigmoid cancer
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi, eosinofili, leukocytos, trombocytopeni, sänkt hemoglobin, minskat antal vita blodkroppar
	Mindre vanliga	Anisocytos, hemolytisk anemi, myelocytos, ökat antal stavkärniga neutrofila leukocyter, myelocyt förekomst, förhöjt trombocytantal, förhöjt hemoglobin
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalemi, minskad aptit, förhöjd urinsyra i blodet
	Mindre vanliga	Anorexi, gikt, hypokalcemi
Psykiska tillstånd	Vanliga	Sömnstörningar, depression
	Mindre vanliga	Apati, humörförändringar, gråtmildhet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Parestesi, hypoestesi, sömnighet, migrän
	Mindre vanliga	Tremor, balansstörningar, dysestesi, hemipares, migrän med aura, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, talstörningar, toxisk neuropati, vaskulär huvudvärk
Ögon	Vanliga	Torra ögon, dimsyn, ögonsmärta, minskad synskärpa
	Mindre vanliga	Linsgrumligheter, astigmatism, kortikal katarakt, ökat tårflöde, retinalblödning, retinal pigmentepiteliopati, synnedsättning, onormala resultat vid synskärpetester, blefarit och keratoconjunctivitis sicca
Öron och balansorgan	Vanliga	Öronsmärta, yrsel
Hjärtat	Mindre vanliga	Takykardi, akut hjärtinfarkt, kardiovaskulära störningar, cyanos, sinustakykardi, förlängt QT på EKG
Blodkärl	Vanliga	Djup ventrombos, hematom, värmevallningar
	Mindre vanliga	Emboli, ytlig tromboflebit, blodvallningar
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta*
	Vanliga	Orofaryngela smärtor*, rinorré*
	Mindre vanliga	Lungemboli, lunginfarkt, obehag i näsan, orofaryngeala blåsor, orofaryngeal smärta, bihålebesvär, sömnapné syndrom

Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, diarré
	Vanliga	Munsår, tandvärk [♦] , kräkning, buksmärtor*, munblödning, flatulens * Mycket vanliga vid pediatrik ITP
	Mindre vanliga	Muntorrhet, glossodyn, ömhet i buken, missfärgad feces, matförgiftning, frekventa tarmtömningar, hematemes, obehagskänsla i munnen
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas [†]
	Vanliga	Förhöjt aspartataminotransferas [†] , hyperbilirubinemi, onormal leverfunktion
	Mindre vanliga	Kolestas, leverlesion, hepatit, läkemedelsinducerad leverskada
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag, alopeci, hyperhidros, generaliserad klåda, petekier
	Mindre vanliga	Urtikaria, dermatos, kallsvettning, erytem, melanos, pigmenteringsrubbnings, missfärgning av huden, hudexfoliation
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ryggsmärta
	Vanliga	Myalgi, muskelspasmer, muskuloskeletal smärta, skelettsmärta
	Mindre vanliga	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Vanliga	Proteinuri, förhöjt kreatinin i blod, trombotisk mikroangiopati med njursvikt [‡]
	Mindre vanliga	Njursvikt, leukocyturi, lupusnephrit, nokturi, förhöjt blodurea, förhöjt protein/kreatinin-förhållande i urinen
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Menorrhagi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber*, bröstsmärta, asteni * Mycket vanliga vid pediatrik ITP
	Mindre vanliga	Värmekänsla, blödning vid kärlpunktionsstället, pirighetskänsla, inflammation i sår, sjukdomskänsla, främmandekroppskänsla
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet
	Mindre vanliga	Förhöjt albumin i blodet, förhöjt totalt protein, minskat albumin i blodet, förhöjt pH i urinen
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Solbränna

♦ Ytterligare biverkningar som observerats i pediatrika studier (i åldersgruppen 1–17 år).

† Ökning av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas kan förekomma samtidigt, även om med en lägre frekvens.

‡ Grupperad term med föredragna termerna, akut njurskada och njursvikt.

Tabell 5 Biverkningar i HCV-studiepopulationen (i kombination med anti-viral interferon- och ribavirinterapi)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urinvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, bronkit, nasofaryngit, influensa, oral herpes
	Mindre vanliga	Gastroenterit, faryngit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Levercancer
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi
	Vanliga	Lymfopeni
	Mindre vanliga	Hemolytisk anemi
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit
	Vanliga	Hyperglykemi, onormal viktninskning
Psyksiska tillstånd	Vanliga	Depression, oro, sömnstörningar
	Mindre vanliga	Förvirringstillstånd, agitation
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel, störd uppmärksamhet, dysgeusi, hepatisk encefalopati, letargi, försämrat minne, parestesi
Ögon	Vanliga	Katarakt, retinala exsudat, torra ögon, okulär ikterus, retinal blödning
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta
	Vanliga	Dyspné, orofaryngeal smärta, ansträngningsutlöst dyspné, produktiv hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, diarré
	Vanliga	Kräkningar, ascites, buksmärtor, smärta i övre buken, dyspepsi, torr mun, förstoppning, spänd buk, tandvärk, stomatit, gastroesofageal refluxsjukdom, hemorrojder, magbesvär, esofagusvaricer
	Mindre vanliga	Blödande esofagusvaricer, gastrit, aftös stomatit
Lever och gallvägar	Vanliga	Hyperbilirubinemi, gulsot, läkemedelsinducerad leverskada
	Mindre vanliga	Trombos i vena portae, leversvikt

Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Klåda
	Vanliga	Utslag, torr hud, eksem, kliande utslag, erytem, hyperhidros, generaliserad klåda, alopeci
	Mindre vanliga	Hudlesioner, missfärgning av huden, hyperpigmentering av huden, nattliga svettningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi
	Vanliga	Artralgi, muskelspasmer, ryggsmärta, smärta i extremiteter, muskelsmärta, skelettsmärta
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Trombotisk mikroangiopati med akut njursvikt [†] , dysuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Feber, trötthet, influensaliknande sjukdom, asteni, frossa
	Vanliga	Irritabilitet, smärta, sjukdomskänsla, reaktion vid injektionsstället, icke-kardiell bröstsmärta, ödem, perifert ödem
	Mindre vanliga	Utslag vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, obehag i bröstet
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodbilirubin, viktninskning, minskat antal vita blodkroppar, minskat hemoglobin, minskat neutrofilantal, förhöjt INR, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förhöjt blodglukos, minskat blodalbumin
	Mindre vanliga	QT-förlängning på EKG

[†] Grupperad term med föredragna termer oliguri, njursvikt och nedsatt njurfunktion.

Tabell 6 Biverkningar i SAA-studiepopulationen

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Neutropeni, mjältinfarkt
Metabolism och nutrition	Vanliga	Järninlagring, minskad aptit, hypoglykemi, ökad aptit
Psykiska tillstånd	Vanliga	Oro, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Vanliga	Synkope
Ögon	Vanliga	Torra ögon, katarakt, okulär gulsot, dimsyn, nedsatt syn, fläckar i synfältet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta, orofaryngeal smärta, rinorré
	Vanliga	Epistaxis
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, illamående, gingival blödning, buksmärta
	Vanliga	Blåsor i munslemhinnan, munsmärta, kräkning, magbesvär, förstoppning, spänd buk, dysfagi, missfärgad feces, svullen tunga, gastrointestinal motilitetsstörning, flatulens
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser
	Vanliga	Förhöjt blodbilirubin (hyperbilirubinemi), gulsot
	Inte känd	Läkemedelsinducerad leverskada
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Petekier, utslag, klåda, urtikaria, hudlesioner, makulärt utslag
	Inte känd	Missfärgning av huden, hyperpigmentering av huden
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi, smärta i extremiteter, muskelspasmer
	Vanliga	Ryggsmärta, myalgi, skelettsmärta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Kromaturi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet, feber, frossa
	Vanliga	Asteni, perifert ödem, sjukdomskänsla
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodkreatinfosfokinas

Beskrivning av vissa biverkningar

Trombotiska/tromboemboliska händelser (TEE)

I 3 kontrollerade och 2 okontrollerade kliniska studier med vuxna patienter med ITP som erhöll eltrombopag (n=446) upplevde 17 patienter totalt 19 tromboemboliska händelser, bland annat (ordnade efter minskande förekomst) djup ventrombos (n=6), lungemboli (n=6), akut myokardinfarkt (n=2), cerebral infarkt (n=2), emboli (n=1) (se avsnitt 4.4).

Efter 2 veckors behandling som förberedelse för invasiva ingrepp i en placebokontrollerad studie (n=288, säkerhetspopulation) fick 6 av 143 vuxna patienter (4 %) med kronisk leversjukdom som fått eltrombopag 7 tromboemboliska händelser i vena portae-systemet, och 2 av 145 patienter (1 %) i placebogruppen fick 3 tromboemboliska händelser. Fem av de 6 patienterna som behandlades med eltrombopag fick tromboemboliska händelser vid trombocytnivåer >200 000/µl.

Inga specifika riskfaktorer identifierades hos de patienter som fick tromboemboliska händelser med undantag för trombocytnivåer $\geq 200\,000/\mu\text{l}$ (se avsnitt 4.4).

I kontrollerade studier på trombocytopena patienter med HCV (n=1 439), upplevde 38 av 955 patienter (4 %) som behandlades med eltrombopag och 6 av 484 patienter (1 %) i placebogrupperna någon TEE. Trombos i vena portae var den vanligaste TEE i båda behandlingsgrupperna (2 % av patienterna som behandlades med eltrombopag jämfört med <1 % av patienterna som fick placebo) (se avsnitt 4.4). Patienter med låga albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller MELD-poäng ≥ 10 löpte dubbelt så hög risk för tromboemboliska händelser jämfört med dem med högre albuminnivåer. Patienter ≥ 60 år hade dubbelt så hög risk för tromboemboliska händelser jämfört med yngre patienter.

Leverdekompensation (vid användning med interferon)

Patienter med kronisk HCV med cirros kan löpa risk för leverdekompensation vid behandling med alfa-interferon. I 2 kontrollerade kliniska studier på trombocytopena patienter med HCV, rapporterades leverdekompensation (ascites, hepatisk encefalopati, variceal blödning, spontan bakteriell peritonit) oftare i eltrombopag armen (11 %) än i placeboarmen (6 %). Patienter med låga albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller MELD-poäng ≥ 10 vid baslinjen, hade 3 gånger högre risk för leverdekompensation och en ökad risk för livshotande biverkningar jämfört med dem med mindre avancerad leversjukdom. Eltrombopag bör endast administreras till dessa patienter efter noggrant övervägande av de förväntade fördelarna i jämförelse med riskerna. Patienter med dessa egenskaper bör nogra övervakas för tecken och symtom på leverdekompensation (se avsnitt 4.4).

Levertoxicitet

I de kontrollerade kliniska studierna vid kronisk ITP med eltrombopag observerades ökningsar av ALAT, ASAT och bilirubin i serum (se avsnitt 4.4).

Dessa fynd var mestadels milda (grad 1-2), reversibla och åtföljdes inte av kliniskt signifikanta symtom som skulle indikera en nedsatt leverfunktion. I de tre placebokontrollerade studierna hos vuxna med kronisk ITP upplevde 1 patient i placebogrupperna och 1 patient i eltrombopaggruppen abnormal leverprover, grad 4. I två placebokontrollerade studier på pediatrika patienter (i åldersgruppen 1-17 år) med kronisk ITP rapporterades ALAT ≥ 3 x ULN hos 4,7 % och 0 % av eltrombopag- respektive placebogrupperna.

I 2 kontrollerade kliniska studier på patienter med HCV, rapporterades ALAT eller ASAT ≥ 3 x ULN hos 34 % och 38 % av eltrombopag- respektive placebogrupperna. De flesta patienter som får eltrombopag i kombination med peginterferon-/ribavirinbehandling kommer att uppleva indirekt hyperbilirubinemi. Totalt rapporterades totalt bilirubin $\geq 1,5$ x ULN hos 76 % och 50 % av eltrombopag- respektive placebogrupperna.

I den enkelarmade fas II-studien vid refraktär SAA rapporterades samtidig ALAT eller ASAT >3 x ULN med totalt (indirekt) bilirubin $>1,5$ x ULN hos 5 % av patienterna. Totalt bilirubin $>1,5$ x ULN inträffade hos 14 % av patienterna.

Trombocytopeni efter utsättning av behandling

I de 3 kontrollerade kliniska studierna på ITP iaktogs övergående minskningar av trombocytantalet till nivåer under baslinjen efter att behandlingen satts ut hos 8 % av eltrombopag- respektive 8 % av placebogrupperna (se avsnitt 4.4).

Förhöjt benmärgsretikulin

Under programmet hade inga patienter tecken på kliniskt relevanta benmärgsabnormaliteter eller kliniska fynd som skulle tyda på benmärgsdysfunktion. Hos ett fåtal ITP-patienter avbröts eltrombopagbehandlingen på grund av benmärgsretikulin (se avsnitt 4.4).

Cytogetiska abnormaliteter

I fas II-studien vid refraktär SAA med eltrombopag med en startdos på 50 mg/dag (ökad varannan

vecka till högst 150 mg/dag) (ELT112523), observerades incidensen av nya cytogeniska abnormiteter hos 17,1 % av de vuxna patienterna [7/41 (varav 4 av dem hade förändringar i kromosom 7)]. Mediantiden i studien till en cytogenisk abnormitet var 2,9 månader.

I fas II-studien vid refraktär SAA med eltrombopag med en dos av 150 mg/dag (med etniska eller åldersrelaterade modifieringar som angivet) (ELT116826), observerades incidensen av nya cytogeniska abnormiteter hos 22,6 % av de vuxna patienterna [7/31 (varav 3 av dem hade förändringar i kromosom 7)]. Alla 7 patienter hade normal cytogenetik vid studiens början. Sex patienter hade cytogenetisk abnormitet vid månad 3 med eltrombopagbehandling och en patient hade cytogenetisk abnormitet vid månad 6.

Hematologiska maligniteter

I den öppna, enkelarmade SAA-studien diagnostiserades tre (7 %) patienter med MDS efter behandling med eltrombopag. I de två pågående studierna (ELT116826 och ELT116643) har 1/28 (4 %) och 1/62 (2 %) patienter diagnostiserats med MDS eller AML i respektive studie.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid överdosering kan trombocyntantalet öka kraftigt och resultera i trombotiska/tromboemboliska komplikationer. Vid en överdos ska oral tillförsel av ett metallkationinnehållande preparat, t.ex. kalcium-, aluminium- eller magnesiumpreparat, övervägas för att këlera eltrombopag och således begränsa absorptionen. Trombocyntantalet ska noga övervakas. Behandlingen med eltrombopag ska återinsättas i enlighet med rekommendationerna för dosering och administrering (se avsnitt 4.2).

I de kliniska studierna fanns en rapport om överdosering där patienten tog 5 000 mg eltrombopag. Rapporterade biverkningar var bland annat lindriga utslag, övergående bradykardi, förhöjt ALAT och ASAT samt trötthet. Leverenzymerna som mättes mellan dag 2 och 18 efter intaget hade en topp vid 1,6 gånger övre normalvärdet för ASAT, 3,9 gånger övre normalvärdet för ALAT och 2,4 gånger övre normalvärdet för totalt bilirubin. Trombocyntantalet var 672 000/µl dag 18 efter intaget och maximalt trombocyntal var 929 000/µl. Alla biverkningar gick över utan några följder efter behandling.

Eftersom eltrombopag inte signifikant utsöndras renalt och i hög grad är bundet till plasmaproteiner, förväntas inte hemodialys vara någon effektiv metod för att förstärka elimineringen av eltrombopag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemostatika, andra systemiska hemostatika. ATC-kod: B02BX05.

Verkningsmekanism

TPO är det huvudsakliga cytokin som ingår i regleringen av megakaryopoies och trombocytoproduktion och är den endogena ligan den för TPO-R. Eltrombopag interagerar med transmembrandomänen av

den humana TPO-R och initierar signaleringskaskader som liknar men inte är identiska med signaleringskaskaden för endogent trombopoetin (TPO), och framkallar proliferation och differentiering från stamceller i benmärgen.

Klinisk effekt och säkerhet

Studier på immunologisk (primär) trombocytopeni (ITP)

Två fas III-, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier, RAISE (TRA102537) och TRA100773B, och två öppna studier, REPEAT (TRA108057) och EXTEND (TRA105325), utvärderade säkerheten och effekten av eltrombopag hos vuxna patienter med tidigare behandlad ITP. Totalt administrerades eltrombopag till 277 patienter med ITP i minst 6 månader och 202 patienter i minst 1 år. Den enarmade fas II-studien TAPER (CETB115J2411) utvärderade säkerheten och effekten av eltrombopag och dess förmåga att framkalla bibehållet behandlingssvar efter avbruten behandling hos 105 vuxna patienter med ITP som fick återfall eller som inte svarade på första linjens kortikosteroid behandling.

Dubbelblinda placebokontrollerade studier

RAISE:

197 patienter med ITP randomiserades i förhållandet 2:1 till eltrombopag (n=135) eller till placebo (n=62) och randomiseringen stratifierades baserat på splenektomistatus, användning av ITP-preparat vid studiestart och trombocytantal vid studiestart. Eltrombopagdoserna justerades under behandlingsperioden på 6 månader baserat på individuella trombocytvärden. Alla patienter inledde behandlingen med eltrombopag 50 mg. Från dag 29 till slutet på behandlingen underhölls 15 till 28 % av de eltrombopagbehandlade patienterna på ≤ 25 mg och 29 till 53 % erhöll 75 mg.

Dessutom kunde patienterna trappa ned samtidiga ITP-läkemedel och erhålla tilläggsbehandling enligt lokal vårdstandard. Mer än hälften av alla patienterna i respektive behandlingsgrupp hade ≥ 3 tidigare ITP-terapi och 36 % hade en tidigare splenektomi.

Trombocytantalet vid studiestart var i median 16 000/ μ l för båda behandlingsgrupperna och bibehölls under behandlingen över 50 000/ μ l i eltrombopaggruppen vid alla besök under behandlingen med start dag 15. Däremot kvarstod mediantrombocytantalet i placebogruppen på < 30 000/ μ l under hela studien.

Trombocytantalssvar mellan 50 000-400 000/ μ l utan behov av tilläggsbehandling erhöles av signifikant fler patienter i den eltrombopagbehandlade gruppen under behandlingsperioden på 6 månader, $p < 0,001$ (tabell 7). Femtiofyra procent av de eltrombopagbehandlade patienterna och 13 % av de placebobehandlade patienterna uppnådde denna svarsnivå efter 6 veckors behandling. Ett liknande trombocytsvar bibehölls under hela studien, varvid 52 % och 16 % av patienterna hade ett svar i slutet av behandlingsperioden på 6 månader.

Tabell 7 Sekundära effektivitetsresultat från RAISE

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
Huvudsakliga sekundära effektmått		
Antal ackumulerade veckor med trombocytantal $\geq 50\ 000$ -400 000/ μl , genomsnitt (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Patienter med $\geq 75\%$ av bedömningarna inom målintervall (50 000 till 400 000/ μl), n (%) <i>p</i> -värde ^a	51 (38)	4 (7)
	<0,001	
Patienter med blödning (WHO-grad 1–4) vid någon tidpunkt under 6 månader, n (%) <i>p</i> -värde ^a	106 (79)	56 (93)
	0,012	
Patienter med blödning (WHO-grad 2–4) vid någon tidpunkt under 6 månader, n (%) <i>p</i> -värde ^a	44 (33)	32 (53)
	0,002	
Behov av tilläggsterapi, n (%) <i>p</i> -värde ^a	24 (18)	25 (40)
	0,001	
Patienter som erhöill ITP-terapi vid studiestart (n) Patienter som försökte minska eller avbryta terapi som togs vid studiestart, n (%) ^b <i>p</i> -värde ^a	63	31
	37 (59)	10 (32)
	0,016	

a Logistisk regressionsmodell justerad för randomiseringens stratifieringsvariabler

b 21 av 63 (33 %) patienter som behandlades med eltrombopag och som tog ett ITP-läkemedel vid studiestart satte permanent ut alla ITP-läkemedel som togs vid studiens början.

Vid studiens början rapporterade mer än 70 % av patienterna med ITP i vardera behandlingsgruppen någon blödning (WHO-grad 1–4) och mer än 20 % rapporterade kliniskt signifikant blödning (WHO-grad 2–4). Andelen eltrombopagbehandlade patienter med någon blödning (grad 1–4) och kliniskt signifikant blödning (grad 2–4) minskade från studiestart med cirka 50 % från dag 15 till behandlingens slut under hela behandlingsperioden på 6 månader.

TRA100773B:

Primärt effektmått var andelen responders, definierat som patienter med ITP som haft en ökning av trombocytantalet till $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vid dag 43 från ett startvärde på $<30\ 000/\mu\text{l}$. Patienter som avbröt studien i förtid på grund av ett trombocytantal $>200\ 000/\mu\text{l}$ ansågs som responders, de som avbröt av någon annan anledning ansågs som icke-responders oberoende av trombocytantal. Totalt 114 patienter med tidigare behandlad ITP randomiserades i förhållandet 2:1 till eltrombopag (n=76) eller till placebo (n=38) (Tabell 8).

Tabell 8 Effektivitetsresultat från TRA100773B

	Eltrombopag N = 76	Placebo N = 38
Huvudsakliga primära effektmått		
Lämpliga för effektivitetsanalys, n	73	37
Patienter med trombocytantal ≥50 000/μl efter upp till 42 dagars dosering (jämfört med ett startantal på <30 000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
p-värde ^a	<0,001	
Huvudsakliga sekundära effektmått		
Patienter bedömda för blödning dag 43, n	51	30
Blödning (WHO-grad 1–4) n (%)	20 (39)	18 (60)
p-värde ^a	0,029	

a – Logistisk regressionsmodell justerad för randomiseringens stratifieringsvariabler

I både RAISE och TRA100773B var svaret på eltrombopag i förhållande till placebo på liknande sätt oberoende av ITP-läkemedelsanvändning, splenektomi och trombocytantal vid studiestart ($\leq 15\,000/\mu\text{l}$, $>15\,000/\mu\text{l}$).

I RAISE- och TRA100773B-studierna nådde i undergruppen patienter med ITP med trombocytantal på $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ vid studiestart mediantrombocytantalet inte målnivån ($>50\,000/\mu\text{l}$), trots att 43 % av dessa patienter som behandlades med eltrombopag svarade efter 6 veckors behandling i båda studierna. I slutet av behandlingsperioden på 6 månader svarade i RAISE-studien dessutom 42 % av de patienter som behandlades med eltrombopag och som hade ett trombocytantal på $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ vid studiestart. Fyrtiotvå till 60 % av de patienter som behandlades med eltrombopag i RAISE-studien erhöll 75 mg från dag 29 till behandlingsslut.

Öppna icke-kontrollerade studier

REPEAT (TRA108057):

Denna öppna studie med upprepad dos (3 cykler om 6 veckors behandling, följt av 4 veckor utan behandling) visade att episodisk användning med flera eltrombopagkurer inte påvisade något uteblivet svar.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag administrerades till 302 patienter med ITP i denna öppna förlängningsstudie, 218 patienter fullföljde 1 år, 180 fullföljde 2 år, 107 fullföljde 3 år, 75 fullföljde 4 år, 34 fullföljde 5 år och 18 fullföljde 6 år. Mediantrombocytantalet vid studiestart var $19\,000/\mu\text{l}$ före tillförsel av eltrombopag. Mediantrombocytantalet vid 1, 2, 3, 4, 5, 6 och 7 år i studien var $85\,000/\mu\text{l}$, $85\,000/\mu\text{l}$, $105\,000/\mu\text{l}$, $64\,000/\mu\text{l}$, $75\,000/\mu\text{l}$, $119\,000/\mu\text{l}$ respektive $76\,000/\mu\text{l}$.

TAPER (CETB115J2411):

Detta var en enarmad fas II-studie som inkluderade patienter med ITP som behandlats med eltrombopag efter första linjens kortikosteroidsvikt, oavsett tid efter diagnos. Totalt 105 patienter inkluderades i studien och påbörjade behandling med eltrombopag på 50 mg en gång dagligen (25 mg en gång dagligen för patienter av öst-/sydost asiatiskt ursprung). Dosen av eltrombopag justerades under behandlingsperioden baserat på individuella trombocytantal med målet att uppnå ett trombocytantal $\geq 100\,000/\mu\text{l}$.

Av de 105 patienter som inkluderades i studien och som fick minst en dos eltrombopag, fullföljde 69 patienter (65,7 %) behandlingen och 36 patienter (34,3 %) avbröt behandlingen tidigt.

Analys av bibehållet svar vid behandling

Det primära effektmåttet var andelen patienter med bibehållet svar utan behandling fram till månad 12. Patienter som nådde ett trombocytantal på $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ och bibehöll trombocytantalet runt $100\,000/\mu\text{l}$

i 2 månader (inga antal under 70 000/ μ l) var kvalificerade att trappa ner och avbryta behandlingen med eltrombopag. För att anses ha uppnått ett kvarstående svar utan behandling, behövde patienten bibehålla trombocytantalet $\geq 30\,000/\mu$ l, i frånvaro av blödning eller användning av räddningsterapi, både under nedtrappningsperioden och efter avslutad behandling fram till månad 12.

Nedtrappningens längd var individualiserad beroende på startdosen och patientens svar. Nedtrappningsschemat rekommenderade dosminskningar med 25 mg varannan vecka om trombocytantalet var stabilt. Efter att den dagliga dosen reducerats till 25 mg under 2 veckor, administrerades dosen på 25 mg endast varannan dag under 2 veckor tills behandlingen avbröts. Nedtrappningen gjordes i mindre steg om 12,5 mg varannan vecka för patienter av öst-/sydost asiatiskt ursprung. Om ett återfall (definierat som trombocytantal $< 30\,000/\mu$ l) inträffade erbjöds patienterna en ny kur med eltrombopag med lämplig startdos.

Åttionio patienter (84,8 %) uppnådde ett fullständigt svar (trombocytantal $\geq 100\,000/\mu$ l) (Steg 1, Tabell 9) och 65 patienter (61,9 %) bibehöll det fullständiga svaret i minst 2 månader utan trombocytantal under 70 000/ μ l (Steg 2 Tabell 9). Fyrtiofyra patienter (41,9%) kunde trappa ner eltrombopag tills behandlingen avbröts, samtidigt som trombocytantalet $\geq 30\,000/\mu$ l bibehölls i frånvaro av blödningar eller användning av räddningsterapi (Steg 3, Tabell 9).

Studien uppfyllde det primära målet genom att visa att eltrombopag kunde inducera ett ihållande svar utan behandling, i frånvaro av blödningshändelser eller användning av räddningsterapi, till månad 12 hos 32 av de 105 inkluderade patienterna (30,5 %; $p < 0,0001$; 95 % KI: 21,9, 40,2). (Steg 4, Tabell 9) Vid månad 24 bibehöll 20 av de 105 inkluderade patienterna (19,0 %; 95 % KI: 12,0, 27,9) ett bibehållet svar utan behandling i frånvaro av blödningar eller användning av räddningsterapi (Steg 5, Tabell 9).

Mediandurationen för ihållande svar efter avslutad behandling till månad 12 var 33,3 veckor (min-max: 4-51), och medianlängden för ihållande svar efter avslutad behandling till månad 24 var 88,6 veckor (min-max: 57-107).

Efter nedtrappning och utsättning av behandling med eltrombopag hade 12 patienter en förlust av respons, 8 av dem återupptog eltrombopag och 7 svarade på den återupptagna behandlingen.

Under den 2-åriga uppföljningen fick 6 av 105 patienter (5,7 %) tromboemboliska biverkningar, varav 3 patienter (2,9 %) fick djup ventrombos, 1 patient (1,0 %) fick ytlig ventrombos, 1 patient (1,0 %) fick kavernös sinustrombos, 1 patient (1,0 %) fick cerebrovaskulär händelse och 1 patient (1,0 %) fick lungemboli. Av de 6 patienterna fick 4 patienter tromboemboliska händelser som rapporterades vid eller högre än grad 3, och 4 patienter fick tromboemboliska händelser som rapporterades som allvarliga. Inga dödsfall rapporterades.

Tjugo av 105 patienter (19,0 %) upplevde milda till svåra blödningar under behandlingen innan nedtrappningen påbörjades. 5 av 65 patienter (7,7 %) som började nedtrappning upplevde milda till måttliga blödningar under nedtrappning. Ingen allvarlig blödning inträffade under nedtrappning. 2 av 44 patienter (4,5 %) som minskade och avbröt behandlingen med eltrombopag upplevde milda till måttliga blödningar efter att behandlingen avbrutits fram till månad 12. Ingen allvarlig blödning inträffade under denna period. Ingen av patienterna som avbröt behandlingen med eltrombopag och gick in på andraårsuppföljningen upplevde en blödning under det andra året. Två dödliga intrakraniella blödningar rapporterades under 2-årsuppföljningen. Båda händelserna inträffade under behandlingen, inte i samband med nedtrappning. Händelserna ansågs inte vara relaterade till studiebehandling.

Den övergripande säkerhetsanalysen överensstämmer med tidigare rapporterade data och risk nytta bedömningen förblev oförändrad för användning av eltrombopag hos patienter med ITP.

Tabell 9 Andel patienter med ihållande svar utan behandling vid månad 12 och vid månad 24 (full analysuppsättning) i TAPER

	Alla patienter N=105		Hypotestestning	
	n (%)	95 % KI	p-värde	Avvisa H0
Steg 1: Patienter som nått trombocytantal $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$ åtminstone en gång	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Steg 2: Patienter som bibehöll stabilt trombocytantal i 2 månader efter att ha nått $100\ 000/\mu\text{L}$ (inget antal $<70\ 000/\mu\text{L}$)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Steg 3: Patienter som kunde trappa ner eltrombopag tills behandlingen avbröts med bibehåll ett trombocytantal $\geq 30\ 000/\mu\text{L}$ i frånvaro av blödningar eller användning av någon räddningsterapi	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Steg 4: Patienter med bibehållet svar utan behandling fram till månad 12, med trombocytantalet bibehållet $\geq 30\ 000/\mu\text{L}$ i frånvaro av blödningar eller användning av någon räddningsterapi	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	$<0.0001^*$	Ja
Steg 5: Patienter med bibehållet svar utan behandling från månad 12 till månad 24, bibehållande av trombocytantal $\geq 30\ 000/\mu\text{L}$ i frånvaro av blödningar eller användning av någon räddningsterapi	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: Det totala antalet patienter i behandlingsgruppen. Detta är nämnaren för procentuell (%) beräkning.

n: Antal patienter i motsvarande kategori.

95 % KI för frekvensfördelningen beräknades med Clopper-Pearsons exakta metod. Clopper Pearson-testet användes för att testa om andelen svarande var $>15\%$. KI- och p-värden rapporteras.

* Indikerar statistisk signifikans (ensidig) på 0,05-nivån.

Resultat av analys av behandlingssvar efter tid sedan ITP diagnos

En ad-hoc-analys utfördes på $n=105$ patienter efter tiden för ITP-diagnos för att bedöma svaret på eltrombopag över fyra olika ITP-kategorier efter diagnosen (nydiagnostiserad ITP <3 månader, ihållande ITP 3 till <6 månader, beständig ITP 6 till ≤ 12 månader och kronisk ITP >12 månader). 49 % av patienterna ($n=51$) hade en ITP-diagnos sedan <3 månader, 20% ($n=21$) sedan 3 till <6 månader, 17 % ($n=18$) sedan 6 till ≤ 12 månader och 14 % ($n=15$) sedan >12 månader.

Fram till brytdatumet (22 okt 2021) exponerades patienterna för eltrombopag under en mediantid (Q1-Q3) på 6,2 månader (2,3-12,0 månader). Medianantalet trombocyter (Q1-Q3) vid baslinjen var $16\ 000/\mu\text{L}$ (7 800-28 000/ μL).

Svar i trombocytantal, definierat som ett trombocytantal $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ minst en gång fram till vecka 9 utan räddningsterapi, uppnåddes hos 84 % (95 % KI: 71 % till 93 %) av patienterna med nydiagnostiserad ITP, 91 % (95 % KI: 70 % till 99 %) och 94 % (95 % KI: 73 % till 100 %) av patienterna med ihållande ITP (dvs. med ITP-diagnos 3 till <6 månader respektive 6 till ≤ 12 månader) och hos 87 % (95 % KI: 60 % till 98 %) av patienterna med kronisk ITP.

Frekvensen av fullständigt svar, definierat som trombocytantal $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$ minst en gång fram till vecka 9 utan räddningsterapi, var 75 % (95 % KI: 60 % till 86 %) hos patienter med nydiagnostiserad ITP, 76 % (95 % KI: 53 % till 92 %) och 72 % (95 % KI: 47 % till 90 %) hos patienter med ihållande ITP (ITP-diagnos 3 till <6 månader respektive 6 till ≤ 12 månader) och 87 % (95 % KI: 60 % till 98 %) hos patienter med kronisk ITP.

Frekvensen av varaktigt svar, definierat som ett trombocytantal $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ för minst 6 av 8 på varandra följande bedömningar utan räddningsterapi under de första 6 månaderna i studien, var 71 % (95 % KI: 56 % till 83 %) hos patienter med nydiagnostiserad ITP, 81 % (95 % KI: 58 % till 95 %) och 72 % (95 % KI: 47 % till 90,3 %) hos patienter med ihållande ITP (ITP-diagnos 3 till <6 månader och 6 till ≤ 12 månader) respektive 80 % (95 % KI: 52 % till 96 %) hos patienter med kronisk ITP.

Vid bedömning med WHO:s blödningsskala varierade andelen patienter med nydiagnostiserad och ihållande ITP utan blödning vid vecka 4 från 88 % till 95 % jämfört med från 37 % till 57 % vid baslinjen. För patienter med kronisk ITP var det 93 % jämfört med 73 % vid baslinjen.

Säkerheten för eltrombopag var konsekvent i alla ITP-kategorier och i linje med dess kända säkerhetsprofil.

Jämförande kliniska studier mellan eltrombopag och andra behandlingsalternativ (t.ex. splenektomi) har inte utförts. Säkerheten vid långtidsbehandling med eltrombopag ska beaktas innan behandlingsstart.

Pediatrik population (åldersgruppen 1–17 år)

Säkerhet och effekt av eltrombopag hos pediatrika patienter har undersökts i två studier.

TRA115450 (PETIT2):

Primärt effektmått var bibehållet behandlingssvar i jämförelse med placebo, definierat som andelen patienter behandlade med eltrombopag som uppnådde ett trombocytantal på $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ under minst 6 av 8 veckor (utan annan behandling) mellan vecka 5 och vecka 12 i den dubbelblinda randomiserade perioden. Patienter hade fått diagnosen kronisk ITP definierat som ITP under minst 1 års tid och var refraktära mot eller hade fått återfall efter minst en tidigare ITP-behandling, alternativt måste avbryta andra ITP-behandlingar av medicinska skäl och hade ett trombocytantal på $< 30\,000/\mu\text{l}$. Nittiotvå av patienterna randomiserades efter tre åldersgrupper (2:1) till eltrombopag ($n = 63$) eller placebo ($n = 29$). Eltrombopagdosen kunde justeras efter individuellt trombocytantal.

Totalt sett uppnådde en signifikant högre andel av patienterna som fick eltrombopag (40 %) än av patienterna som fick placebo (3 %) det primära effektmåttet (oddskvot: 18,0 [95 % CI: 2,3; 140,9] $p < 0,001$). Resultatet var likartat i de tre åldersgrupperna (tabell 10).

Tabell 10 Bibehållet trombocytsvar efter ålderskohort hos pediatrika patienter med kronisk ITP

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

Signifikant färre eltrombopagpatienter var i behov av tilläggsterapi under den randomiserade perioden jämfört med de som fick placebo (19 % [12/63] kontra 24 % [7/29], $p = 0,032$).

Vid baslinjen rapporterade 71 % av patienterna i eltrombopaggruppen och 69 % i placebogrupperna någon form av blödning (WHO grad 1–4). Vid vecka 12 hade andelen eltrombopagpatienter som rapporterade någon form av blödning minskat till ca hälften i jämförelse med baslinjeantalet (36 %). Som jämförelse rapporterade 55 % av placebopatienterna någon form av blödning vid vecka 12.

Patienterna fick endast minska eller avbryta den ITP-behandling de hade vid baslinjen under den öppna fasen i studien. 53 % (8/15) av patienterna kunde minska ($n = 1$) eller avbryta ($n = 7$) ITP-behandlingen som de hade vid baslinjen, främst kortikosteroider, utan att behöva använda tilläggsterapi.

TRA108062 (PETIT):

Primärt effektmått var andelen patienter som uppnådde ett trombocytantal på $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ minst en gång mellan vecka 1 och vecka 6 i den randomiserade perioden. Patienterna diagnostiserades med ITP i minst 6 månader och var refraktära mot eller hade fått återfall efter minst en tidigare ITP-behandling och hade ett trombocytantal på $< 30\,000/\mu\text{l}$ ($n = 67$). Patienterna randomiserades efter tre åldersgrupper (2:1) till eltrombopag ($n = 45$) eller placebo ($n = 22$) under den randomiserade perioden. Eltrombopagdoserna kunde justeras efter individuellt trombocytantal.

Totalt sett uppnådde en signifikant högre andel av patienterna som fick eltrombopag (62 %) än av patienterna som fick placebo (32 %) det primära effektmåttet (oddskvot: 4,3 [95 % CI: 1,4; 13,3] $p = 0,011$).

Hos 50 % av de som initialt svarade på behandling sågs kvarstående behandlingssvar under 20 av 24 veckor i PETIT 2-studien och 15 av 24 veckor i PETIT-studien.

Studier på trombocytopeni förknippad med kronisk hepatit C

Effekten och säkerheten av eltrombopag vid behandling av trombocytopeni hos patienter med HCV-infektion utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier. ENABLE 1 använde peginterferon alfa-2a samt ribavirin som antiviral behandling och ENABLE 2 använde peginterferon alfa-2b samt ribavirin. Patienterna fick inte direktverkande antivirala medel. I båda studierna inkluderades patienter med trombocytantal på $< 75\,000/\mu\text{l}$ och stratifierades efter trombocytantal ($< 50\,000/\mu\text{l}$ och $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ till $< 75\,000/\mu\text{l}$), screening HCV-RNA ($< 800\,000$ IE/ml och $\geq 800\,000$ IE/ml) och HCV-genotyp (genotyp 2/3, och genotyp 1/4/6).

Sjukdomsegenskaperna vid baslinjen var liknande i båda studierna och var överensstämmande med kompenserade cirrotiska HCV-patienter. Majoriteten av patienterna var av HCV-genotyp 1 (64 %) och hade bryggfibros/cirros. 31 % av patienterna hade tidigare behandlats med HCV-terapi, främst pegylerat interferon samt ribavirin. Medianvärdet för trombocytantal vid baslinjen var $59\,500/\mu\text{l}$ i båda behandlingsgrupperna: 0,8 %, 25 % och 72 % av de rekryterade patienterna hade trombocytantal $< 20\,000/\mu\text{l}$, $< 50\,000/\mu\text{l}$ respektive $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.

Studierna bestod av två faser - en pre-antiviral behandlingsfas och en antiviral behandlingsfas. I den pre-antiviral behandlingsfasen fick patienterna öppen eltrombopag för att öka antalet trombocyter till $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ för ENABLE 1 och $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ för ENABLE 2. Mediantiden för att uppnå målantalet för trombocyter $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) eller $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) var 2 veckor.

Det primära effektmåttet i båda studierna var bibehållet virologiskt svar (SVR), definierat som andelen patienter utan detekterbart HCV-RNA vid 24 veckor efter avslutandet av den planerade behandlingsperioden.

I båda HCV-studierna uppnådde en signifikant större andel av patienterna som behandlades med eltrombopag ($n=201$, 21 %) SVR jämfört med dem som behandlades med placebo ($n=65$, 13 %) (se tabell 11). Förbättringen hos andelen patienter som uppnådde SVR var genomgående i alla subgrupper av den stratifierade randomiseringen (trombocytantal vid baslinjen ($< 50\,000$ jämfört med $> 50\,000$), virusmängd ($< 800\,000$ IE/ml jämfört med $\geq 800\,000$ IU/ml) och genotyp (2/3 jämfört med 1/4/6)).

Tabell 11 Virologiskt svar hos HCV-patienter i ENABLE 1 och ENABLE 2

	Poolade data		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Patienter som uppnått målantalet av trombocyter och inlett antiviral behandling ^c	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Totala antalet patienter som påbörjat antiviral behandlingsfas	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
% patienter som uppnår virologiskt svar						
Generell SVR^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV RNA-genotyp</i>						
Genotyp 2,3	35	25	35	24	34	25
Genotyp 1,4,6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Albuminnivåer^f</i>						
≤35 g/l	11	8				
>35 g/l	25	16				
MELD -poäng ^f						
≥10	18	10				
<10	23	17				

- a Eltrombopag givet i kombination med peginterferon alfa-2a (180 mikrogram en gång i veckan i 48 veckor till genotyp 1/4/6, 24 veckor till genotyp 2/3) samt ribavirin (800 till 1 200 mg dagligen uppdelat på 2 doser oralt)
- b Eltrombopag givet i kombination med peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg en gång i veckan i 48 veckor till genotyp 1/4/6, 24 veckor till genotyp 2/3) samt ribavirin (800 till 1 400 mg uppdelat på 2 doser oralt)
- c Målantalet för trombocyter var ≥90 000/μl för ENABLE 1 och ≥100 000/μl för ENABLE 2. I ENABLE 1 var 682 patienter randomiserade för antiviral behandlingsfas, 2 patienter drog dock tillbaka sitt samtycke innan de fick antiviral behandling
- d *p* värde <0,05 för eltrombopag jämfört med placebo
- e 64 % av patienterna som deltog i ENABLE 1 och ENABLE 2 var av genotyp 1
- f Post-hoc-analyser.

Andra sekundära resultat i studierna var: signifikant färre patienter som behandlades med eltrombopag avbröt i förtid sin antivirala terapi jämfört med placebo (45 % jämfört med 60 %, *p* <0,0001). En större andel av patienterna som fick eltrombopag krävde inte någon antiviral dosreduktion jämfört med placebo (45 % jämfört med 27 %). Eltrombopagbehandlingen fördröjde och minskade antalet dosreduktioner av peginterferon.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för eltrombopag för alla grupper av den pediatrika populationen för sekundär trombocytopeni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik

Uppgifter om koncentration-tid för eltrombopag i plasma som samlades in hos 88 patienter med ITP i studierna TRA100773A och TRA100773B kombinerades med uppgifter från 111 friska vuxna studiedeltagare i en farmakokinetisk populationsanalys. Skattningar av $AUC_{(0-\tau)}$ och C_{max} för eltrombopag i plasma för ITP-patienter redovisas (tabell 12).

Tabell 12 Geometriskt medelvärde (95 % konfidensintervall) för steady-state av farmakokinetiska parametrar i plasma för eltrombopag hos vuxna med ITP

Eltrombopagdos, en gång dagligen	N	$AUC_{(0-\tau)}^a$, $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	C_{max}^a , $\mu\text{g}/\text{ml}$
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 $AUC_{(0-\tau)}$ och C_{max} baserat på populationsfarmakokinetiska post hoc-skattningar.

Koncentration-tid data för eltrombopag i plasma som samlats in från 590 patienter med HCV inskrivna i fas III-studierna TPL103922/ENABLE 1 och TPL108390/ENABLE 2 kombinerades med data från patienter med HCV inskrivna i fas II-studien TPL102357 och friska vuxna i en populationsfarmakokinetisk analys. Plasmaeltrombopag C_{max} och $AUC_{(0-\tau)}$ som uppskattats för vuxna patienter med HCV inskrivna i fas III-studierna presenteras för varje studerad dos i tabell 13.

Tabell 13 Geometriskt medelvärde (95 % KI) för steady-state av farmakokinetiska parametrar i plasma för patienter med kronisk HCV

Eltrombopagdos, en gång dagligen	N	$AUC_{(0-\tau)}$, $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	C_{max} , $\mu\text{g}/\text{ml}$
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)

$AUC_{(0-\tau)}$ och C_{max} baserat på populationsfarmakokinetiska post hoc-skattningar vid den högsta dosen för varje patient.

Absorption och biotillgänglighet

Eltrombopag absorberas med en toppkoncentration 2 till 6 timmar efter oral administrering. Administrering av eltrombopag samtidigt med syraneutraliserande medel och andra produkter som innehåller polyvalenta katjoner som t.ex. mejeriprodukter och mineraltillskott minskar signifikant eltrombopagexponeringen (se avsnitt 4.2). I en studie av relativ biotillgänglighet hos vuxna gav eltrombopag pulver till oral suspension 22 % högre plasma- $AUC_{(0-\infty)}$ än filmdragerade tabletter. Den absoluta orala biotillgängligheten för eltrombopag efter administrering till människa har inte fastställts. Baserat på urinutsöndring och metaboliter som elimineras i feces uppskattades den orala absorptionen av läkemedelsrelaterat material efter administrering av en enkeldos på 75 mg eltrombopaglösning vara minst 52 %.

Distribution

Eltrombopag är i hög grad bundet till humana plasmaproteiner (>99,9 %), främst till albumin. Eltrombopag är ett substrat för BCRP, men inte ett substrat för P-glykoprotein eller OATP1B1.

Metabolism

Eltrombopag metaboliseras primärt via klyvning, oxidation och konjugation med glukuronsyra, glutation eller cystein. I en studie med radioaktiv isotop på människa svarade eltrombopag för cirka 64 % av $AUC_{0-\infty}$ för radioaktivt kol i plasma. Mindre metaboliter till följd av glukoronidering och oxidation detekterades även. *In vitro*-studier tyder på att CYP1A2 och CYP2C8 svarar för oxidativ metabolism av eltrombopag. Uridindifosfoglukoronyltransferas UGT1A1 och UGT1A3 svarar för glukoronidering och bakterier i nedre mag-tarmkanalen kan svara för metabolismen via klyvning.

Eliminering

Absorberad eltrombopag metaboliseras i hög grad. Den främsta vägen för utsöndring av eltrombopag är via feces (59 %) och 31 % av dosen påträffas i urinen som metaboliter. Oförändrad moderförening (eltrombopag) detekteras inte i urin. Oförändrat eltrombopag som utsöndras i feces svarar för cirka 20 % av dosen. Elimineringshalveringstiden i plasma för eltrombopag är cirka 21–32 timmar.

Farmakokinetiska interaktioner

Baserat på en humanstudie med radioaktivt märkt eltrombopag spelar glukoronidering en liten roll i metabolismen av eltrombopag. Humanstudier med levermikrosomer identifierade UGT1A1 och UGT1A3 som de enzymer som svarar för glukoronidering av eltrombopag. Eltrombopag var en hämmare av ett antal UGT-enzymers *in vitro*. Kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner med glukoronidering förväntas inte på grund av begränsat bidrag av individuella UGT-enzymers i glukoronideringen av eltrombopag.

Cirka 21 % av en eltrombopagdos kan genomgå oxidativ metabolism. Humanstudier med levermikrosomer identifierade CYP1A2 och CYP2C8 som de enzymer som svarar för oxidation av eltrombopag. Eltrombopag hämmar eller inducerar inte CYP-enzymers baserat på *in vitro*- och *in vivo*-uppgifter (se avsnitt 4.5).

In vitro-studier visar att eltrombopag är en hämmare av OATP1B1-transportören och en hämmare av BCRP-transportören och eltrombopag ökade exponeringen av OATP1B1- och BCRP-substratet rosuvastatin i en klinisk studie av läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.5). I kliniska studier med eltrombopag rekommenderades en dosreduktion av statiner med 50 %.

Eltrombopag kellerar med polyvalenta katjoner som t.ex. järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen och zink (se avsnitt 4.2 och 4.5).

In vitro-studier visade att eltrombopag inte är ett substrat för den organiska anjontransportörspolypeptiden, OATP1B1, utan är en hämmare av denna transportör (IC_{50} -värde på $2,7 \mu M$ [$1,2 \mu g/ml$]). *In vitro*-studier visade också att eltrombopag är ett substrat och en hämmare till bröstcancerresistansprotein (IC_{50} -värde på $2,7 \mu M$ [$1,2 \mu g/ml$]).

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för eltrombopag har studerats efter administrering av eltrombopag till vuxna patienter med nedsatt njurfunktion. Efter administrering av en enkeldos på 50 mg var $AUC_{0-\infty}$ för eltrombopag 32 % till 36 % lägre hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion och 60 % lägre hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. Det fanns betydande variabilitet och signifikant överlappning i exponeringar mellan patienter med nedsatt njurfunktion och friska försökspersoner. Koncentrationer av obundet (aktivt) eltrombopag för detta i hög grad proteinbundna läkemedel mättes inte. Patienter med nedsatt njurfunktion ska använda eltrombopag med försiktighet och noggrann övervakning, t.ex. genom test av serumkreatinin och/eller urinanalys (se avsnitt 4.2). Effektiviteten och säkerheten av eltrombopag har inte fastställts hos patienter med både måttlig till svår nedsatt njurfunktion och nedsatt leverfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för eltrombopag har studerats efter administrering av eltrombopag till vuxna patienter med nedsatt leverfunktion. Efter administrering av en enkeldos på 50 mg var $AUC_{0-\infty}$ för eltrombopag 41 % högre hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och 80 % till 93 % högre hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. Det fanns betydande variabilitet och signifikant överlappning i exponeringar mellan patienter med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Koncentrationer av obundet (aktivt) eltrombopag för detta i hög grad proteinbundna läkemedel mättes inte. Inverkan av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken av eltrombopag efter upprepade administrering utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys på 28 friska vuxna och 714 patienter med nedsatt leverfunktion (673 patienter med HCV och 41 patienter med kronisk leversjukdom av annan etiologi). Av de 714 patienterna hade 642 lätt nedsatt leverfunktion, 67 måttligt nedsatt leverfunktion och 2 svårt nedsatt leverfunktion. Jämfört med friska frivilliga, hade patienter med lätt nedsatt leverfunktion cirka 111 % (95 % KI: 45 % till 283 %) högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ -värden och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion hade cirka 183 % (95 % KI: 90 % till 459 %) högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ -värden.

Eltrombopag bör därför inte användas till patienter med ITP som har nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≥ 5) såvida inte den förväntade nyttan överväger den konstaterade risken för trombos i vena portae (se avsnitt 4.2 och 4.4). För patienter med HCV initieras eltrombopag med en dos på 25 mg en gång dagligen.

Etniskt ursprung

Inverkan av östasiatisk etnicitet på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys med 111 friska vuxna (31 östasiater) och 88 patienter med ITP (18 östasiater). Baserat på skattningar från den populationsfarmakokinetiska analysen hade östasiatiska ITP-patienter cirka 49 % högre $AUC_{(0-\tau)}$ för eltrombopag i plasma jämfört med icke-östasiatiska patienter, som främst var kaukasier (se avsnitt 4.2).

Inverkan av öst-/sydostasiatisk etnicitet på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys på 635 patienter med HCV (145 östasiater och 69 sydostasiater). Baserat på skattningar från denna populationsfarmakokinetiska analys hade öst-/sydostasiatiska patienter cirka 55 % högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ -värden jämfört med patienter av annan etnicitet vilka var övervägande kaukasier (se avsnitt 4.2).

Kön

Inverkan av kön på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys med 111 friska vuxna (14 kvinnor) och 88 patienter med ITP (57 kvinnor). Baserat på skattningar från den populationsfarmakokinetiska analysen hade kvinnliga

ITP-patienter cirka 23 % högre $AUC_{(0-\tau)}$ för eltrombopag i plasma jämfört med manliga patienter utan justering för skillnader i kroppsvikt.

Inverkan av kön på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys med 635 patienter med HCV (260 kvinnor). Baserat på skattningar från modellen hade kvinnliga HCV-patienter cirka 41 % högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ jämfört med manliga patienter.

Ålder

Inverkan av ålder på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys med 28 friska försökspersoner, 673 patienter med HCV och 41 patienter med kronisk leversjukdom av annan etiologi i åldrarna 19 till 74 år. Det finns inga PK-data på användningen av eltrombopag till patienter över 75 år. Baserat på skattningar från modellen hade äldre (>65 år) patienter cirka 41 % högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ jämfört med yngre patienter (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population (åldersgruppen 1–17 år)

Farmakokinetiken hos eltrombopag har utvärderats i två studier på 168 patienter med ITP som fick en dos dagligen, TRA108062/PETIT och TRA115450/PETIT-2. Skenbart clearance av eltrombopag i plasma efter peroral administrering (CL/F) ökade med ökad kroppsvikt. Inverkan av etniskt ursprung och kön på CL/F för eltrombopag i plasma var densamma hos pediatrika och vuxna patienter. Öst-/sydostasiatiska pediatrika ITP-patienter hade omkring 43 % högre $AUC_{(0-\tau)}$ -värden för eltrombopag i plasma som icke-asiatiska patienter. Flickor med ITP hade ungefär 25 % högre $AUC_{(0-\tau)}$ -värden för eltrombopag i plasma jämfört med pojkar.

De farmakokinetiska parametrarna för eltrombopag hos pediatrika patienter med ITP redovisas i tabell 14.

Tabell 14 Geometriskt medelvärde (95 % KI) för steady state av farmakokinetiska parametrar i plasma för eltrombopag hos pediatrika patienter med ITP (dosering 50 mg en gång dagligen)

Ålder	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
12–17 år (n = 62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6–11 år (n = 68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1–5 år (n = 38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)

Data presenteras som geometriskt medelvärde (95 % KI). $AUC_{(0-\tau)}$ och C_{max} baseras på populations-PK post-hoc-estimat

PK-data för eltrombopag i plasma som samlats in vid den högsta individuella steady state-dosen från 38 pediatrika patienter med första linjen (kohort B) eller andra linjen (kohort A) SAA inkluderade i studien CETB115E2201 presenteras efter justering till en vanlig dos på 50 mg i tabell 15. Totalt sett var eltrombopag-clearance lägre och plasmaexponering högre för patienter i åldern 2 till <6 år jämfört med patienter i åldern 6 till <18 år.

Tabell 15 PK-parametrar för eltrombopag i steady-state i studien CETB115E2201, justerade till en dos på 50 mg, vid den högsta individuella dosen (Vecka 12 eller senare) utifrån kohort och åldersgrupp

Behandling	Åldersgrupp	Statistik	AUC _(0-τ) (µg.hr/ml)	C _{max} (µg/ml)
Kohort A (N=11)	2 till <6 år	n	1	1
		Geo-mean*	272	16,1
		Geo-CV% [†]		
	6 till <18 år	n	5	7
		Geo-mean*	306	14,5
		Geo-CV% [†]	63,8	58,2
Kohort B (N=27)	2 till <6 år	n	6	8
		Geo-mean*	502	27,1
		Geo-CV% [†]	65,6	40,6
	6 till <18 år	n	10	15
		Geo-mean*	275	15,6
		Geo-CV% [†]	52,6	47,2
Totalt antal patienter (N=38)	2 till <6 år	n	7	9
		Geo-mean*	460	25,6
		Geo-CV% [†]	64,9	42,2
	6 till < 18 år	n	15	22
		Geo-mean*	285	15,2
		Geo-CV%	54,2	49,5
Kohort A: eltrombopag administrerad som andra linjens behandling, kohort B: eltrombopag administrerad som första linjens behandling				
* Geometriskt medelvärde				
[†] Geometrisk variationskoefficient (CV%)				

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering

Eltrombopag stimulerar inte trombocytproduktion hos möss, råttor eller hundar på grund av unik TPO-receptorspecificitet. Uppgifter från dessa djur modellerar därför inte fullständigt potentiella biverkningar som har samband med farmakologin för eltrombopag hos människa, inklusive reproduktions- och karcinogenicitetsstudierna.

Behandlingsrelaterade katarakter upptäcktes hos gnagare och var dos- och tidsberoende. Vid ≥ 6 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna ITP-patienter vid 75 mg/dag och 3 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC, iaktogs katarakter hos möss efter 6 veckors och råttor efter 28 veckors dosering. Vid ≥ 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC, iaktogs katarakter hos möss efter 13 veckors och hos råttor efter 39 veckors dosering. Vid icke-tolererade doser till ej avvanda juvenila råttor som doserades från dag 4–32 (ungefär motsvarande ett 2-årigt barn i slutet av doseringsperioden) sågs okulär grumling (ingen histologisk undersökning utförd) vid 9 gånger den maximala humana kliniska exponeringen hos pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag, baserat på AUC. Katarakt observerades dock inte hos juvenila råttor som fick tolererade doser vid 5 gånger den humana kliniska exponeringen hos pediatrika ITP-patienter, baserat på AUC. Katarakter har inte iakttagits hos vuxna hundar efter 52 veckors dosering vid 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna eller pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och ekvivalent till den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag baserat på AUC.

Renal tubulär toxicitet iaktogs i studier med en varaktighet på upp till 14 dagar på möss och råttor vid

exponeringar som i allmänhet förknippades med morbiditet och mortalitet. Tubulär toxicitet iaktogs även i en 2-årig oral karcinogenicitetsstudie på möss vid doser på 25, 75 och 150 mg/kg/dag. Effekterna var mindre allvarliga vid lägre doser och karakteriserades av ett spektrum av regenerativa förändringar. Exponeringen vid den lägsta dosen var 1,2 eller 0,8 gånger den humana kliniska exponeringen baserat på AUC hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 0,6 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC. Njureffekter iaktogs inte hos råttor efter 28 veckor eller hos hundar efter 52 veckor vid exponeringar 4 respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna ITP-patienter och 3 respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger respektive ekvivalent till den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag baserat på AUC.

Hepatocytdegeneration och/eller -nekros, ofta åtföljt av förhöjda leverenzymmer i serum, iaktogs hos möss, råttor och hundar vid doser som förknippades med morbiditet och mortalitet eller som tolererades dåligt. Inga levereffekter iaktogs efter kronisk dosering hos råttor (28 veckor) och hos hundar (52 veckor) vid 4 respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna ITP-patienter och 3 respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger respektive ekvivalent till den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC.

Vid dåligt tolererade doser hos råttor och hundar (>10 eller 7 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och >4 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC) iaktogs minskade antal retikulocyter och regenerativ erytroid hyperplasi i benmärgen (endast råttor) i kortvariga studier. Det fanns inga anmärkningsvärda effekter på mängden röda blodkroppar eller antal retikulocyter efter dosering i upp till 28 veckor hos råttor, 52 veckor hos hundar och 2 år hos möss eller råttor vid maximalt tolererade doser, som var 2 till 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och ≤2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC.

Endostal hyperostosis iaktogs i en 28 veckors toxicitetsstudie på råttor vid en icke-tolererad dos på 60 mg/kg/dag (6 gånger respektive 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 3 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag baserat på AUC). Inga benförändringar iaktogs hos möss eller råttor efter livstidsexponering (2 år) vid 4 gånger respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag baserat på AUC.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Eltrombopag var inte karcinogent hos möss vid doser upp till 75 mg/kg/dag eller hos råttor vid doser upp till 40 mg/kg/dag (exponeringar upp till 4 gånger respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). Eltrombopag var inte mutagent eller klastogent i en bakteriell mutationsanalys eller i två *in vivo*-analyser av råttor (mikronukleär och icke schemalagd DNA-syntes, 10 gånger respektive 8 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 7 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på C_{max}). I *in vitro*-analysen av muslymfom var eltrombopag marginellt positivt (<3-faldig ökning av mutationsfrekvens). Dessa *in vitro*- och *in vivo*-fynd tyder på att eltrombopag inte utgör någon genotoxisk risk för människor.

Reproduktionstoxicitet

Eltrombopag påverkade inte kvinnlig fertilitet, tidig embryoutveckling eller embryofetal utveckling hos råttor vid doser upp till 20 mg/kg/dag (2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna eller pediatrika (12–17 år) ITP-patienter vid 75 mg/dag och ekvivalent till den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). Det fanns heller ingen effekt på embryofetal utveckling hos kaniner vid doser upp till 150 mg/kg/dag, den högsta testade dosen (0,3 till 0,5 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och HCV-patienter vid

100 mg/dag, baserat på AUC). Vid en maternell toxisk dos på 60 mg/kg/dag (6 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och 3 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC) till råttor förknippades dock eltrombopagbehandling med embryofetaltitet (ökad förlust av pre- och post-implantation), minskad fetal kroppsvikt och gravid livmodervikt i studien av kvinnlig fertilitet och låg förekomst av halsrevben och minskad fetal kroppsvikt i studien av den embryofetala utvecklingen. Eltrombopag bör endast användas under graviditet om den förväntade nyttan motiverar den eventuella risken för fostret (se avsnitt 4.6). Eltrombopag påverkade inte manlig fertilitet hos råttor vid doser upp till 40 mg/kg/dag, den högsta testade dosen (3 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). I studien av pre- och post-natal utveckling hos råttor fanns inga oönskade effekter på dräktighet, födande eller laktation hos F₀-honrättor vid maternellt icke-toxiska doser (10 och 20 mg/kg/dag) och inga effekter på tillväxt, utveckling, neurobeteende- eller reproduktionsfunktion hos avkomman (F₁). Eltrombopag detekterades i plasman hos alla F₁-rättningar under hela den 22 timmar långa provtagningsperioden efter administrering av läkemedel till F₀-modern, vilket tyder på att rättungen troligtvis exponerades för eltrombopag via laktation.

Fototoxicitet

In vitro-studier med eltrombopag tyder på en potentiell fototoxicitetsrisk. Hos gnagare fanns det dock inget bevis för kutan fototoxicitet (10 respektive 7 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 5 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC) eller okulär fototoxicitet (≥ 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna eller pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 3 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). Vidare visade en klinisk farmakologistudie med 36 studiedeltagare inget bevis för ökad fotosensitivitet efter administrering av eltrombopag 75 mg. Detta mättes med fördröjt fototoxiskt index. En potentiell risk för fotoallergi kan likväl inte uteslutas, eftersom ingen specifik preklinisk studie kunde genomföras.

Juvenila djurstudier

Vid ej tolererade doser hos råttor före avvänjning observerades okulär grumling. Vid tolererade doser observerades ingen okulär grumling (se ovanstående avsnitt "Säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering"). Sammanfattningsvis kan man, med hänsyn till exponeringsmarginalerna baserat på AUC, inte utesluta en risk för eltrombopagrelaterad katarakt hos barn. Inga resultat hos juvenila råttor tyder på en större risk för toxicitet med eltrombopagbehandling hos pediatrika än hos vuxna ITP-patienter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Povidon (E1201)
Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat (Typ A)
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Magnesiumstearat (E572)

Tablettdragering

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Talk (E 553b)
Makrogol (E1521)

Röd järnoxid (E172)

25/75mg:

Svart järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu-Alu blister i en kartong innehållande 14, 28, 84, multipelförpackning innehållande 84 (3 x 28) filmdragerade tabletter.

Alu-Alu-blister i en kartong innehållande 28 x 1 filmdragerade tabletter som endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Reddy Holding GmbH

Kobelweg 95

86156 Augsburg

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg MTnr: 65785

50 mg MTnr: 65786

75 mg MTnr: 65787

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2025-01-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-26