

**Průvodce léčbou
léčivým přípravkem *REVOLADE*[®]
(eltrombopag)**

**Důležité bezpečnostní informace
pro zdravotnické pracovníky týkající se
sledování a léčby pacientů s chronickou ITP.**

ÚVOD

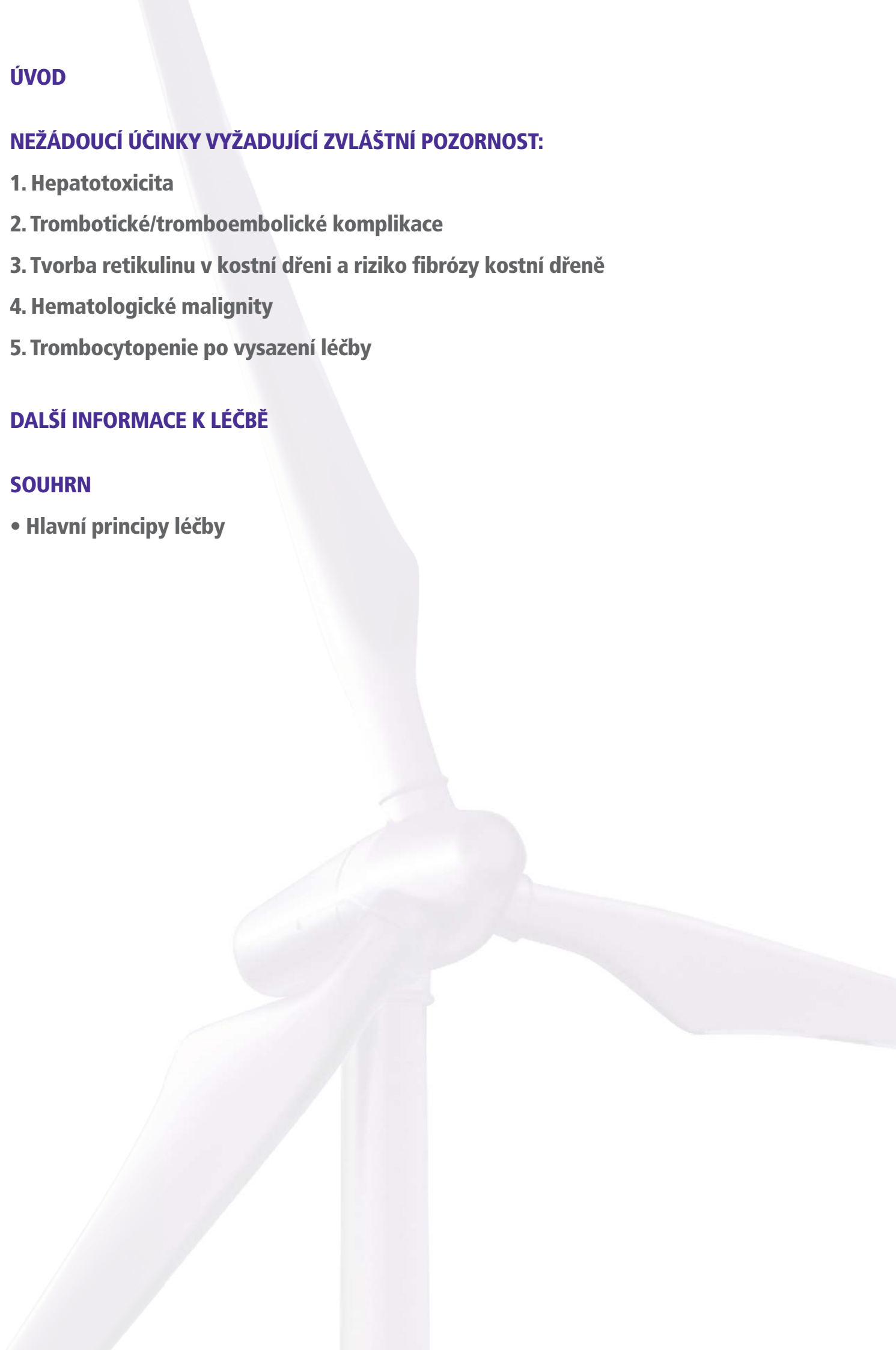
NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY VYŽADUJÍCÍ ZVLÁŠTNÍ POZORNOST:

- 1. Hepatotoxicita**
- 2. Trombotické/tromboembolické komplikace**
- 3. Tvorba retikulinu v kostní dřeni a riziko fibrózy kostní dřeně**
- 4. Hematologické malignity**
- 5. Trombocytopenie po vysazení léčby**

DALŠÍ INFORMACE K LÉČBĚ

SOUHRN

- Hlavní principy léčby**



ÚVOD

REVOLADE® – k léčbě dospělých pacientů s chronickou idiopatickou trombocytopenickou purpurou (ITP) ¹

REVOLADE® (eltrombopag) je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou imunitní (idiopatickou) trombocytopenickou purpurou (ITP), kteří absolvovali splenektomii a jsou refrakterní na jinou léčbu (napr. kortikosteroidy, imunoglobuliny).

REVOLADE® lze zvážit jako léčbu druhé volby u dospělých pacientů s chronickou ITP bez splenektomie, u nichž je chirurgický zákrok kontraindikován.¹

Eltrombopag je perorální agonista receptoru pro trombopoetin (TPO), který udržuje počet krevních destiček na úrovni hemostázy stimulováním diferenciaci a proliferaci buněk megakaryocytové řady.^{1,2} Cílem léčby léčivým přípravkem REVOLADE® je udržení počtu krevních destiček nad úroveň rizika krvácení (> 50 000/ μ l).¹

Bezpečnost a snášenlivost léčivého přípravku REVOLADE® byla hodnocena u 446 pacientů s chronickou ITP v průběhu klinického vývoje léčivého přípravku REVOLADE®.¹⁻⁶ Více než 200 pacientů užívalo REVOLADE® minimálně 1 rok a 277 pacientů se jím léčilo minimálně 6 měsíců.¹

Souhrn klinických studií fáze II/III s pacienty s chronickou ITP

Studie	Fáze	N (n)	Koncepce studie	Dávková skupina	Cíl a stav studie
773A²	II	117 (88)	6týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie*	REVOLADE® 30 mg, 50 mg, 75 mg a placebo	Účinnost a bezpečnost rozsahu dávkování Dokončená
773B³	III	114 (76)	6týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie*	REVOLADE® 50 mg počáteční dávka a placebo	Krátkodobá účinnost a bezpečnost Dokončená
RAISE⁴	III	197 (135)	6měsíční, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie*	REVOLADE® 50 mg počáteční dávka a placebo~	6měsíční účinnost a bezpečnost Dokončená
REPEAT⁵	II	66 (66)	Otevřená studie fáze II s opakovaným podáváním dávky	REVOLADE® 50 mg počáteční dávka~	Účinnost a bezpečnost opakovaného, prerušovaného podávání (3 x 6týdenní cykly, 4týdenní období bez léčby mezi cykly) Dokončená
EXTEND⁶	III	299	Otevřená, dlouhodobá, rozšířená studie (PROBÍHAJÍCÍ)	REVOLADE® 50 mg počáteční dávka~	Dlouhodobá účinnost a bezpečnost Probíhající
BONE MARROW STUDY^{7,8}	IV		2roční, otevřená, multicentrická studie		Zhodnocení dlouhodobého efektu přípravku Revolade® na tvorbu retikulinu v kostní dřeni a/nebo kolagenová vlákna

N = celková sledovaná populace; n = počet pacientů, kteří užívali REVOLADE®.

* V těchto studiích bylo povoleno použití souběžně užívané léčby navíc k léčivému přípravku REVOLADE® nebo k placebo.

~ V těchto studiích byly povoleny úpravy dávky o 25 mg.

Identifikační čísla studií: TRA100773A, TRA100773B a RAISE (TRA102537), REPEAT (TRA108057), Extend (TRA105325) a Bone marrow study (TRA112940).

Výsledky ukázaly, že pacienti s chronickou ITP obvykle dobře snášeli léčbu léčivým přípravkem REVOLADE® ve srovnání s placebem. Byl zaznamenán nízký výskyt mírných až středně těžkých nežádoucích účinků.^{2,4,6} U celkově 82 % pacientů (367/446) se vyskytl nežádoucí účinek po léčbě trvající v průměru 304 dny a 377 pacientoroků expozice¹. Tento dokument je zaměřen na některá důležitá bezpečnostní rizika, která byla zjištěna během klinického vývoje, a při jejich výskytu poskytuje doporučení pro jejich co nejlepší zvládnutí.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY VYŽADUJÍCÍ ZVLÁŠTNÍ POZORNOST

1. HEPATOTOXICITA¹

Klinické studie ukázaly, že REVOLADE® může způsobit změny ve funkci jater a žlučových cest. Pacienty je třeba informovat o možné poruše funkce jater a o důležitosti laboratorního sledování sérových hladin alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubinu. Rovněž je třeba je ujistit, že abnormality jaterních testů, pokud se vyskytnou, jsou obvykle mírné (1. a 2. stupně), reverzibilní a bez klinických následků. Pacientům s poruchou funkce jater (Childovo-Pughovo skóre ≥ 5) se REVOLADE® nemá podávat, pokud očekávaný přínos nepřevažuje zjištěné riziko portální venózní trombózy, přičemž v takovém případě musí být počáteční dávka léku REVOLADE® 25 mg jedenkrát denně a zvyšování dávky je u těchto pacientů doporučeno po 3 týdnech od zahájení léčby.

Výskyt hepatotoxicity při léčbě léčivým přípravkem REVOLADE®

Frekvence výskytu zvýšení hladin ALT, AST a bilirubinu při léčbě léčivým přípravkem REVOLADE® byla v průběhu klinického vývoje klasifikována jako „častá“ a vyskytla se u minimálně 1 %, avšak u méně než 10 % pacientů.¹

Možná hepatotoxicita při léčbě léčivým přípravkem REVOLADE® je hodnocena v probíhající, dlouhodobé studii EXTEND, která je rozšířenou klinickou studií s otevřeným nábořem zahrnujícím pacienty, kteří dokončili předcházející studii s léčivým přípravkem REVOLADE® podávaným při chronické ITP (TRA100773A/B, RAISE a REPEAT).⁶ Analýza 207 pacientů, kteří se léčili léčivým přípravkem REVOLADE® v průměru 91,5 dne (rozmezí 2–523 dnů) při celkové expozici 93,3 pacientoroků, odhalila, že u 15 pacientů (7 %) se vyskytlo celkově 22 nežádoucích účinků postihujících játra a žlučové cesty.⁶ Nejčastější z těchto nežádoucích účinků bylo zvýšení hladiny aminotransferázy (22 případů) a zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (14 případů; nekonjugovaný bilirubin). Všechny nežádoucí účinky, kromě dvou, odezněly, přičemž většina nežádoucích účinků odezněla během léčby léčivým přípravkem REVOLADE®.⁶

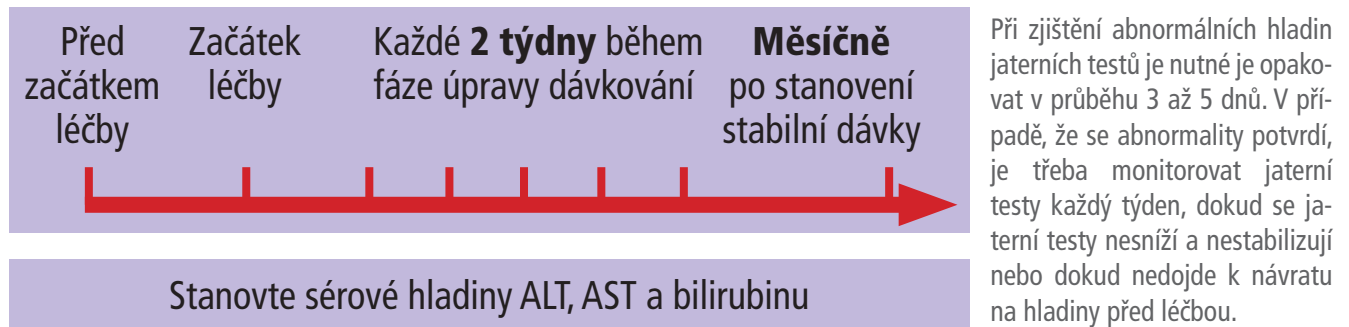
Ve studii RAISE (6měsíční, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie) byly ve srovnání s placebem pozorovány vzestupy hladiny alaninaminotransferázy nebo hladiny celkového bilirubinu.⁴

	REVOLADE® (n = 135)	Placebo (n = 61)
ALT > 3 násobek ULN	7%	3%
celkový bilirubin * > 1,5 násobek ULN	4%	0%

ULN (Upper Limit of Normal) – horní hranice referenčního rozpětí

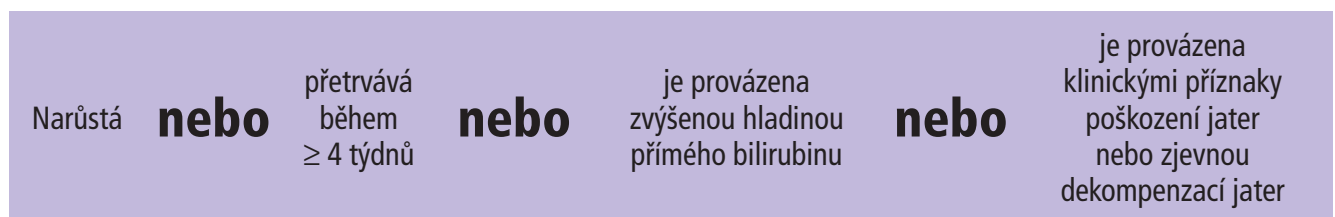
* Všechny vzestupy hladiny celkového bilirubinu byly důsledkem zvýšení hladiny nepřímého (nekonjugovaného) bilirubinu.

Pacienti léčení léčivým přípravkem REVOLADE® vyžadují pravidelné sledování jaterních testů¹



Kdy je nutné léčbu léčivým přípravkem REVOLADE® ukončit?

Léčbu léčivým přípravkem REVOLADE® ukončete, jestliže se hodnota ALT zvýší na trojnásobek horní hranice referenčního rozpětí, nebo je ještě vyšší a:



Může se REVOLADE® podávat pacientům s poruchou funkce jater?

Pacientům s poruchou funkce jater (Childovo-Pughovo skóre ≥ 5) se REVOLADE® nemá podávat, pokud očekávaný přínos nepřevažuje zjištěné riziko portální venózní trombózy, přičemž v takovém případě musí být počáteční dávka léčivého přípravku REVOLADE® 25 mg jedenkrát denně.⁹ Po zahájení léčby léčivým přípravkem REVOLADE u pacientů s poruchou funkce jater je možné zvýšit dávku až po 3 týdnech od zahájení terapie.

2. TROMBOTICKÉ / TROMBOEMBOLICKÉ KOMPLIKACE

Pacienti s chronickou ITP mají prokazatelné riziko tromboembolických příhod. Přibližně u 5 % pacientů s chronickou ITP byl hlášen výskyt tromboembolické příhody.⁹ Proto existuje možná obava, že se u těchto pacientů může vyskytnout trombotická nebo tromboembolická komplikace zapříčiněná nadměrným zvýšením počtu krevních destiček.^{1,4,10} V důsledku toho se REVOLADE® musí podávat pacientům se známými rizikovými faktory tromboembolismu opatrně a tyto pacienty je třeba informovat o možných rizicích spojených s léčbou léčivým přípravkem REVOLADE®.

Výskyt trombotických / tromboembolických komplikací při léčbě léčivým přípravkem REVOLADE®¹

V klinických studiích s léčivým přípravkem REVOLADE®, v nichž se REVOLADE® podával dospělým pacientům s chronickou ITP (n = 446), 17 pacientů mělo celkem 19 tromboembolických příhod a to: hlubokou žilní trombózu (n = 6), plicní embolii (n = 6), akutní infarkt myokardu (n = 2), mozkový infarkt (n = 2) a embolii (n = 1).

V placebem kontrolované studii populace bez ITP (n = 288) během 2 týdnů v rámci přípravy na elektivní invazivní procedury, se u 6 z 143 (4 %) dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater (CLD), kteří užívali léčivý přípravek REVOLADE®, vyskytlo 7 tromboembolických příhod postihujících portální venózní systém. U 2 pacientů ze 145 (1 %) ve skupině s placebem se vyskytly 3 tromboembolické příhody. 5 ze šesti pacientů léčených léčivým přípravkem REVOLADE® mělo tromboembolickou komplikaci při hladině krevních destiček nad 200 000/ μ l.

REVOLADE® se nemá podávat pacientům s poruchou funkce jater (Childovo-Pughovo skóre ≥ 5), pokud očekávaný přínos nepřevažuje zjištěné riziko portální venózní trombózy. Pacientům s poruchou funkce jater se má v případě, že očekávaný přínos převažuje zjištěné riziko, REVOLADE® začít podávat v dávce 25 mg jedenkrát denně. Po zahájení léčby léčivým přípravkem REVOLADE® u pacientů s poruchou funkce jater je možné zvýšit dávku až po 3 týdnech od zahájení terapie.

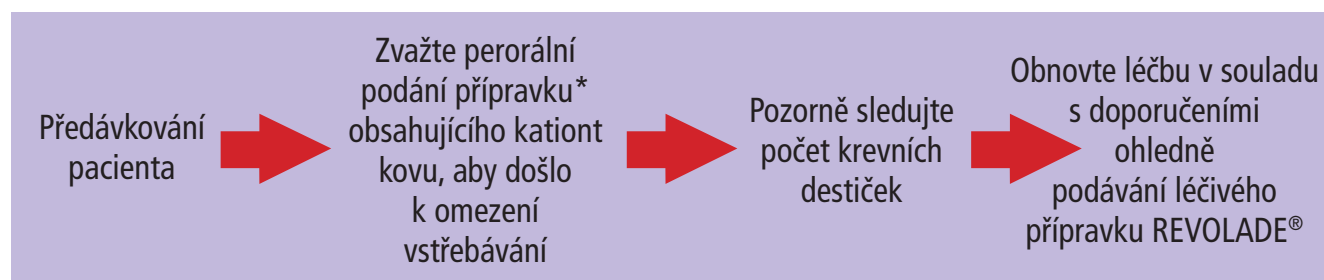
Jaké jsou rizikové faktory tromboembolismu?

Mezi rizikové faktory tromboembolismu patří: dědičné (např. faktor V Leiden), nebo získané rizikové faktory (např. nedostatek ATIII, antifosfolipidový syndrom), pokročilý věk, dlouhodobě imobilizovaní pacienti, pacienti se zhoubnými nádory, pacientky užívající antikoncepci a hormonální substituční léčbu, po operaci/úrazu, obézní a kuřáci.¹ Lékaři, kteří uvažují o předepsání léčivého přípravku REVOLADE® pacientům s těmito rizikovými faktory, musejí zvážit relativní rizika a přínosy léčby.

Jak se dá minimalizovat riziko trombotických / tromboembolických komplikací?

Riziko trombotických / tromboembolických komplikací se dá minimalizovat pozorným sledováním počtu krevních destiček a zvážením snížení dávky nebo ukončení léčby léčivým přípravkem REVOLADE® v případě, že počet krevních destiček přesáhne cílové hodnoty. U pacientů s rizikem tromboembolických příhod jakékoliv etiologie je třeba zvážit riziko a přínos léčby.

Předávkování léčivým přípravkem REVOLADE® může zapříčinit nadměrné zvýšení počtu krevních destiček a zvýšit riziko trombotických / tromboembolických komplikací. V případě předávkování se řiďte následujícími kroky:¹



* Po podání přípravku obsahujících kationt kovů, např. vápníku, hořčíku nebo hliníku, dochází k chelataci s léčivým přípravkem REVOLADE®, čímž se zabraňuje jeho vstřebávání.

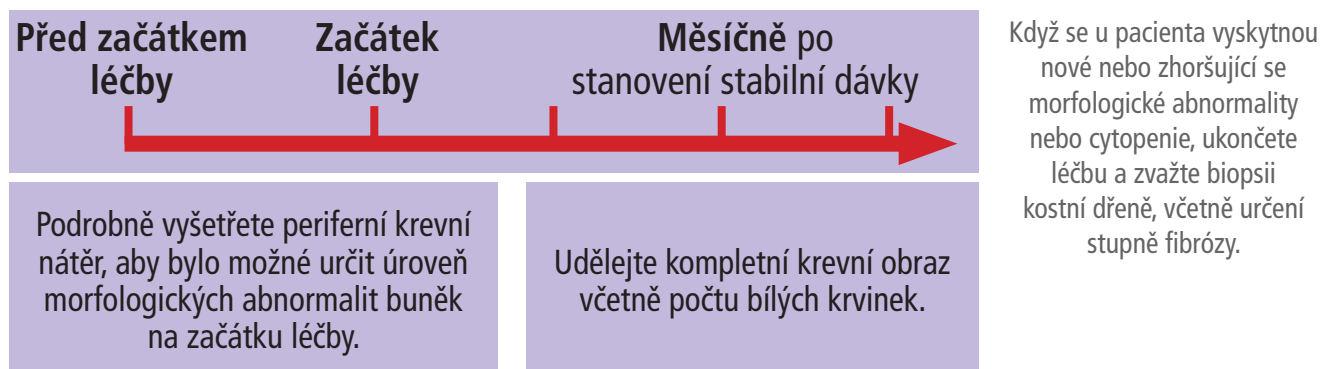
3. TVORBA RETIKULINU V KOSTNÍ DŘENI A RIZIKO FIBRÓZY KOSTNÍ DŘENĚ

REVOLADE®, tak jako jiní agonisté receptoru pro TPO, může zvyšovat riziko vzniku nebo progresu retikulinových vláken v kostní dřeni.¹ Interpretaci vlivu agonistů receptoru pro TPO na změny retikulinu komplikuje skutečnost, že pacienti s ITP mají sami o sobě zvýšené riziko tvorby retikulinu v kostní dřeni před léčbou. Retrospektivní studie vzorku kostní dřeně od 40 takovýchto pacientů s ITP odhalila 67 % pacientů s retikulinem 1.–2. stupně.¹¹

V celém klinickém programu se u žádného pacienta léčeného léčivým přípravkem REVOLADE® neprokázaly klinicky významné abnormality kostní dřeně nebo projevy dysfunkce kostní dřeně. Léčba léčivým přípravkem REVOLADE® byla kvůli retikulinu v kostní dřeni ukončena u jednoho pacienta.¹

V analýze 207 pacientů léčených léčivým přípravkem REVOLADE®, která byla zahrnuta v analýze bezpečnosti v otevřené, rozšířené studii EXTEND, se zjistilo, že u sedmi pacientů bylo shledáno hromadění retikulinových vláken při biopsii kostní dřeně, včetně dvou pacientů, u nichž došlo i k hromadění kolagenových vláken. Tři z těchto pacientů měli už předtím prokázaná existující retikulinová vlákna, třebaže u většiny pacientů nebylo před léčbou provedeno vyšetření kostní dřeně.⁶

Vliv léčivého přípravku REVOLADE®, tak jako jiných agonistů receptoru pro TPO, na tvorbu retikulinu v kostní dřeni se nadále sleduje.



Pacienti léčení léčivým přípravkem REVOLADE® vyžadují pravidelnou kontrolu krevního obrazu.¹

4. HEMATOLOGICKÉ MALIGNITY

Agonisté receptoru pro TPO jsou růstovými faktory vedoucími k expanzi trombopoetické progenitorové buňky, k diferenciaci a tvorbě krevních destiček. Receptor pro TPO se převážně nachází na povrchu buněk myeloidní řady a existuje teoretické riziko, že agonisté receptoru pro TPO mohou stimulovat progresi existujících hematopoetických malignit, například myelodysplastického syndromu.¹ Studie prokázaly, že pacienti s autoimunitními poruchami, včetně ITP, mají významně zvýšené riziko vzniku hematologických malignit nezávisle na léčbě.¹² Pacienty je proto třeba informovat o teoretickém riziku hematopoetických malignit při léčbě agonisty receptoru pro TPO.

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III (RAISE) s léčivým přípravkem REVOLADE® realizované se 197 pacienty s ITP byly malignity hlášeny u jednoho pacienta ve skupině léčené léčivým přípravkem REVOLADE® (1 %) a u jednoho pacienta ve skupině užívající placebo (2 %).⁴ V analýze údajů z otevřené rozšířené studie (EXTEND), v níž bylo 207 pacientů léčených léčivým přípravkem REVOLADE® v průměru 91,5 dne (celková expozice 93,3 pacientoroků), nebyla zaznamenána žádná hlášení malignit.⁶

5. TROMBOCYTOPENIE PO VYSAZENÍ LÉČBY¹

Počet krevních destiček se po ukončení léčby léčivým přípravkem REVOLADE® u většiny pacientů vrátí na hodnotu před léčbou v průběhu 2 týdnů, což může zvyšovat riziko krvácení. Ve 3 kontrolovaných klinických studiích byl přechodný pokles počtu krevních destiček na hodnoty nižší než před léčbou pozorován po ukončení léčby u 8 % pacientů ve skupině léčené léčivým přípravkem REVOLADE® a u 8 % pacientů ve skupině užívající placebo.

Riziko trombocytopenie vznikající po léčbě se zvyšuje, když je léčba léčivým přípravkem REVOLADE® ukončena za přítomnosti antikoagulancií nebo protidestičkové léčby. Při ukončení léčby léčivým přípravkem REVOLADE® se doporučuje začít znovu léčbu ITP podle současných léčebných postupů. Další management léčby může zahrnovat přerušování léčby antikoagulancii a/nebo protidestičkovými látkami, změnu antikoagulační léčby nebo transfuzi krevních destiček.

Pacienty třeba informovat o riziku krvácení a po ukončení léčby léčivým přípravkem REVOLADE® je nutné sledovat počet krevních destiček jednou týdně během 4 týdnů.

Další informace k léčbě

Doporučení k úpravě dávkování pro specifické skupiny pacientů

Ve farmakokinetické studii se prokázalo, že expozice léčivým přípravkem REVOLADE® v plazmě je o 87 % vyšší u pacientů s ITP východoasijského původu (např. japonského, čínského, tchajwanského a korejského) než u pacientů jiného než východoasijského původu (převážně beloškého). Proto se má pro tyto pacienty zvážit nižší počáteční dávka 25 mg jedenkrát denně. Pacienti východoasijského původu mají být pozorně sledováni a dávka léčivého přípravku REVOLADE® se má zvýšit o 25 mg na maximálně 75 mg, je-li počet krevních destiček stále nižší než 50 000/μl po minimálně 2 týdnech léčby.¹

Pro koho není léčba léčivým přípravkem REVOLADE® vhodná?

REVOLADE® se nedoporučuje používat u dětí nebo dospívajících mladších 18 let. REVOLADE® se rovněž nedoporučuje užívat během gravidity a u žen ve fertilním věku nepoužívajících antikoncepci. Není známo, zda se léčivo nebo metabolity léčivého přípravku REVOLADE® vylučují do mateřského mléka, ale riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Je nutné zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby léčivým přípravkem REVOLADE® a případně léčbu přerušit či ukončit.¹

Účinnost a bezpečnost léčivého přípravku REVOLADE® byly stanoveny jen pro dospělé pacienty s chronickou ITP a nebyly stanoveny při léčbě jiných trombocytopenických stavů, včetně chemoterapií indukované trombocytopenie a myelodysplastického syndromu.¹

REVOLADE® – interakce s jídlem či jinými léky

Antacida obsahující polyvalentní kationty, mléčné produkty a jiné produkty obsahující polyvalentní kationty, například minerální doplňky, **se nesmějí podat dříve než 4 hodiny před užitím nebo po** užití léčivého přípravku REVOLADE®. Mezi polyvalentními kationty včetně železa, vápníku, hořčíku, hliníku, selenu a zinku a léčivým přípravkem REVOLADE® dochází k chelataci, čímž se významně snižuje absorpce léčiva.¹ REVOLADE® se může užívat s jídlem obsahujícím malé (< 50 mg), nebo nejlépe žádné množství vápníku, např. s ovocem, libovým hovězím masem nebo šunkou a nefortifikovaným sójovým mlékem.¹³ Jídlo se středním nebo vysokým obsahem vápníku prokazatelně snižuje expozici léčivým přípravkem REVOLADE®.¹ Pro pacienty vyžadující antacidum lze zvážit alternativní čas jeho podání nebo antacidum neobsahující kov, jakým je například H₂ blokátor nebo inhibitor protonové pumpy.¹³

Pacienty je třeba informovat o těchto možných interakcích s jídlem a může být užitečné pomoci pacientům připravit individualizovaný plán tak, aby se REVOLADE® podával každý den v době, která vyhovuje jejich každodennímu režimu.

Kdy je třeba snížit dávku léčivého přípravku REVOLADE® nebo ukončit léčbu?¹

Dávkování léčivého přípravku REVOLADE® se má upravit tak, aby se podávala minimální dávka nutná k dosažení a udržení počtu krevních destiček $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Další informace o úpravě dávkování léčivého přípravku REVOLADE® je možné najít v níže uvedených „Hlavních principech bezpečné léčby“.

Léčba léčivým přípravkem REVOLADE® se má ukončit v případě, že se ani po 4 týdnech léčby dávkou 75mg 1x denně počet krevních destiček nezvýší na úroveň potřebnou k zabránění klinicky závažnému krvácení.

SOUHRN

HLAVNÍ PRINCIPY LÉČBY

INDIKACE: Dospělí pacienti s chronickou ITP, kteří absolvovali splenektomii a jsou refrakterní na jinou léčbu (např. kortikosteroidy, imunoglobuliny). REVOLADE® lze zvážit jako léčbu druhé volby u dospělých pacientů bez splenektomie, u nichž je chirurgický zákrok kontraindikován.¹

BEZPEČNOSTNÍ INFORMACE

Hepatotoxicita	Zvýšení hladin ALT, AST a bilirubinu klasifikované jako „časté“ (1–10 %). Ukončete podávání léčivého přípravku REVOLADE®, když se hladina ALT zvýší na 3 násobek ULN a narůstá nebo přetrvává ≥ 4 týdny, nebo je-li přímý bilirubin, nebo když jsou přítomné známky poškození jater.
Trombotické/ tromboembolické komplikace	Hluboká žilní trombóza a plicní embolie klasifikované jako „méně časté“ (0,1–1 %). Podávejte opatrně pacientům se známými rizikovými faktory tromboembolismu. Pacienti s chronickým onemocněním jater mohou mít zvýšené riziko portální venózní trombózy.
Hematologická rizika	REVOLADE® jako agonista receptoru pro TPO může zvyšovat riziko tvorby retikulinových vláken v kostní dřeni. Taktéž existuje teoretické riziko, že agonisté receptoru pro TPO mohou stimulovat progresi existujících hematopoetických malignit.

ÚPRAVA DÁVKOVÁNÍ

Cíl: dosáhnout a udržet počet krevních destiček $\geq 50\,000/\mu\text{l}$

V klinické indikaci se má používat režim s nejnižším účinným dávkováním potřebným ke stabilizaci počtu krevních destiček.

DÁVKOVÁNÍ

50 mg/denně u většiny pacientů

25 mg/denně u pacientů východoasijského původu

25 mg/denně u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater
(Childovo-Pughovo skóre ≥ 5)

ÚPRAVA DÁVKOVÁNÍ

Počet krevních destiček	Úprava dávkování nebo odpověď na léčbu
< 50 000/ μ l po minimálně 2 týdnech léčby	Zvyšte denní dávku o 25 mg na maximálně 75 mg denně.
\geq 50 000/ μ l až \leq 150 000/ μ l	Podějte nejnižší dávku léčivého přípravku REVOLADE® a/nebo doprovodné léčby ITP za účelem stabilizace počtu krevních destiček, která zabrání krvácení nebo je sníží.
> 150 000/ μ l až \leq 250 000/ μ l	Snižte denní dávku o 25 mg. Počkejte 2 týdny do vyhodnocení účinku této úpravy a jakýchkoliv následných úprav dávkování.
> 250 000/ μ l	Ukončete podávání léčivého přípravku REVOLADE®, zvyšte frekvenci monitorování krevních destiček na dvakrát týdně. V případě, že počet krevních destiček dosáhl \leq 100 000/ μ l, obnovte léčbu denní dávkou sníženou o 25 mg.

PRAVIDELNÉ MONITOROVÁNÍ:

Předléčebná fáze		Fáze úpravy dávkování	Fáze stabilizace dávky
	Zahájení léčby léčivým přípravkem REVOLADE®	Kompletní krevní obraz (týdně)	Kompletní krevní obraz (měsíčně)
Vyšetření funkce jater*		Vyšetření funkce jater (každé dva týdny)	Periferní krevní nátěry (měsíčně)
Periferní krevní nátěry		Periferní krevní nátěry (týdně)	Periferní krevní nátěry (měsíčně)

* Sérové ALT, AST a bilirubin

INTERAKCE S JÍDLEM: Antacida obsahující polyvalentní kationty, mléčné produkty (nebo jiné potraviny obsahující vápník) a jiné produkty obsahující polyvalentní kationty, například minerální doplňky, se nesmějí podat dřív než **4 hodiny před užitím nebo po užití** léčivého přípravku REVOLADE®.¹

Předávkování: Zvažte podání přípravku s obsahem kationtu kovu k omezení absorpce léčiva.

Ukončení léčby: Počet krevních destiček se vrátí na hodnotu před léčbou v průběhu 2 týdnů (zvažte riziko krvácení); sledujte počet krevních destiček denně během 4 týdnů po ukončení léčby.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název přípravku: Revolade® 25 mg a 50 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím 25 mg, nebo 50 mg eltrombopagu. **Indikace:** Přípravek Revolade® je určen k léčbě dospělých pacientů s chronickou imunitní (idiopatickou) trombocytopenickou purpurou (ITP) po splenektomii, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby. Podání přípravku Revolade® lze zvážit jako druhou linii léčby u dospělých pacientů bez splenektomie, u kterých je chirurgický zákrok kontraindikován. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na eltrombopag nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka eltrombopagu je 50 mg jednou denně. U pacientů s východoasijským původem by zahajovací dávka měla být 25 mg jednou denně. Eltrombopag může být podáván spolu s jinou léčbou ITP. Detaily viz Souhrn údajů o přípravku (SPC). **Zvláštní upozornění:** Eltrombopag by měl být užit nejméně čtyři hodiny před užitím nebo nejméně čtyři hodiny po užití jakéhokoli z produktů obsahujícím vápník, nebo jiné polyvalentní kationty (hlavně antacida a mléčné výrobky). Více viz SPC. Při přerušení léčby eltrombopagem se pravděpodobně znovu objeví trombocytopenie. Eltrombopag může zvyšovat riziko rozvoje nebo progresu tvorby retikulinových vláken v kostní dřeni. Je doporučeno sledování pacientů s ohledem na možný rozvoj katarakty. Podrobněji viz SPC. **Zvláštní skupiny pacientů:** Je potřeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům se středně závažnou až závažnou poruchou jaterních funkcí a pacientům s chronickým onemocněním jater. Pacientům s poruchou jaterních funkcí by měla být podávána nižší úvodní dávka eltrombopagu a tito pacienti by měli být pečlivě sledováni. Eltrombopag by neměl být užíván u pacientů s poškozením funkce jater (Child-Pugh skóre ≥ 5). Podávání eltrombopagu může způsobit abnormality jaterních funkcí. U pacientů s ITP se mohou objevit trombotické nebo tromboembolické komplikace. Opatrnosti je třeba u pacientů se známými tromboembolickými rizikovými faktory. **Interakce:** Eltrombopag tvoří s polyvalentními kationty cheláty, což může snižovat absorpci léku. Detaily viz SPC. **Nežádoucí účinky:** bolest hlavy, insomnie, parestezie, katarakta, suché oko, nauzea, průjem, zácpa, bolest v nadbřišku, hyperbilirubinémie, abnormální funkce jater, vyrážka, pruritus, alopecie, artralgie, myalgie, svalové spazmy, bolesti kostí, únava, periferní otoky. Podrobnější výčet viz SPC. **Předávkování:** V případě předávkování může dojít k výraznému zvýšení počtu krevních destiček, což může vést k trombotickým nebo tromboembolickým komplikacím. Více viz SPC. **Pomocné látky:** *Jádro tablety:* Magnesium-stearát, Mannitol (E421), Mikrokrystalická celulóza, Povidon (K30), Sodná sůl karboxymethylškrobu typu A. *Potah tablety:* Hypromelóza, Červený oxid železitý (E172), Žlutý oxid železitý (E172), Makrogol 400, Oxid titaničitý (E171). **Doba použitelnosti a podmínky uchování:** 4 roky. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Druh obalu a velikost balení:** Hliníkový blistr (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 28 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 6900 Cork Airport Business Park, Kinsale Road, Cork, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/10/612/001-003. **Datum první registrace:** 11. 3. 2010. **Datum revize textu SPC:** 2. 6. 2011.

Lék je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444; e-mail: gsk.czmail@gsk.com; www.gsk.cz. Zkrácená informace o přípravku je platná ke dni vydání materiálu 1. 9. 2011.

REFERENCE:

1. REVOLADE® SPC, 2010.
2. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357: 2237-2247.
3. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 641-648.
4. Cheng G, et al. Eltrombopag for the management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377:393-402. Erratum in *Lancet* 2011; 377: 382.
5. Psaila B, Bussel J, vasey S, Aivado M, Mayer B, Stone N, et al. Efficacy and safety of repeated intermittent treatment with eltrombopag in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Prezentováno na 13th congress of the EHA 2008.
6. Bussel J, Cheng G, Saleh M, Meddeb B, Bailey C, Stone N, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with oral eltrombopag for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Prezentováno na American Society of Hematology 50th Annual Meeting 2008.
7. Bussel J, et al. Results of bone marrow examinations in patients with chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura treated with eltrombopag for more than one year. *Haematologica* 2010; 95 (Suppl 2): Abstract 0604 (Presented at EHA 2010).
8. TRA112940. A longitudinal 2-year bone marrow study of eltrombopag in previously treated adults, with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP). Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01098487> (Last accessed July 2011).
9. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussel J. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol* 2004; 76: 205-213.
10. Fogarty P, Bussel J, Cheng G, Saleh M, Meddeb B, Bailey C, et al. Oral eltrombopag reduces the need for concomittant medications in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Prezentováno na American Society of Hematology 50th Annual Meeting 2008.
11. Mufti G, Bagg A, Hasserjian R, Bain B, Kuter D, Dreiling L, et al. Bone marrow reticulin in patients with immune thrombocytopenic purpura. Prezentováno na 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 9-12, 2006; Orlando, Florida. Abstract 3982. 2007.
12. Soderberg KC, Jonsson F, Winqvist O, Hagmar L, Feychting M. Autoimmune diseases, asthma and risk of haematological malignancies: a nationwide case-control study in Sweden. *Eur J Cancer* 2006; 42: 3028-3033.
13. Williams DD, Peng B, Bailey CK, Wire MB, Deng Y, Park JW, et al. Effects of food and antacids on the pharmacokinetics of eltrombopag in healthy adult subjects: two single-dose, open-label, randomized-sequence, crossover studies. *Clin Ther* 2009; 31: 764-776.



GlaxoSmithKline, s.r.o.,
Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4
Tel.: 222 001 111, fax.: 222 001 444,
www.gsk.cz