

REFERENCE:

1. REVOLADE® SPC, 2012.
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 concomitant 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. Saleh et al. Safety and efficacy of extended treatment with eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) from June 2006 to February 2011. Poster presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, USA, December 10-13, 2011.
14. 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.



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 dřene
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 (např. 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 diferenciací a proliferace buněk megakaryocytární 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	Dávkování	Cíl a stav studie
773A ²	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
773B ³	III	114 (76)	6týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie*	REVOLADE® 50 mg počáteční dávka a placebo	Krátkodobá účinnost a bezpečnost Dokončená
RAISE ⁴	III	197 (135)	6měsíční, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie*	REVOLADE® 50 mg počáteční dávka a placebo~	6měsíční účinnost a bezpečnost Dokončená
REPEAT ⁵	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
EXTEND ⁶	III	299	Otevřená, dlouhodobá, rozšířená studie (PROBÍHAJÍCÍ)	REVOLADE® 50 mg počáteční dávka~	Dlouhodobá účinnost a bezpečnost Probíhající
BONE MARROW STUDY ^{7,8}	IV		2letá, 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 při léčbě trvající v průměru 304 dny (377 pacientoroků expozice)¹. 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 přípravkem REVOLADE®

Frekvence zvýšení hladin ALT, AST a bilirubinu při léčbě 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 přípravkem REVOLADE® je hodnocena v probíhající, dlouhodobé studii EXTEND, která je klinickou studií s otevřeným nábořem zahrnující 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 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 přípravkem REVOLADE®.⁶

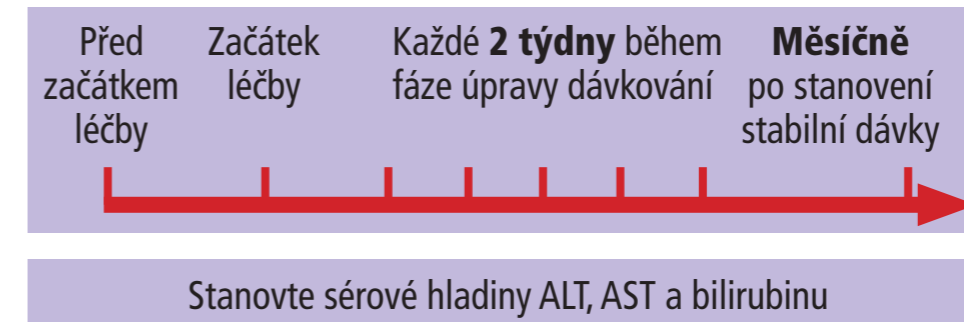
Ve studii RAISE (6měsíční, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie) byly ve srovnání s placebem pozorovány vzestupy hladiny alaninaminotransferázy nebo hladiny celkového bilirubinu.⁴

	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



Při zjištění abnormálních hladin jaterních testů je nutné opakovat vyšetření v průběhu 3 až 5 dnů. V případě, že se abnormality potvrdí, je třeba monitorovat jaterní testy každý týden, dokud se jaterní testy nesníží a nestabilizují nebo dokud nedojde k návratu na hladiny před léčbou.

Kdy je nutné léčbu přípravkem REVOLADE® ukončit?

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

Narůstá	nebo	přetrvává během ≥ 4 týdnů	nebo	je provázena zvýšenou hladinou přímého bilirubinu	nebo	je provázena klinickými příznaky poškození jater nebo zjevnou dekompenzací jater
---------	-------------	--------------------------------	-------------	---	-------------	--

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 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 přípravkem REVOLADE®.

Výskyt trombotických / tromboembolických komplikací při léčbě 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. Pět ze šesti pacientů léčených 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 přípravkem REVOLADE® u pacientů s poruchou funkce jater je možné zvýšit dávku až po 3 týdnech od zahájení terapie.

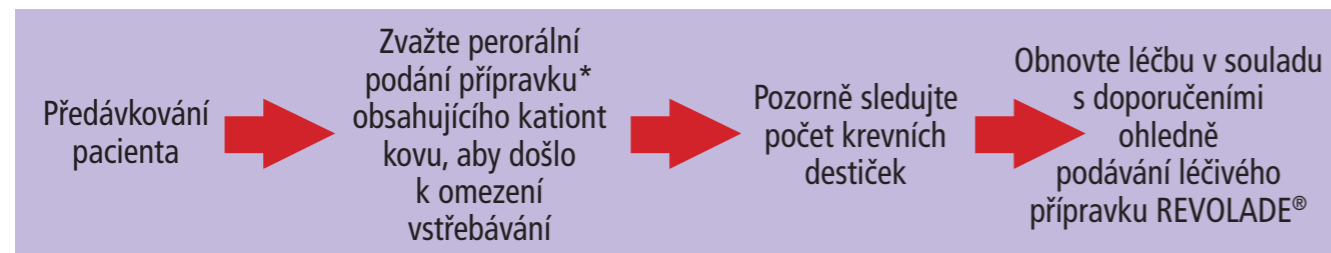
Jaké jsou rizikové faktory tromboembolismu?

Mezi rizikové faktory tromboembolismu patří: dědičné (např. mutace v genu pro 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, stav 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 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 obsahujícího kationt kovů, např. vápníku, hořčíku nebo hliníku, dochází k chelataci s léčivým přípravkem REVOLADE®, čímž se zabraňuje jeho vstřebání.

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 tvorby 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 dřene od 40 takovýchto pacientů s ITP odhalila 67 % pacientů s retikulinem 1.–2. stupně.¹¹

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

V analýze 207 pacientů léčených přípravkem REVOLADE®, která byla zahrnuta v analýze bezpečnosti v otevřené, studii EXTEND, se zjistilo, že u sedmi pacientů bylo shledáno hromadění retikulinových vláken při biopsii kostní dřene, včetně dvou pacientů, u nichž došlo

i k hromadění kolagenových vláken. Tři z těchto pacientů měli už předtím prokázanou existenci retikulinových vláken, třebaže u většiny pacientů nebylo před léčbou provedeno vyšetření kostní dřene.⁶

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



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

4. HEMATOLOGICKÉ MALIGNITY

Agonisté receptoru pro TPO jsou růstovými faktory vedoucími k expanzi trombopoetické progenitorové buňky a k diferenciaci a tvorbě krevních destiček. Receptor pro TPO se nachází převážně na povrchu buněk myeloidní řady a existuje riziko, že agonisté receptoru pro TPO mohou stimulovat progresi existujících hematologických 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

V klinických studiích s TPO-R agonisty u pacientů s MDS byly pozorovány případy transientního zvýšení blastů a byly hlášeny případy progresu MDS do akutní myeloidní leukémie (AML).

- Pacienti by proto měli být informováni, že existuje riziko že TPO-R agonisté mohou stimulovat progresi existujících hematologických malignit, jako například MDS.
- U všech pacientů, obzvláště u starších, by měla být diagnóza ITP potvrzena vyloučením ostatních klinických jednotek, které mohou vyvolat trombocytopenii. Obzvláště musí být vyloučena diagnóza MDS.
- Lékař by měl zvážit biopsii kostní dřene v průběhu léčby, obzvláště u pacientů nad 60 let a u pacientů s abnormálními příznaky jako například zvýšení počtu blastů v periférii.
- Revolade by neměl být používán mimo registraci v vyjímkou klinických studií.

V randomizované, dvojité 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 přípravkem REVOLADE® (1 %) a u jednoho pacienta ve skupině užívající placebo (2 %).⁴ V otevřené studii EXTEND byly při expozici přípravkem REVOLADE® v průběhu 622 pacientoroků hlášeny dva případy lymfomů (jeden velkobuněčný difúzní z B buněk a jeden non-Hodgkinský lymfom)¹⁴.

5. TROMBOCYTOPENIE PO VYSAZENÍ LÉČBY¹

Počet krevních destiček se po ukončení léčby 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 přípravkem REVOLADE® a u 8 % pacientů ve skupině užívající placebo.

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

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

Další informace k léčbě

Doporučení k úpravě dávkování pro specifické skupiny pacientů

Ve farmakokinetické studii se prokázalo, že koncentrace léčivého přípravku 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 belošského). 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 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 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 S výjimkou klinických studií by Revolade neměl být používán k léčbě trombocytopenie u MDS ani trombocytopenie z jiných příčin než ITP.

REVOLADE® – interakce s jídlem či jinými léky

Antacida obsahující polyvalentní kationty, mléčné produkty a jiné produkty obsahující polyvalentní kationty, například minerální doplňky, **se nesmějí podávat dřív než 4 hodiny před užitím a 4 hodiny 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.¹⁴ Jídlo se středním nebo vysokým obsahem vápníku prokazatelně snižuje biologickou dostupnost léčivého

přípravku 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.¹⁴

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 přípravkem REVOLADE® se má ukončit v případě, že se ani po 4 týdnech léčby dávkou 75 mg 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 zvýšený 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 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/μl po minimálně 2 týdnech léčby	Zvyšte denní dávku o 25 mg na maximálně 75 mg denně.
≥ 50 000/μl až ≤ 150 000/μl	Podajte nejnižší dávku léčivého přípravku REVOLADE® a/nebo doprovodné léčby ITP za účelem stabilizace počtu krevních destiček, která zabrání krvácení nebo je sníží.
> 150 000/μl až ≤ 250 000/μl	Snižte denní dávku o 25 mg. Počkejte 2 týdny do vyhodnocení účinku této úpravy a jakýchkoliv následných úprav dávkování.
> 250 000/μl	Ukončete podávání léčivého přípravku REVOLADE®, zvyšte frekvenci monitorování krevních destiček na dvakrát týdně. V případě, že počet krevních destiček dosáhl ≤ 100 000/μl, obnovte léčbu denní dávkou sníženou o 25 mg.

PRAVIDELNÉ MONITOROVÁNÍ:

Předléčebná fáze		Fáze úpravy dávkování	Fáze stabilizace dávky
	Zahájení léčby	Kompletní krevní obraz (týdně)	Kompletní krevní obraz (měsíčně)
Vyšetření funkce jater*	léčivým přípravkem REVOLADE®	Vyšetření funkce jater (každé dva týdny)	Vyšetření funkce jater (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 podávat dřív než **4 hodiny před užitím a 4 hodiny 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 týdně 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, resp. 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 (eg. kortikosteroidy, imunoglobuliny). 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 východoasijského původu 25 mg). Eltrombopag může být podáván spolu s jinou léčbou ITP. Podrobněji viz Souhrn údajů o přípravku (SPC). **Zvláštní upozornění:** Eltrombopag by měl být užit nejméně čtyři hodiny před nebo nejméně čtyři hodiny po užití jakéhokoliv produktu obsahujícího vápník, nebo jiné polyvalentní kationty (hlavně antacida a mléčné výrobky). Více viz SPC. Při přerušení léčby eltrombopagem se pravděpodobně znovu objeví trombocytopenie. Je doporučeno sledovat pacienty s ohledem na rozvoj katarakty. Eltrombopag může zvyšovat riziko rozvoje nebo progresu tvorby retikulinových vláken v kostní dřeni. Ve studiích s agonisty trombopoetického receptoru u pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS) byly pozorovány případy zvýšení počtu blastů a progresu do akutní myeloidní leukémie. Diagnóza ITP u dospělých pacientů by měla být potvrzena vyloučením jiných onemocnění, obzvláště MDS. V průběhu léčby ITP by se mělo zvážit provedení aspirace kostní dřene a trepanobiopsie, obzvláště u pacientů starších 60 let a u pacientů se systémovými nebo abnormálními příznaky, jako je zvýšení blastů v periférii. Eltrombopag nemá být používán k léčbě trombocytopenie způsobené MDS ani z jiných příčin než ITP.* Podrobněji viz SPC. **Zvláštní skupiny pacientů:** Pacientům se středně závažnou až závažnou poruchou jaterních funkcí a pacientům s chronickým onemocněním jater by měla být podávána nižší úvodní dávka eltrombopagu za pečlivého sledování. Eltrombopag by neměl být užíván u pacientů s poškozením funkce jater (Child-Pugh skóre ≥ 5). Opatrnosti je třeba u pacientů se známými tromboembolickými rizikovými faktory. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Revolade® není doporučen v průběhu těhotenství ani u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. **Interakce:** Eltrombopag tvoří s polyvalentními kationty cheláty, což může snižovat absorpci léku. Eltrombopag interaguje s inhibitory HMG-CoA reduktázy, při současném podávání by mělo být zváženo snížení dávky statinů. Je zapotřebí rovněž zvýšená pozornost při jeho současném podávání s lopinavirem/ritonavirem, s vhodnou úpravou dávky eltrombopagu. Více viz SPC. **Nežádoucí účinky:** bolest hlavy, insomnie, parestezie, katarakta, suché oko, nauzea, průjem, zácpa, bolest v nadbřišku, hyperbilirubinémie, abnormální funkce jater, zvýšení AST a/nebo ALT, vyrážka, pruritus, alopecie, artralgie, myalgie, svalové spazmy, bolesti kostí, únava, periferní otoky. Podrobnější výčet již méně častých NÚ viz SPC. **Předávkování:** V případě předávkování by mělo být zváženo perorální podání přípravků obsahujících kationty kovů k chelaci eltrombopagu a tím ke snížení jeho absorpce. Při předávkování může dojít k výraznému zvýšení počtu krevních destiček, což může vést k trombotickým/tromboembolickým komplikacím. Více viz SPC. **Doba použitelnosti a podmínky uchovávání:** 4 roky. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Druh obalu a velikost balení:** Hliníkový blister (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. 03. 2010. **Datum revize textu SPC:** 27. 6. 2012. 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., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky prosím hláste také na cz.safety@gsk.com. Zkrácená informace o přípravku je platná ke dni 2. 10. 2012.

*Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku.