

# EDUKAČNÍ MATERIÁLY

## REVOLADE® (eltrombopag)

### **Bezpečnostní průvodce použití přípravku REVOLADE® (eltrombopag) při léčbě chronické imunitní trombocytopenické purpury (ITP)**

– důležité bezpečnostní informace pro  
zdravotnické pracovníky týkající se sledování  
a léčby pacientů léčených přípravkem REVOLADE®

Přípravek Revolade® je určen k léčbě pacientů s chronickou imunitní (idiopatickou) trombocytopenickou purpurou (ITP) starších jednoho roku, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (jako např. kortikosteroidy, imunoglobuliny)

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance,  
Šrobárova 48, Praha 10, 100 41  
email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz)

Tato informace může být také hlášena společnosti Novartis na adresu:

Novartis s.r.o., Gemini, budova B,  
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4  
tel: 800 40 40 50  
fax: 225 775 205  
email: [farmakovigilance.cz@novartis.com](mailto:farmakovigilance.cz@novartis.com)

**Dříve než přípravek Revolade® předepíšete, přečtěte si pečlivě souhrn údajů o přípravku (SPC)**

# 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

## Revolade® – k léčbě pacientů s chronickou idiopatickou trombocytopenickou purpurou (ITP)<sup>1</sup>

Přípravek Revolade® je určen k léčbě pacientů s chronickou imunitní (idiopatickou) trombocytopenickou purpurou (ITP) starších jednoho roku, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (jako např. kortikosteroidy, imunoglobuliny).

Aktivní substance přípravku, eltrombopag je perorální agonista receptoru pro trombopoetin (TPO-R), který udržuje počet krevních destiček na úrovni hemostázy stimulací diferenciací a proliferací buněk megakaryocytární řady.<sup>1,2</sup> Cílem léčby léčivým přípravkem Revolade® není normalizace počtu krevních destiček, ale udržení jejich počtu nad úrovní rizika krvácení (> 50 000/ $\mu$ l).<sup>1</sup>

Výsledky získané během klinického vývoje ukázaly, že pacienti s chronickou ITP obvykle dobře snášeli léčbu přípravkem Revolade® ve srovnání s placebem.<sup>2-6</sup>

Tento průvodce je zaměřen na některá důležitá bezpečnostní rizika, která se během klinického vývoje objevila, a poskytuje doporučení pro jejich nejlepší zvládnutí.

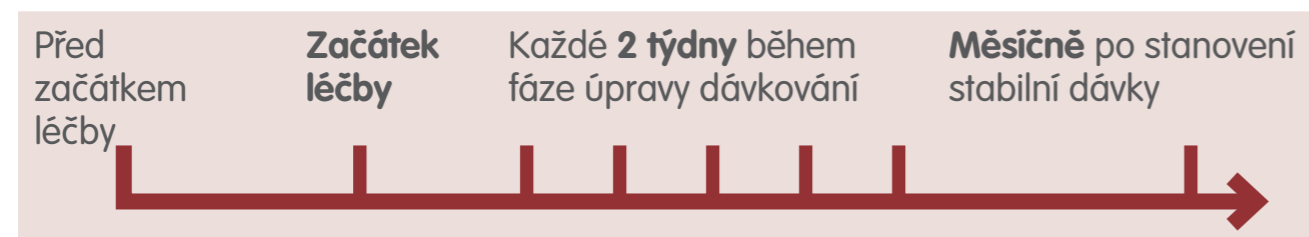
### 1. HEPATOTOXICITA<sup>1</sup>

Klinické studie ukázaly, že Revolade® může způsobit změny funkce jater a žlučových cest. Pacienty je třeba informovat o možné poruše funkce jater a těžké hepatotoxicitě (která může být život ohrožující); 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  $\geq$  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. Po zahájení léčby přípravkem Revolade® u pacientů s poruchou funkce jater je možné zvýšit dávku až po 3 týdnech od zahájení terapie.

#### 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.<sup>1</sup> Většina hepatobiliárních laboratorních abnormalit byla mírná, reverzibilní a nebyla doprovázena žádnými klinicky významnými symptomy, které by mohly naznačovat poruchu jaterních funkcí.

## Pacienti léčení léčivým přípravkem Revolade® vyžadují pravidelné sledování jaterních testů<sup>1</sup>



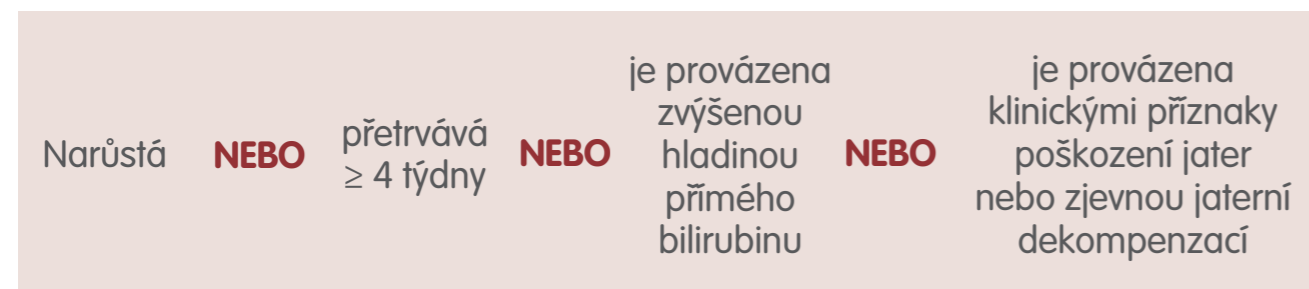
Stanovte sérové hladiny ALT, AST a bilirubinu

Pro 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, dokud se hodnoty nesníží a nestabilizují nebo dokud nedojde k návratu na hladiny před léčbou.

### Kdy je nutné léčbu přípravkem Revolade® ukončit?

Četnost výskytu zvýšení ALT, AST a bilirubinu byla klasifikována při léčbě přípravkem Revolade® jako „častá“.

Léčbu přípravkem Revolade® ukončete, jestliže se hodnota ALT zvýší (na trojnásobek horní hranice referenčního rozpětí u pacientů s normálními jaterními funkcemi; nebo se zvýší na trojnásobek výchozí hodnoty nebo se zvýší na pětinašobek horní hranice referenčního rozpětí, podle toho, která hodnota je nižší, u pacientů s transaminázami zvýšenými již před léčbou) a pokud:



### Může se Revolade® podávat pacientům s poruchou funkce jater?

Pacientům s poruchou funkce jater (Childovo-Pughovo skóre  $\geq 5$ ) 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. 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.<sup>1</sup> Proto existuje obava, že se u těchto pacientů může vyskytnout trombotická nebo tromboembolická komplikace zapříčiněná nadměrným zvýšením počtu krevních destiček.<sup>1</sup> 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®.

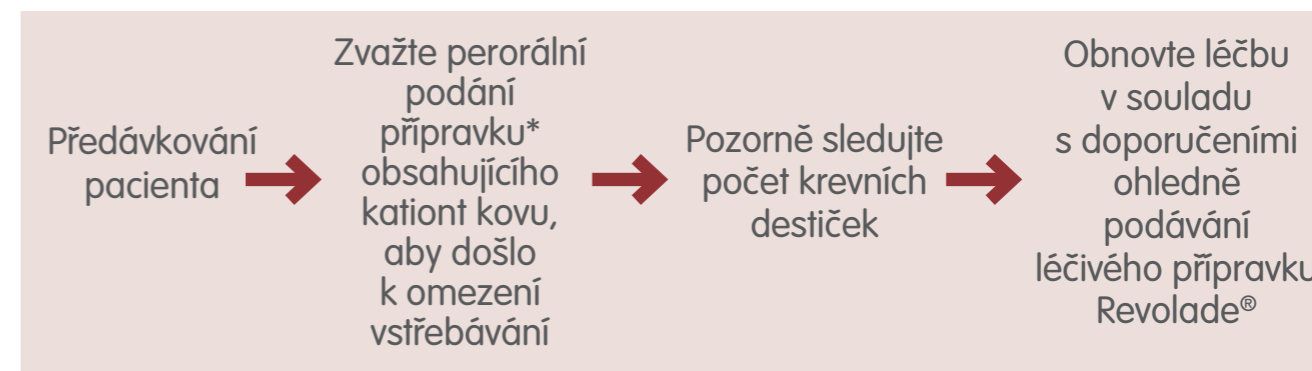
### Jaké jsou rizikové faktory tromboembolismu?

Mezi rizikové faktory tromboembolismu patří faktory dědičné (např. mutace v genu pro faktor V Leiden), získané rizikové faktory (např. nedostatek ATIII, antifosfolipidový syndrom), pokročilý věk, dlouhodobě imobilizovaní pacienti, pacienti se zhoubnými nádory, pacientky užívající antikoncepci a hormonální substituční léčbu, pacienti po operaci/úrazu, obézní a kuřáci.<sup>1</sup> Bylo zjištěno, že riziko tromboembolických příhod vzrůstá u trombocytopenických pacientů (počet krevních destiček  $< 50\,000/\mu\text{l}$ ) s chronickým onemocněním jater bez současné přítomnosti ITP, léčených dávkou 75 mg Revolade® jednou denně po dobu 2 týdnů v rámci přípravy na invazivní výkon. U pacientů, kteří prodělali tromboembolickou příhodu, nebyly s výjimkou zvýšeného počtu krevních destiček  $> 200\,000/\mu\text{l}$  zjištěny další specifické rizikové faktory.<sup>1</sup> 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. Z tohoto důvodu by sledování počtu destiček mělo probíhat každý měsíc.<sup>1</sup> Dávka přípravku Revolade® by měla být snížena v případě, že počet krevních destiček přesáhne  $150\,000/\mu\text{l}$ , v případě zvýšení počtu nad  $200\,000/\mu\text{l}$  by mělo dojít k přerušení terapie.<sup>1</sup> U pacientů s rizikem tromboembolických příhod jakékoliv etiologie je třeba zvážit riziko a přínos léčby.<sup>1</sup>

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



\* 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 v důsledku chronické stimulace megakaryocytů.<sup>1</sup> 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.<sup>14</sup>

V celém klinickém ITP 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.<sup>1</sup>

Z poslední analýzy dat pacientů léčených přípravkem Revolade® v rámci ukončené studie EXTEND se zjistilo, že u pacientů léčených přípravkem Revolade® s mediánem doby 2,37 let (n = 302), nedošlo ke klinicky významnému zvýšení ukládání retikulinu v kostní dřeni.<sup>6</sup>

Ukončená fáze IV otevřené studie byla prováděna za účelem stanovení výchozího stavu fibrózy kostní dřene u dříve léčených pacientů s chronickou ITP a hodnocení dlouhodobého efektu eltrombopagu na retikulin a/nebo kolagenní vlákna v kostní dřeni u všech subjektů, kteří užívali nejméně jednu dávku eltrombopagu a interval mezi stanovením diagnózy ITP a biopsií kostní dřene byl alespoň 6 měsíců. Na základě výsledků získaných od 159 subjektů, mělo 94 % subjektů MF-0 a 6 % mělo MF-1 ve výchozím stavu. Při biopsii ve výchozím stavu nebyl přítomen žádný kolagen. Biopsie v průběhu léčby byla provedena u 127 subjektů po 1 roce a u 93 subjektů po 2 letech léčby. Po 1 roce nebo 2 letech léčby eltrombopagem retikulin buď chyběl, nebo byl mírně zvýšený. Osm subjektů (5 %) mělo buď ≥ MF-2, a/nebo byla u nich zaznamenána přítomnost kolagenu v průběhu léčby eltrombopagem. Žádné klinické nálezy typicky související s myelofibrózou nebo jinými klinicky relevantními abnormalitami kostní dřene u subjektů léčených eltrombopagem nebyly potvrzeny. Žádný ze subjektů s nálezy retikulinu nebo kolagenu neměl klinické příznaky nebo symptomy naznačující dysfunkci kostní dřene. Tato data naznačují, že u většiny pacientů s chronickou ITP není léčba eltrombopagem spojena s klinicky významným zvýšením retikulinu nebo kolagenu v kostní dřeni.

Z kompletní analýzy dat kostní dřene pacientů (n = 302) léčených eltrombopagem v otevřené studii EXTEND bylo zjištěno, že dlouhodobá léčba eltrombopagem s mediánem trvání 2,37 roku nebyla spojena se zvýšením retikulinu nebo kolagenních vláken v kostní dřeni.

**Pacienti léčení přípravkem Revolade® vyžadují pravidelnou kontrolu krevního obrazu:<sup>1</sup>**



Když se u pacienta vyskytnou nezralé či dysplastické buňky, vyšetřete nátěr z periferní krve. Když se u pacienta vyskytnou nové nebo zhoršující se morfologické abnormality nebo cytopenie, ukončete léčbu a zvažte biopsii kostní dřene, včetně určení stupně fibrózy.

### 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 (MDS).<sup>1</sup> Studie prokázaly, že pacienti s autoimunitními poruchami, včetně ITP, mají významně zvýšené riziko vzniku hematologických malignit nezávisle na léčbě.<sup>15</sup>

V klinických studiích s TPO-R agonisty u pacientů s MDS byly pozorovány případy transienčního 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 periferní krvi.<sup>1</sup>

Revolade® by neměl být používán mimo registraci s výjimkou schválených klinických studií.

### 5. TROMBOCYTOPENIE PO VYSAZENÍ LÉČBY<sup>1</sup>

Počet krevních destiček se po přerušení 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 protidestičkové léčby. Při ukončení léčby přípravkem Revolade® se doporučuje začít znovu léčbu ITP podle současných léčebných postupů. Další management léčby může zahrnovat přerušení léčby antikoagulancií a/nebo protidestičkovými 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 vztahující se k bezpečnosti léčby jsou uvedeny v SPC.**



## Další informace k léčbě

### Doporučení k úpravě dávkování pro specifické skupiny pacientů<sup>1</sup>

U pediatrických ITP pacientů ve věku od 1 do 5 let je doporučena zahajovací dávka eltrombopagu 25 mg jednou denně. U pediatrických ITP pacientů ve věku od 6 do 17 let je doporučena zahajovací dávka eltrombopagu 50 mg jednou denně.

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 bělošského). 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.

Eltrombopag by neměl být podáván pacientům s ITP, kteří mají poruchu funkce jater (Child-Pugh skóre ≥ 5), jestliže nelze předpokládat, že přínos léčby převáží riziko vzniku trombózy portální žíly, v tomto případě musí být úvodní dávka 25 mg jednou denně. Pacienti s poruchou funkce jater by měli být pozorováni před zvýšením dávky v intervalu 3 týdnů po zahájení léčby eltrombopagem.

### Pro koho není léčba přípravkem Revolade® vhodná?<sup>1</sup>

Revolade® se nedoporučuje používat u dětí mladších jednoho roku. 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.

Diagnóza ITP u dospělých pacientů a pacientů staršího věku by měla být potvrzena na základě vyloučení dalších možných příčin trombocytopenie. Lékař by měl zvážit biopsii kostní dřeně v průběhu léčby, obzvláště u pacientů nad 60 let a u pacientů s abnormálními příznaky jako například zvýšení počtu blastů v periferní krvi.

Revolade® by neměl být používán k léčbě onemocnění mimo indikovanou skupinu pacientů, a to včetně pacientů s MDS. Účinnost a bezpečnost léčivého přípravku Revolade® nebyla stanovena pro léčbu trombocytopenie mimo registrované indikace.

### Revolade® – interakce s jídlem či jinými léky

Přípravek Revolade® by se měl užít nejméně dvě hodiny před užitím nebo nejméně čtyři hodiny po užití jakéhokoli z produktů, jako jsou antacida, mléčné výrobky, nebo minerální doplňky obsahující polyvalentní kationty, aby se zabránilo významnému snížení absorpce eltrombopagu v důsledku chelace.

Antacida obsahující polyvalentní kationty, mléčné produkty a jiné produkty obsahující polyvalentní kationty, například minerální doplňky, se mohou konzumovat nejpozději 4 hodiny před užitím a nejdříve 2 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.<sup>1</sup> 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.<sup>17</sup> Jídlo se středním nebo vysokým obsahem vápníku prokazatelně snižuje biologickou dostupnost léčivého přípravku Revolade®.<sup>1</sup> Pro pacienty vyžadující antacidum lze zvážit alternativní čas jeho podání nebo nahradit lékem bez obsahu kovu, jakým je například H<sub>2</sub> blokátor nebo inhibitor protonové pumpy.<sup>17</sup>

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

### Další informace související s konkomitantní medikací

- **Statiny:** v klinických hodnoceních s přípravkem Revolade® bylo doporučeno snížení dávky statinů o 50%
- **Substráty OATP1B1 a BCRP:** Současné podávání přípravku a substrátů OATP1B1 a BCRP (např. metotrexát a topotecan) by mělo být pečlivě zváženo.
- **Kontraceptiva a hormonální terapie:** na základě pozorovaného rizika tromboembolie v klinických hodnoceních je třeba zvýšená opatrnost při současné terapii přípravkem Revolade®
- **Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV):** současné podávání vyžaduje zvýšenou opatrnost z důvodu možného snížení koncentrace přípravku Revolade®
- **Cyklosporin:** Při současném podávání přípravku Revolade® a cyklosporinu byla pozorována snížená expozice přípravku Revolade®. V tomto případě může být nutné zvýšit dávku eltrombopagu na základě počtu krevních destiček.

**Další přípravky určené k léčbě ITP:** hladina krevních destiček by měla být sledována v případě komedikace přípravku Revolade® s jiným přípravkem k léčbě ITP, jako jsou například kortikosteroidy, danazol či azathioprin. Poznámka: tento seznam informací souvisejících s konkomitantní medikací není úplný. Další informace vztahující se k interakcím jsou uvedeny v SPC.

### Kdy je třeba snížit dávku léčivého přípravku Revolade® nebo přerušit léčbu?<sup>1</sup>

Dávkování léčivého přípravku Revolade® se má upravit tak, aby se podávala minimální dávka nutná k dosažení a udržení počtu krevních destiček ≥ 50 000/μl. Další informace o úpravě dávkování léčivého přípravku Revolade® je možné najít v níže uvedené části „Hlavní principy 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 BEZPEČNÉ LÉČBY<sup>1</sup>

Další informace vztahující se k léčbě jsou uvedeny v SPC.

### INDIKACE

Přípravek Revolade® je určen k léčbě pacientů s chronickou imunitní (idiopatickou) trombocytopenickou purpurou (ITP) starších jednoho roku, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (jako např. kortikosteroidy, imunoglobuliny).

### BEZPEČNOSTNÍ INFORMACE

Hepatotoxicita	Zvýšení hladin ALT, AST a bilirubinu klasifikované jako „časté“ (1–10 %). Léčbu přípravkem Revolade® ukončete, jestliže se hodnota ALT zvýší (na trojnásobek horní hranice referenčního rozpětí u pacientů s normální funkcí jater; nebo se zvýší na trojnásobek výchozí hodnoty nebo se zvýší na pětinašobek horní hranice referenčního rozpětí, podle toho, která hodnota je nižší, u pacientů s transaminázami zvýšenými již před léčbou) a progreduje nebo přetrvává ≥ 4 týdny, je doprovázena zvýšením přímého bilirubinu nebo jsou přítomné klinické známky poškození jater nebo jaterní dekompenzace.
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, jako je MDS.

### DÁVKOVÁNÍ V LÉČBĚ ITP

50 mg/denně u většiny pacientů od věku 6 let a starších

25 mg/denně u pacientů od 1 roku do 5 let

25 mg/denně u pacientů východoasijského původu

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

\* Revolade® by neměl být používán u pacientů s ITP s poškozenou funkcí jater (Child-Pughovo skóre ≥ 5) pokud očekávaný přínos nepřevažuje riziko trombózy portální žíly. Po zahájení léčby přípravkem Revolade® u pacientů s poruchou funkce jater je možné zvýšit dávku až po 3 týdnech od zahájení terapie.

## ÚPRAVA DÁVKOVÁNÍ

**Cíl: dosáhnout a udržet počet krevních destiček ≥ 50 000/μl**

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

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	Podějte nejnižší dávku léčivého přípravku Revolade® a/nebo doprovodné léčby ITP za účelem stabilizace počtu krevních destiček, která zabrání krvácení nebo jej 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.

\* U pacientů užívajících 25 mg eltrombopagu obden, zvyšte dávku na 25 mg jednou denně.

\*\* U pacientů užívajících 25 mg eltrombopagu jednou denně zvažte užívání 12,5 mg jednou denně nebo alternativně 25 mg obden.

## PRAVIDELNÉ MONITOROVÁNÍ

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

\* vyšetření funkce jater: sérové ALT, AST a bilirubin.

## INTERAKCE S JÍDLEM

Přípravek Revolade® se má užívat nejméně dvě hodiny před nebo čtyři hodiny po výrobcích obsahujících polyvalentní kationty jako jsou antacida, mléčných výrobcích (nebo jiných potravinách obsahujících vápník) a jiných potravinách obsahujících polyvalentní kationty, jako jsou minerální doplňky.

### 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.

Další informace vztahující se k léčbě jsou uvedeny v SPC.

## Reference

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