



Eltrombopag Devatis

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Eltrombopag (als Eltrombopag olamin).

Hilfsstoffe

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460i), Mannitol, Povidon K30, Carboxymethylstärke-Natrium A*, Magnesiumstearat (E470b).

Tablettenfilm: Hypromellose (E464), Titanidioxid (E171), Macrogol 4000, Polysorbat 80 (nur in der 12.5 mg und 25 mg Filmtablette), Rotes Eisenoxid (E172) (nur in der 50 mg und 75 mg Filmtablette), Schwarzes Eisenoxid (E172) (nur in der 75 mg Filmtablette).

- * Eine Filmtablette zu 12.5 mg enthält maximal 0.196 mg Natrium.
- * Eine Filmtablette zu 25 mg enthält maximal 0.392 mg Natrium.
- * Eine Filmtablette zu 50 mg enthält maximal 0.784 mg Natrium.
- * Eine Filmtablette zu 75 mg enthält maximal 1.176 mg Natrium.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtabletten zu 12.5 mg Eltrombopag (corresp. 15.9 mg Eltrombopag olamin), 25 mg Eltrombopag (corresp. 31.9 mg Eltrombopag olamin), 50 mg Eltrombopag (corresp. 63.8 mg Eltrombopag olamin) und 75 mg Eltrombopag (corresp. 95.7 mg Eltrombopag olamin).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Eltrombopag Devatis wird für folgende Indikationen angewendet:

- Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer mindestens 6 Monate ab Diagnose dauernden (idiopathischen) immunthrombozytopenischen Purpura (ITP), die auf andere Therapieoptionen (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline oder Splenektomie) nicht genügend ansprechen, bei erhöhtem Blutungsrisiko infolge ausgeprägter Thrombozytopenie.
- Zur Behandlung von pädiatrischen Patienten (6 Jahre und älter) mit einer mindestens 6 Monate ab Diagnose dauernden (idiopathischen) immunthrombozytopenischen Purpura (ITP) und

relevanter Blutungsneigung, die auf eine etablierte Behandlung (z.B. IVIG, Kortikosteroide) nicht angesprochen haben und für die eine Splenektomie keine Behandlungsoption darstellt.

- Zur Behandlung einer Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-C-Virus-(HCV-) Infektion, wenn das Ausmass der Thrombozytopenie den Start einer Interferon-basierten Therapie und/oder deren optimale Weiterführung verunmöglicht.

Eltrombopag Devatis wurde nicht in Kombination mit HCV-Proteaseinhibitoren (Boceprevir, Telaprevir) untersucht.

Dosierung/Anwendung

Das Dosierungsschema für Eltrombopag Devatis muss auf der Grundlage der Thrombozytenzahl des Patienten individuell erstellt werden.

Dabei ist stets das niedrigste wirksame Dosierungsschema zur Erhaltung der Thrombozytenzahl gemäss klinischer Indikation zu verwenden.

Nach jeder Anpassung der Eltrombopag-Dosis muss die Thrombozytenzahl über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen mindestens einmal wöchentlich kontrolliert werden. Eine erneute Dosisanpassung kann frühestens nach zwei Wochen in Erwägung gezogen werden, wenn der Effekt der letzten Anpassung auf die Thrombozytenzahl erkennbar wird.

Tabletten werden oral eingenommen.

Eltrombopag Devatis ist mindestens zwei Stunden vor oder frühestens vier Stunden nach Produkten wie Antazida, Milchprodukten oder Mineralstoffpräparaten, welche polyvalente Kationen enthalten (z.B. Aluminium, Kalzium, Eisen, Magnesium, Selen und Zink), einzunehmen. Eltrombopag Devatis kann zusammen mit Lebensmitteln eingenommen werden, die kein oder nur wenig (< 50 mg) Kalzium enthalten (siehe «Interaktionen» und «Pharmakokinetik»).

(Idiopathische) Immunthrombozytopenische Purpura (ITP)

Nach Beginn der Behandlung ist, um das Blutungsrisiko zu reduzieren, die Dosis so anzupassen, dass eine Thrombozytenzahl von $\geq 50'000/\mu\text{l}$ erreicht und aufrechterhalten wird.

Dosisanpassungen beruhen auf der erreichten Wirkung auf die Thrombozytenzahl.

Eine Dosis von 75 mg einmal täglich soll nicht überschritten werden. Eltrombopag Devatis soll nur bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko infolge ausgeprägter Thrombozytopenie eingesetzt werden.

Die Thrombozytenzahl soll dabei nur auf einen für die Vermeidung von Blutungsereignissen erforderlichen Wert, nicht hingegen in den physiologischen Bereich angehoben werden.

Die Patienten sollen periodisch klinisch beurteilt und über die Weiterführung der Therapie vom behandelnden Arzt auf individueller Basis entschieden werden. Bei Beendigung der Behandlung ist ein Wiederauftreten der Thrombozytopenie möglich.

Die Behandlung der ITP mit Eltrombopag Devatis sollte abgebrochen werden, wenn nach vierwöchiger Therapie mit 75 mg/Tag die Thrombozytenwerte nicht ausreichend ansteigen.

Erwachsene

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis von Eltrombopag Devatis bei ITP beträgt 50 mg einmal täglich. Bei Patienten asiatischer Abstammung und bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen soll die Anfangsdosis auf 25 mg reduziert werden (siehe «Spezielle Patientengruppen»).

Überwachung und Dosisanpassung

Üblicherweise erfolgt eine Dosisanpassung in Schritten von 25 mg. Bei einigen ITP-Patienten ist jedoch unter Umständen eine Kombination verschiedener Tablettenstärken an unterschiedlichen Tagen erforderlich.

Tabelle 1: Dosisanpassung von Eltrombopag Devatis bei erwachsenen ITP Patienten

Thrombozytenzahl	Dosisanpassung
< 50'000/ μ l nach mindestens 2 Wochen Behandlung	Dosiserhöhung um 25 mg
$\geq 200'000/\mu$ l bis $\leq 400'000/\mu$ l	Dosisreduktion um 25 mg. Bei Patienten unter Eltrombopag Devatis 25 mg sollte eine Dosierung von 12,5 mg in Erwägung gezogen werden.
> 400'000/ μ l	Eltrombopag Devatis stoppen. Bei einer Thrombozytenzahl < 150'000/ μ l Behandlung mit tieferer Tagesdosis wieder beginnen. Bei Patienten unter Eltrombopag Devatis 25 mg sollte eine Dosierung von 12,5 mg in Erwägung gezogen werden.

Pädiatrische Patienten

Die empfohlene Anfangsdosis von Eltrombopag Devatis bei ITP richtet sich nach Körpergewicht (KG) und ethnischer Zugehörigkeit.

Die Dosisanpassung sollte unter Berücksichtigung der klinischen Notwendigkeit und ggf. in Abhängigkeit von vorgesehenen Massnahmen (z.B. neurochirurgischen Eingriffen) erfolgen. Die Ziel-Thrombozytenzahl liegt bei >50'000/ μ l und ist nach klinischem Ermessen zu titrieren.

Pädiatrische Patienten von 6 bis 17 Jahren

Anfangsdosis

Nicht-asiatische Abstammung, KG ≥ 27 kg: 50 mg einmal täglich

Nicht-asiatische Abstammung, KG <27 kg: 37,5 mg einmal täglich

Asiatische Abstammung, ohne Gewichtsangabe: 25 mg einmal täglich

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen soll die Anfangsdosis auf 25 mg reduziert werden (siehe «Spezielle Patientengruppen»).

Überwachung und Dosisanpassung

Üblicherweise erfolgt eine Dosisanpassung in Schritten von 25 mg. Bei einigen ITP-Patienten ist jedoch unter Umständen eine Kombination verschiedener Tablettenstärken an unterschiedlichen Tagen erforderlich.

Tabelle 2: Dosisanpassung von Eltrombopag Devatis bei pädiatrischen ITP Patienten von 6 bis 17 Jahren

Thrombozytenzahl	Dosisanpassung
< 50'000/ μ l nach mindestens 2 Wochen Behandlung	Tagesdosis um 25 mg erhöhen, bis maximal 75 mg/Tag.
$\geq$ 200'000/ μ l bis $\leq$ 400'000/ μ l	Tagesdosis um 25 mg reduzieren. Bei Patienten unter Eltrombopag Devatis 25 mg sollte eine Dosierung von 12,5 mg in Erwägung gezogen werden.
> 400'000/ μ l	Eltrombopag Devatis stoppen. Bei einer Thrombozytenzahl < 150'000/ μ l Behandlung mit tieferer Tagesdosis wieder beginnen. Bei Patienten unter Eltrombopag Devatis 25 mg sollte eine Dosierung von 12,5 mg in Erwägung gezogen werden.

Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Hepatitis C (HCV)

Wenn Eltrombopag Devatis in Kombination mit Peginterferon-basierten antiviralen Therapie-Schemata angewendet wird, sollten die Dosierungsanweisungen der Fachinformationen aller gleichzeitig angewendeten Arzneimittel beachtet werden.

Die Induktion der Thrombozytenzahl, welche eine Peginterferon-basierte anti-HCV Therapie erlaubt, soll mit einer möglichst niedrigen Eltrombopag Devatis-Dosis und unter Kontrolle der QT-Zeit mittels EKG erfolgen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Bei einer Tagesdosis von weniger als 25 mg Eltrombopag Devatis wird empfohlen, 25 mg jeden zweiten Tag in Erwägung zu ziehen.

Während der antiviralen Therapie sollte das Ziel der Behandlung sein, die Thrombozytenzahl auf einem Niveau zu halten, das einerseits das Blutungs- und Thromboserisiko niedrig hält und andererseits mit einer vollen Dosis Peginterferon-Therapie kompatibel ist (Tabelle 3).

In klinischen Studien stieg die Thrombozytenzahl gewöhnlich innerhalb einer Woche nach Beginn der Eltrombopag Devatis-Therapie.

Eltrombopag Devatis soll nur bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko infolge ausgeprägter Thrombozytopenie eingesetzt werden. Die Thrombozytenzahl soll dabei nur auf einen für die Vermeidung von Blutungsereignissen erforderlichen Wert, nicht hingegen in den physiologischen Bereich angehoben werden.

Anfangsdosis

Die Eltrombopag Devatis-Therapie bei HCV-Patienten sollte mit 25 mg einmal täglich eingeleitet werden.

Überwachung und Dosisanpassung

Dosisanpassungen beruhen auf der erreichten Wirkung auf die Thrombozytenzahl. Die Anpassung der Eltrombopag Devatis-Dosis erfolgt in Schritten von 25 mg in zwei-wöchigen Intervallen, bis die für die Einleitung der antiviralen Therapie erforderliche Thrombozytenzahl erreicht ist.

Stabilisierung der Thrombozytenzahl im Verlauf der antiviralen Therapie:

Um unter antiviraler Therapie eine Reduktion der Peginterferon-Dosis zu vermeiden, soll auch während der antiviralen Therapie die Eltrombopag Devatis-Dosis unter Kontrolle der Thrombozytenzahl kontinuierlich angepasst werden. Es wird empfohlen, alle zwei Wochen ein grosses Blutbild durchzuführen. Bei instabilen Thrombozytenwerten während der antiviralen Therapie sollten Kontrollen einmal wöchentlich erfolgen.

Die Anpassung der Eltrombopag Devatis-Dosis sollte gemäss Tabelle 3 erfolgen. Der Zielbereich der Thrombozytenzahl liegt dabei zwischen 75'000 und 100'000/ μ l.

Eine Dosis von 100 mg einmal täglich soll nicht überschritten werden.

Tabelle 3: Dosisanpassung von Eltrombopag Devatis bei HCV-Patienten während der antiviralen Therapie

Thrombozytenzahl	Dosisanpassung
< 50'000/ μ l	Erhöhung der Tagesdosis um 25 mg bis zu einer Höchstdosis von 100 mg
$\geq 50'000/\mu$ l bis $\leq 200'000/\mu$ l	Gabe der niedrigsten noch ausreichenden Eltrombopag Devatis-Dosis, um eine Reduktion der Peginterferon-Dosis zu vermeiden.
$\geq 200'000/\mu$ l bis $\leq 400'000/\mu$ l	Reduktion der Tagesdosis um 25 mg. Nach einer Wartezeit von 2 Wochen erneute Überprüfung der Wirkung und gegebenenfalls weitere Dosisanpassung. Nach Beginn der antiviralen Therapie können die Thrombozytenwerte abfallen, daher sollte eine sofortige Reduktion der Eltrombopag Devatis-Dosis vermieden werden.

> 400'000/ μ l	Absetzen von Eltrombopag Devatis, Häufigkeit der Thrombozytenzählungen auf 2 x wöchentlich erhöhen. Sobald die Thrombozytenzahl bei $\leq 150'000/\mu$l liegt, Wiederaufnahme der Behandlung mit einer um 25 mg reduzierten Tagesdosis. Bei Patienten mit 25 mg Eltrombopag Devatis Reduktion auf 12.5 mg einmal täglich.
--------------------	--

Therapieabbruch

Die Eltrombopag Devatis-Therapie sollte beendet werden, wenn die antivirale Therapie abgesetzt wird. Eine überschüssige Reaktion der Thrombozytenzahl sowie erhöhte Leberwerte können ein Absetzen von Eltrombopag Devatis erfordern (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Bei Patienten mit HCV vom Genotyp 1/4/6 sollte unabhängig von der Entscheidung über das Fortführen der antiviralen Therapie ein Absetzen von Eltrombopag Devatis erwogen werden, wenn ein Patient bis Woche 12 kein virologisches Ansprechen (=Reduktion der HCV-RNA im Blut um Faktor > 100) erreicht hat. Wenn nach 24 Wochen Therapie noch HCV-RNA nachweisbar ist, sollte Eltrombopag Devatis abgesetzt werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter einem Jahr mit einer seit mindestens 6 Monaten bestehenden ITP wird Eltrombopag Devatis aufgrund der unzureichenden Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eltrombopag bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Thrombozytopenie bei chronischer HCV-Infektion, die jünger als 2 Jahre sind, wurde bisher nicht nachgewiesen.

Zu Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion liegen bei allen Indikationen keine Daten vor. Es können keine Therapieempfehlungen gegeben werden.

Ältere Patienten

Für die Anwendung von Eltrombopag Devatis bei Patienten über 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

In klinischen ITP-Studien wurde in Bezug auf die Sicherheit von Eltrombopag insgesamt kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Patienten ab 65 Jahren und jüngeren Patienten festgestellt.

Hingegen liegen bei HCV-Patienten Hinweise für häufigere schwerwiegende unerwünschte Wirkungen unter Eltrombopag Devatis bei älteren Patienten vor, insbesondere gastrointestinale Blutungen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), dies bei gleichzeitig limitierter Wirksamkeit in dieser Subgruppe (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Asiatische erwachsene Patienten

Bei Patienten asiatischer Herkunft (wie Chinesen, Japaner, Taiwanesen oder Koreaner), einschliesslich solcher mit Leberfunktionsstörungen, sollte die Initialbehandlung mit Eltrombopag Devatis in einer Dosis von 25 mg einmal täglich erfolgen (siehe «Kinetik spezieller Patientengruppen»).

Weitere Dosisanpassungen sind unter kontinuierlicher Kontrolle der Thrombozytenzahl nach Standardkriterien (Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3) vorzunehmen.

Erwachsene Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Erwachsene Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollten Eltrombopag Devatis nur mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung anwenden, da hier keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

Erwachsene Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei erwachsenen Patienten mit ITP und Leberzirrhose sollte Eltrombopag Devatis mit Vorsicht und unter sorgfältiger Überwachung und mit Dosisanpassungen nicht kürzer als in drei-wöchigen Intervallen verabreicht werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Bei einem Child-Pugh-Score ≥ 5 sollte die Initialdosis auf 25 mg Eltrombopag Devatis pro Tag reduziert werden. Erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion und Leberfunktionsstörungen sollte die Standardinitialdosis von 25 mg einmal täglich verabreicht werden, und weitere Dosisanpassungen sind unter kontinuierlicher Kontrolle der Thrombozytenzahl nach Standardkriterien (Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3) vorzunehmen (siehe auch «Pharmakokinetik», «Kinetik spezieller Patientengruppen»). Patienten mit Child-Pugh-Score > 9 wurden in den Studien an HCV- und ITP--Patienten nicht untersucht.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Eltrombopag oder einem anderen Bestandteil des Präparates.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Wirksamkeit und Sicherheit von Eltrombopag bei der Behandlung anderer thrombozytopenischer Krankheitsbilder, wie Chemotherapie-induzierter Thrombozytopenie oder myelodysplastischem Syndrom (MDS), wurden bisher nicht belegt.

Aus der Indikation der SAA liegen nur limitierte Sicherheitsdaten aus einer offenen Studie vor. Aufgrund der in dieser Indikation höheren Exposition kann ein häufigeres Auftreten und/oder ein höherer Schweregrad der nachfolgend beschriebenen unerwünschten Wirkungen (insbesondere von Hepatotoxizität und thromboembolischen Ereignissen) nicht ausgeschlossen werden. Analoges gilt auch für Arzneimittel-Interaktionen (siehe «Interaktionen»).

Hilfsstoffe von besonderem Interesse

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu «natriumfrei».

Grad 4 Neutropenien (< 500/ μ L) und Blutbildmonitoring bei pädiatrischen ITP-Patienten

In zwei placebokontrollierten Studien (PETIT und PETIT2) bei pädiatrischen Patienten (zwischen 1 und 17 Jahren) mit einer seit mindestens 6 Monaten bestehenden ITP wurden 3 Fälle (2,8%) von Grad 4 Neutropenien (< 500/ μ L) unter Eltrombopag und 0 Fälle unter Placebo beobachtet. In einem Fall trat eine Pilzpneumonie auf. Neutropenien aller Schweregrade fanden sich unter Eltrombopag bei 15,9% , unter Placebo bei 10,0% der Patienten. Während der Behandlung pädiatrischer Patienten mit Eltrombopag müssen regelmässige Blutbildkontrollen (sowie zusätzliche Blutbildkontrollen bei Auftreten von Fieber) durchgeführt werden. Die Patienten und ihre Eltern müssen darüber aufgeklärt werden, sich bei Auftreten von Fieber unverzüglich in ärztliche oder spitalärztliche Behandlung zu begeben.

Todesfälle bei thrombozytopenischen Patienten mit Hepatitis C

In zwei kontrollierten Studien an thrombozytopenischen Patienten mit Hepatitis C (ENABLE 1 und ENABLE 2) wurden unter antiviraler Peginterferon-basierter Therapie bei Patienten mit Infektionen vom HCV Genotyp 1/4/6 und/oder fortgeschrittener Leberschädigung (MELD (Model for End-Stage Liver Disease)-Score ≥ 10 , Fibroscan-Fibrose Stadium F3 oder F4, Albumin < 3.5 g/dl) unter Eltrombopag häufiger Todesfälle beobachtet. Insgesamt starben 3% Patienten in der Eltrombopag-Gruppe verglichen mit 2% in der Placebogruppe. Ursache für die Todesfälle waren vor allem hepatische Dekompensationen und Blutungen, einschliesslich Ösophagusvarizenblutungen.

Hepatische Funktionsstörungen und Hepatotoxizität

Eltrombopag hemmt UGT1A1 und OATP1B1, was zu einer indirekten Hyperbilirubinämie führen kann. Die Behandlung mit Eltrombopag Devatis kann zu Veränderungen der hepatobiliären Laborwerte, zu schwerwiegender Hepatotoxizität und zu einer potenziell letal verlaufenden Leberschädigung führen. Bei der Verabreichung von Eltrombopag Devatis an Patienten mit Leberkrankheiten ist Vorsicht geboten. Ein Monitoring der Laborwerte ist obligatorisch (siehe unten).

Klinische Daten

In klinischen Studien mit Eltrombopag wurde ein Anstieg von Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und indirektem Bilirubin beobachtet. Dieser trat etwa drei Monate nach Behandlungsbeginn auf. Nach Absetzen von Eltrombopag waren die hepatischen Veränderungen reversibel.

ITP Patienten

In klinischen Studien bei einer seit mindestens 6 Monaten bestehenden ITP war dieser Anstieg in den meisten Fällen mild (Grad 1–2), reversibel und nicht von klinisch relevanten Symptomen begleitet, die auf eine Leberfunktionsstörung hingewiesen hätten. In zwei placebokontrollierten Studien bei Erwachsenen mit einer mindestens 6 Monate ab Diagnose dauernden ITP wurde unter Eltrombopag bei 5,7% und unter Placebo bei 4,0% der Patienten ein Anstieg der ALT festgestellt.

In der pädiatrischen Studie PETIT2 wurden erhöhte ALT-Werte $\geq 3 \times \text{ULN}$ unter Eltrombopag bei 4 von 26 Patienten in Kohorte 2 (6-11 Jahre;) und bei 1 von 14 Patienten in Kohorte 3 (1 bis 5 Jahre) berichtet im Vergleich zu 0 Fällen unter Placebo. In Kohorte 1 (12-17 Jahre) wurden keine entsprechenden Fälle beobachtet.

Veränderungen der hepatobiliären Laborwerte (Patienten mit Ereignissen, die mindestens ein Kriterium erfüllten) fanden sich in den pädiatrischen Studien unter Eltrombopag bei 7,5% versus 2% unter Placebo, hepatobiliäre Events bei 6,5% versus 0% der Patienten.

SAA Patienten

In der offenen SAA-Studie wurde unter Eltrombopag bei 19 % der Patienten ein Anstieg der ALT berichtet.

In einer einarmigen offenen klinischen Studie bei nicht mit endgültiger immunsuppressiver Therapie vorbehandelten SAA-Patienten, die Eltrombopag gleichzeitig mit h-ATG und Cyclosporin erhielten, wurde bei 40/92 der Patienten ein ALT- oder AST-Wert von $> 3 \times \text{ULN}$ mit einem Gesamt-Bilirubinspiegel von $> 1.5 \times \text{ULN}$ berichtet. Keine dieser Erhöhungen führte zu einem Abbruch.

Dosisanpassung

Bei Patienten mit ITP, HCV und refraktärer SAA sind die Serumwerte von ALT, AST und Bilirubin vor Beginn der Behandlung mit Eltrombopag Devatis, alle zwei Wochen während der Phase der Dosisanpassung sowie monatlich nach Erreichen einer stabilen Dosis zu bestimmen. Ein erhöhter Gesamt-Bilirubinspiegel soll nach direktem und indirektem Bilirubin fraktioniert werden. Bei auffälligen Leberwerten sind die Tests innerhalb von 3 bis 5 Tagen zu wiederholen. Sollte sich der Befund bestätigen, müssen die Leberwerte im Serum überwacht werden, bis sie sich normalisieren, stabilisieren oder auf das Ausgangsniveau bei Therapiebeginn zurückkehren. Eltrombopag Devatis sollte abgesetzt werden, wenn die ALT-Werte bei Patienten mit normaler Leberfunktion auf $\geq 3 \times \text{ULN}$ (Upper Limit of Normal) bzw. bei Patienten mit vorbestehenden Leberwerterhöhungen auf $\geq 3 \times$ Ausgangswert (oder auf $> 5 \times \text{ULN}$, wenn dieser Wert niedriger liegt) ansteigen und dieser Anstieg:

- weiter fortschreitet oder
- während 4 Wochen persistiert oder
- von einem erhöhten Wert für das direkte Bilirubin begleitet ist oder
- von klinischen Symptomen einer Leberschädigung oder Hinweisen auf eine Leberinsuffizienz begleitet ist.

Ein Morbus Gilbert-Meulengracht sollte vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden (siehe «Pharmakokinetik»).

Leberfunktionsstörungen und -dekompensation bei thrombozytopenetischen Patienten mit Hepatitis C

In zwei kontrollierten klinischen Studien (ENABLE 1 und ENABLE 2) bei thrombozytopenischen Patienten mit chronischer HCV-Infektion wurde unter Peginterferon-basierter antiviraler Therapie und gleichzeitiger Behandlung mit Eltrombopag im Vergleich zu Placebo häufiger (13% versus 7%) eine Leberdekompensation beobachtet. Diese ging mit Symptomen wie Ikterus, Aszites, hepatischer Enzephalopathie, hepatorenalem Syndrom und Ösophagusvarizenblutungen einher, teilweise mit letalem Ausgang.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung bereits Baseline (Albumin < 3.5 g/dl, MELD-Score ≥ 10 und/oder Fibroscan/Elastographie-Score F3 oder F4) war das Risiko für eine Leberdekompensation und für letale Zwischenfälle erhöht. Diese Risikopatienten müssen sorgfältig auf Zeichen einer drohenden Leberdekompensation überwacht werden. Die entsprechenden Abbruchkriterien für Eltrombopag Devatis (siehe «Dosierung/Anwendung») und für die antiviralen Arzneimittel (in der jeweiligen Fachinformation) müssen beachtet werden.

Thrombotische/thromboembolische Komplikationen und Pfortaderthrombosen

Bei Thrombozytenwerten oberhalb des Normbereiches besteht das Risiko thromboembolischer Komplikationen. Die Thrombozytenzahl ist engmaschig zu kontrollieren. Die Dosis soll reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, wenn die Thrombozytenzahl den angestrebten Wert überschreitet.

In Studien an ITP-Patienten wurden bei 3.8% der Patienten thromboembolische Ereignisse (TEE) beobachtet, wie tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, transiente ischämische Attacke, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall oder Verdacht auf PRIND (prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit).

Thromboembolische Ereignisse wurden auch bei tiefen und normalen Thrombozytenwerten beobachtet. Bei der Verabreichung von Eltrombopag Devatis an Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien (z.B. Faktor-V-Leiden, ATIII-Mangel, Antiphospholipidsyndrom) ist besondere Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit ITP und Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score ≥ 5) und/oder Leberzirrhose besteht unter Therapie mit Eltrombopag ein erhöhtes Risiko für Pfortaderthrombosen. Der zu erwartende Nutzen muss in dieser Risikopopulation sorgfältig gegenüber diesem Risiko abgewogen werden, und die allfällige Anwendung von Eltrombopag Devatis bei Patienten mit Leberinsuffizienz soll unter erhöhter Vorsicht erfolgen (siehe «Dosierung/Anwendung» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Eltrombopag Devatis ist nicht für die Behandlung einer Thrombozytopenie bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung angezeigt, bei denen invasive Verfahren geplant sind. In einer kontrollierten Studie in dieser Patientenpopulation (n = 288) zeigten Patienten, die 14 Tage lang

täglich 75 mg Eltrombopag erhielten, ein erhöhtes Risiko für Pfortaderthrombosen / thrombotische Ereignisse. Bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung wurden TEEs unter Eltrombopag bei 4% (alle im Pfortadersystem) und unter Placebo bei 1 % der Patienten (1 TEE im Pfortadersystem, 1 Myokardinfarkt) beobachtet. Bei fünf mit Eltrombopag behandelten Patienten trat das TEE innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung der Eltrombopag-Therapie und bei einer Thrombozytenzahl von $>200'000/\mu\text{l}$ auf.

In zwei kontrollierten Studien an thrombozytopenischen Patienten mit Hepatitis C (ENABLE 1 und ENABLE 2) erlitten während der Peginterferon-basierten antiviralen Therapie in der Gruppe mit gleichzeitiger Gabe von Eltrombopag 3 % ein TEE gegenüber 1 % in der Placebogruppe, darunter am häufigsten eine Pfortaderthrombose.

Gastrointestinale Blutungen bei thrombozytopenischen Patienten mit Hepatitis C

Bei Patienten unter einer antiviralen Therapie auf Peginterferon-Basis wurden während einer Behandlung mit Eltrombopag schwere gastrointestinale Blutungen, manchmal mit letalem Ausgang, beobachtet; die Patienten müssen diesbezüglich engmaschig überwacht werden.

Blutungen nach Absetzen von Eltrombopag

Nach Absetzen von Eltrombopag bei ITP und HCV kehrt die Thrombozytenzahl bei den meisten Patienten innerhalb von zwei Wochen auf das Ausgangsniveau vor Therapiebeginn zurück, wodurch das Blutungsrisiko steigt und gelegentlich Blutungen auftreten. Die Thrombozytenzahl muss nach Absetzen von Eltrombopag Devatis über einen Zeitraum von vier Wochen in wöchentlichen Abständen kontrolliert werden.

Verlängertes QT-Intervall

In zwei kontrollierten klinischen Studien (ENABLE 1 und ENABLE 2) an thrombozytopenischen Patienten mit Hepatitis C wurden unter Eltrombopag im Vergleich zu Placebo häufiger QT-Intervalle über 500 msec beobachtet (13/955 versus 2/484). Eine QT-Verlängerung kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschliesslich Torsade de pointes) und Herzstillstand führen. Das Ausmass der QT-Verlängerung steigt dosisabhängig an. Bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie sind aufgrund der höheren Exposition im Vergleich zu gesunden Probanden und Patienten anderer Indikationen (siehe «Pharmakokinetik») sowie aufgrund der zahlreichen Komedikationen klinisch relevante QT-Verlängerungen nicht ausgeschlossen. Daher sollte die niedrigste wirksame Dosis verabreicht werden. Vor der ersten Eltrombopag Devatis-Dosis und mit Erreichen des Steady-State nach 3-4 Wochen sowohl bei der ersten Dosis und nach jeder Dosiserhöhung müssen EKG-Kontrollen durchgeführt und das QT-Intervall kontrolliert werden. Zusätzlich sind engmaschige Kontrollen der entsprechenden Elektrolyte angezeigt. Bei Auftreten von QT-Verlängerungen ist die Dosis zu reduzieren oder Eltrombopag Devatis abzusetzen. Vorsicht ist geboten bei zusätzlichem Vorliegen anderer Risikofaktoren für Arrhythmien, d.h. Elektrolytstörungen (wie Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie), angeborenem oder erworbenem «Long-QT» Syndrom, ausgeprägter

Bradykardie, kurz zurückliegendem akutem Myokardinfarkt oder nicht kompensierter Herzinsuffizienz sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, welche das QT-Intervall verlängern bzw. mit atypischen ventrikulären Tachykardien im Zusammenhang stehen. Hierzu gehören insbesondere bestimmte Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Disopyramide, Amiodaron), bestimmte antimikrobielle Wirkstoffe (z.B. Makrolide, Chinolone, Triazol-Antimykotika), Methadon, bestimmte Antihistaminika, trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Neuroleptika. Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie müssen korrigiert werden, bevor die Behandlung mit Eltrombopag Devatis begonnen wird.

Maligne Erkrankungen und Tumorprogression

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass TPO-Rezeptoragonisten die Progression hämatologischer Malignome (z.B. eines MDS oder einer AML) begünstigen können. Eltrombopag Devatis ist nicht für die Behandlung einer MDS-bedingten Thrombozytopenie indiziert. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an erwachsenen Patienten mit MDS wurden Fälle einer Progression des MDS zu einer AML unter Eltrombopag häufiger beobachtet als unter Placebo (12% vs. 6%). Auch die Gesamtmortalität war unter Eltrombopag etwas höher als unter Placebo (32% vs. 29%). Aufgrund dieser numerischen Nachteile für Eltrombopag sowie fehlender Wirksamkeit zur Anhebung der Thrombozytenzahl wurde diese Studie vorzeitig beendet.

Katarakte

In toxikologischen Studien (siehe «Präklinische Daten») mit Eltrombopag an Nagetieren wurden Katarakte beobachtet.

In kontrollierten Studien an thrombozytopenischen HCV-Patienten unter einer Interferon-basierter Therapie (n = 1439) wurde bei 8 % der Patienten unter Eltrombopag gegenüber 5 % unter Placebo über neu aufgetretene Katarakte oder eine Progression vorbestehender Katarakte berichtet.

In den zwei Studien (PETIT 1 und PETIT2) bei pädiatrischen Patienten mit ITP wurden Katarakte bei 1.2% aller Patienten unter Eltrombopag beobachtet (1 Katarakt in der doppelblinden und 1 Katarakt in der offenen Phase der Studie). Beide Patienten waren mit systemischen Kortikosteroiden vorbehandelt.

Eine routinemässige ophthalmologische Überwachung zum Ausschluss einer Katarakt wird empfohlen. Bei Kindern und Jugendlichen müssen unter Therapie mit Eltrombopag regelmässige Spaltlampenuntersuchungen durchgeführt werden.

Zytogenetische Aberrationen, MDS und AML bei SAA-Patienten

Bei SAA-Patienten können zytogenetische Anomalien auftreten, die mit einem Risiko für eine Progression zu einem MDS oder einer AML einhergehen. Aufgrund der Datenlage ist nicht zuverlässig zu beurteilen, ob Eltrombopag bei SAA-Patienten das Risiko zytogenetischer Anomalien zusätzlich erhöht. In der klinischen Phase-II-Studie mit Eltrombopag bei SAA wurde bei 8 von 43 Patienten ein Auftreten neuer zytogenetischer Anomalien beobachtet (wobei 5 dieser Patienten die

prognostisch ungünstige Monosomie 7 aufwiesen). Der mediane Zeitraum bis zum Auftreten einer zytogenetischen Anomalie betrug 2,9 Monate.

In der klinischen Phase-II-Studie mit Eltrombopag bei SAA wurde bei 3 von 43 Patienten ein MDS diagnostiziert. Der mediane Zeitraum zwischen Beginn der Eltrombopag-Behandlung und der Diagnose betrug 3 Monate.

Bei SAA-Patienten, die refraktär auf eine immunsuppressive Therapie sind oder stark mit Immunsuppressiva vorbehandelt wurden, wird vor Beginn einer Therapie mit Eltrombopag Devatis, nach 3 Behandlungsmonaten sowie 6 Monate nach dem Absetzen zu einer Knochenmarkaspiration zur zytogenetischen Untersuchung geraten.

Ein vorbestehendes MDS und hereditäre Formen der SAA sollten vor einer Behandlung mit Eltrombopag Devatis ausgeschlossen werden.

Höhere Exposition bei SAA-Patienten

Pharmakokinetische Daten bei 23 Patienten mit SAA deuten darauf hin, dass die Dosis-normalisierte Exposition bei diesen Patienten höher ist als in anderen Indikationen. Auf der Grundlage dieser begrenzten Daten kann ein erhöhtes Risiko für seltene schwerwiegende unerwünschte Wirkungen, wie Hepatotoxizität, Kardiotoxizität, QT-Verlängerungen und Überempfindlichkeitsreaktionen, nicht ausgeschlossen werden.

Interaktionen

Eltrombopag ist *in vitro* ein Substrat von CYP1A2 und CYP2C8 sowie ein Inhibitor von CYP2C9 und CYP2C8.

Eltrombopag ist *in vitro* ein Inhibitor mehrerer UGT-Enzyme. Bei Kombinationen von Arzneimitteln, die über Glucuronidierung ausgeschieden werden, ist daher Vorsicht geboten.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Eltrombopag kein Substrat, aber ein Inhibitor des Transporterproteins für organische Anionen OATP1B1 ist.

Eltrombopag ist ausserdem ein Substrat und Inhibitor von BCRP (Breast Cancer Resistance Protein), aber kein Substrat von P-Glykoprotein. Bei Komedikation mit pGP-Substraten ist dennoch Vorsicht geboten.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Eltrombopag

Cyclosporin (BCRP-Inhibitor):

Bei Gabe einer Einzeldosis Eltrombopag 50 mg zusammen mit 200 mg Cyclosporin waren C_{max} und AUC_(0-inf) von Eltrombopag um 25% (90% KI: 15%, 35%) bzw. 18% (90% KI: 8%, 28%) reduziert. Bei Verabreichung zusammen mit 600 mg Cyclosporin betrug die entsprechende Reduktion 39% (90% KI: 30%, 47%) bzw. 24% (90% KI: 14%, 32%).

Diese Abnahme der Exposition wird nicht als klinisch relevant erachtet. Im Verlauf der Behandlung ist eine Dosisanpassung von Eltrombopag basierend auf der Thrombozytenzahl des Patienten erlaubt

(siehe «Dosierung/Anwendung»). Wenn Eltrombopag gemeinsam mit Cyclosporin verabreicht wird, sollte die Thrombozytenzahl über zwei bis drei Wochen mindestens einmal wöchentlich kontrolliert werden. Ggf. muss die Eltrombopag-Dosis entsprechend der Thrombozytenzahl erhöht werden.

Lopinavir/Ritonavir:

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 100 mg Eltrombopag zusammen mit mehrfachen Dosen LPV/RTV 400/100 mg zweimal täglich zu einer Reduktion der $AUC_{(0-inf)}$ von Eltrombopag im Plasma um 17% (90%-KI: 6.6%, 26.6%). Zu Beginn oder am Ende der Lopinavir-/Ritonavirtherapie sollten die Thrombozytenzahlen während 2 bis 3 Wochen mindestens einmal wöchentlich kontrolliert werden.

HCV-Proteaseinhibitoren:

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung wiederholter Dosen von Boceprevir 800 mg Q8h oder Telaprevir 750 mg Q8h zusammen mit einer Einzeldosis Eltrombopag 200 mg nicht zu einer klinisch relevanten Veränderung der Eltrombopag-Plasmaexposition.

CYP1A2 and CYP2C8 Inhibitoren und Aktivatoren

Eltrombopag wird unter anderem unter Beteiligung von CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 und UGT1A3 metabolisiert. Ein klinisch relevanter Einfluss von Arzneimitteln, die einzelne dieser Enzyme induzieren oder inhibieren, auf die Eltrombopag-Plasmakonzentrationen ist unwahrscheinlich. Arzneimittel, die gleichzeitig mehrere dieser Pathways beeinflussen, können hingegen die Eltrombopag-Konzentration senken (z.B. Rifampicin) oder erhöhen (z.B. Fluvoxamine).

Cotrimoxazol:

Da Trimethoprim ein CYP2C8-Inhibitor ist, kann eine Interaktion zwischen Eltrombopag und Cotrimoxazol nicht ausgeschlossen werden. Wird Eltrombopag gleichzeitig mit Cotrimoxazol angewendet, ist daher Vorsicht geboten.

Polyvalente Kationen (Chelatbildung)

Eltrombopag bildet mit polyvalenten Kationen wie Aluminium, Kalzium, Eisen, Magnesium, Selen und Zink Chelatkomplexe (siehe «Pharmakokinetik»). Die Verabreichung einer Einzeldosis von 75 mg Eltrombopag zusammen mit einem Antazidum, das polyvalente Kationen enthielt (1'524 mg Aluminiumhydroxid und 1'425 mg Magnesiumcarbonat), führte zu einer Abnahme von C_{max} und AUC_{0-inf} von Eltrombopag um jeweils 70%. Eltrombopag sollte mindestens zwei Stunden vor oder frühestens vier Stunden nach der Einnahme von Antazida, Milchprodukten oder Mineralstoffpräparaten mit polyvalenten Kationen verabreicht werden, um eine relevante Verminderung der Resorption von Eltrombopag zu vermeiden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Einfluss von Eltrombopag auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Statine:

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Eltrombopag und Rosuvastatin war die Rosuvastatin-Exposition erhöht. Dies gilt möglicherweise auch für andere Statine. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Statinen und Eltrombopag wird daher eine Senkung der Statin-Dosis um 50% empfohlen, und der Patient sollte engmaschig überwacht werden.

HCV-Proteaseinhibitoren:

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis Eltrombopag 200 mg zusammen mit Telaprevir 750 mg Q8h führte bei gesunden Probanden nicht zu Veränderungen der Telaprevir-Exposition. Diese Daten erlauben jedoch nur bedingt eine Extrapolation auf die Situation bei HCV- Patienten. Zum Einfluss auf die Boceprevir-Exposition liegen keine Informationen vor.

Lopinavir / Ritonavir:

Die Plasmaspiegel von Lopinavir und Ritonavir wurden durch die gleichzeitige Gabe von Eltrombopag (100 mg) nicht beeinflusst.

Schwangerschaft, Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Frauen und Männern:

Eltrombopag Devatis wird bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Verhütung nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Die Effekte von Eltrombopag auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. (siehe «Präklinische Daten»). Die Anwendung von Eltrombopag Devatis während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eltrombopag oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übertreten. Studien in Ratten deuten darauf hin, dass Eltrombopag wahrscheinlich in die Muttermilch ausgeschieden wird (siehe «Präklinische Daten»). Es wird daher empfohlen, vor Beginn der Therapie abzustillen.

Fertilität

Die Fertilität wurde bei männlichen und weiblichen Ratten im humantherapeutischen Expositionsbereich nicht beeinflusst. Jedoch kann ein Risiko für den Menschen nicht ausgeschlossen werden (siehe «Präklinische Daten»).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Zu den Auswirkungen von Eltrombopag auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, liegen keine Untersuchungen vor. Aus der Pharmakologie oder dem Nebenwirkungsprofil des Arzneimittels sind keine ungünstigen Effekte auf solche Tätigkeiten abzuleiten. Bei der

Beurteilung der Befähigung des Patienten zur Ausübung von Aufgaben, die Urteilsvermögen, motorische und kognitive Fähigkeiten voraussetzen, sind der klinische Zustand des Patienten und das Sicherheitsprofil von Eltrombopag zu berücksichtigen.

Unerwünschte Wirkungen

Nachfolgend sind die unerwünschten Wirkungen jeweils separat für die verschiedenen Indikationen angegeben. Es ist zu beachten, dass das Auftreten unerwünschter Wirkungen, welche in den klinischen Studien nur in einer Indikation beobachtet wurden, auch in den anderen Indikationen nicht ausgeschlossen werden kann. Dies gilt insbesondere für die Indikation der SAA, da hier nur limitierte Studiendaten vorliegen.

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, welche bei Erwachsenen in den ITP- oder HCV-Studien beobachtet wurden, waren Hepatotoxizität und thromboembolische Ereignisse.

Nachfolgend sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemäss MedDRA-Klassifizierung und gemäss folgender Häufigkeitskategorien aufgeführt:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ und $< 1/100$), selten ($\geq 1/10'000$ und $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10'000$).

Erwachsene Patienten mit seit mindestens 6 Monaten bestehender ITP

Die nachfolgenden Angaben basieren auf den gepoolten Daten von 3 doppel-blinden, placebo-kontrollierten und 3 offenen, unkontrollierten Studien in der Indikation ITP, in welchen insgesamt 763 erwachsene Patienten gegenüber Eltrombopag exponiert waren, mit einer medianen Expositionsdauer von 304 Tagen (max. 898 Tage).

(zur Sicherheit in der pädiatrischen Population siehe unten)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Influenza, Pharyngitis, Sinusitis, Pneumonie, Herpes im Mund-Rachen-Raum, Tonsillitis.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschliesslich Zysten und Polypen)

Gelegentlich: rektosigmoidales Karzinom.

Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems

Häufig: Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytose, Eosinophilie, Leukopenie.

Gelegentlich: erhöhte Zahl stabkerniger Granulozyten, erhöhte Thrombozytenzahl, erhöhte Hämoglobin-Werte, hämolytische Anämie, Anisozytose, Myelozytose, Nachweis von Myelozyten.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Gesichtsschwellung).

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Häufig: Hypokaliämie, Hyperurikämie.

Gelegentlich: Gewichtszunahme, Hypokalzämie, Anorexie, Gicht, erhöhtes Gesamtprotein, erhöhtes Serum-Albumin, verstärkter Appetit, vermindertes Serum-Albumin.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit (und andere Schlafstörungen), Angstzustände, Depressionen.

Gelegentlich: veränderter Gemütszustand, Apathie, Traurigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen (24%).

Häufig: Schwindel, Parästhesien, Migräne (einschliesslich Fällen mit Aura), Hypästhesien, Schläfrigkeit.

Gelegentlich: Dysgeusie, Tremor, Hemiparese, Gleichgewichtsstörungen, Dysästhesien, periphere Neuropathie, Sprachschwierigkeiten.

Augenerkrankungen

Häufig: Katarakt, Verschwommensehen, Bindehautblutungen, Augenschmerzen, Augentrockenheit, reduzierte Sehschärfe.

Gelegentlich: vermehrte Tränensekretion, Blepharitis, Netzhautblutung, kortikale Katarakt, Astigmatismus, retinale Pigmentepitheliopathie, Keratokonjunktivitis sicca.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Ohrenschmerzen.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, akuter Myokardinfarkt, Herz-Kreislauf-Störungen, Palpitationen, Sinustachykardie, verlängertes QT-Intervall.

Gefässerkrankungen

Häufig: Hypertonie, Hämatome, Hitzewallungen, thromboembolische Ereignisse (wie tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), thrombotische Mikroangiopathie mit akutem Nierenversagen.

Gelegentlich: oberflächliche Thrombophlebitis, Zyanose.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Epistaxis.

Gelegentlich: Schlafapnoe, Lungeninfarkt, nasale Beschwerden, oropharyngeale Bläschenbildung, Nasennebenhöhlenbeschwerden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Diarrhö (13%), Nausea (11%).

Häufig: Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Obstipation, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Zahnfleischbluten, Blutungen im Mund, Hämorrhoiden, Abdominalbeschwerden, Flatulenz.

Gelegentlich: Mundtrockenheit, verfärbter Stuhl, Glossodynie, häufiger Stuhlgang, Hämatemesis, unangenehmes Gefühl im Mund, Bauchdeckenspannung.

Affektionen der Leber und Gallenblase

Sehr häufig: Erhöhung der ALT (11%).

Häufig: Erhöhung der AST, erhöhte alkalische Phosphatase, Hyperbilirubinämie, abnormale Leberfunktion.

Gelegentlich: Arzneimittel-induzierte Leberschädigung, Hepatitis, Cholestase, Leberläsion. Seltener wurde eine gleichzeitige Erhöhung von ALT und AST beobachtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie, Petechien, Hyperhidrose, Urtikaria.

Gelegentlich: Hautblutungen, generalisierter Pruritus, Hautverfärbungen, Erythem, Hautschuppung, Dermatose, Melanose, Pigmentstörungen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Arthralgien (12%), Rückenschmerzen (11%).

Häufig: Schmerzen in den Extremitäten, Myalgien, muskuloskelettale Schmerzen (einschliesslich muskuloskelettaler Thoraxschmerzen), Muskelkrämpfe, Knochenschmerzen.

Gelegentlich: Muskelschwäche, Schweregefühl.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: thrombotische Mikroangiopathie mit akutem Nierenversagen, Leukozyturie.

Gelegentlich: Proteinurie, erhöhte Serum-Kreatinin-Werte, Nierenversagen, erhöhtes Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin, Nykturie, erhöhte Blutharnstoff-Werte, erhöhter pH-Wert des Urins, Lupus-Nephritis.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fatigue (12%)

Häufig: Fieber, grippeartige Erkrankung, periphere Ödeme, Asthenie, Schmerzen, (nicht kardial bedingte) Brustschmerzen.

Gelegentlich: Unwohlsein, Schleimhautentzündung, Nachtschweiss, inneres Unruhegefühl, unbestimmte Beschwerden, Wundentzündungen, Fremdkörpergefühl.

Pädiatrische Patienten mit ITP

Die Sicherheit von Eltrombopag wurde in zwei doppelblinden Studien mit anschliessender offener Phase an pädiatrischen Patienten mit vorbehandelter ITP ab dem Alter von 1 Jahr untersucht (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Dabei waren insgesamt n=171 Kinder und Jugendliche gegenüber

Eltrombopag exponiert. Die nachfolgend angegebenen Daten stammen aus der randomisierten Studienphase; zusätzlich wurden relevante Ereignisse aus der offenen Phase der beiden Studien berücksichtigt.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in dieser Population waren Infektionen der oberen Atemwege, Bauchschmerzen und hämatologische Veränderungen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Infektionen der oberen Atemwege (26%), Nasopharyngitis (16%).

Häufig: opportunistische Infektionen (wie z.B. Pilzpneumonie), Pneumonie, subkutane Abszesse.

Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems

Sehr häufig: Anämie (24%), Lymphopenie (22%), Neutropenie (16%).

Häufig: Neutropenie Grad 4 (d.h. $<500/\mu\text{L}$).

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Häufig: verminderter Appetit, Vitamin D-Mangel.

Augenerkrankungen

Häufig: Katarakt (unter Berücksichtigung sowohl der doppelblinden als auch der offenen Phase der Studien).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Husten (14%).

Häufig: Schmerzen im Mund- und Rachenraum, Rhinorrhoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Bauchschmerzen (18%).

Häufig: Diarrhoe, Zahnschmerzen.

Affektionen der Leber und Gallenblase

Häufig: Anstieg der Alanin-Aminotransferase auf $\geq 3 \times \text{ULN}$, Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Bilirubinerhöhung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Pyrexie (18%).

Eltrombopag in Kombination mit einer antiviralen Peginterferon-/Ribavirin-basierten Therapie bei erwachsenen Patienten mit HCV-Infektion

Die nachfolgenden Angaben basieren auf den gepoolten Daten von zwei doppelblinden, placebokontrollierten Studien, in welche insgesamt n=1520 Patienten gegenüber Eltrombopag exponiert waren. Die Expositionsdauer betrug 1-365 Tage (Median: 182 Tage).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Grippe, Bronchitis, oraler Herpes.

Gelegentlich: Gastroenteritis, Pharyngitis.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschliesslich Zysten und Polypen)

Häufig: maligne Neoplasien der Leber.

Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems

Sehr häufig: Anämie (31%).

Häufig: Leukopenie, Neutropenie, Lymphopenie, erhöhte INR, verlängerte aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit, hämolytische Anämie.

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: verminderter Appetit (14%).

Häufig: Gewichtsverlust, Hyperglykämie, erniedrigtes Serumalbumin.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Angstzustände, Schlafstörung.

Gelegentlich: Verwirrtheit, Agitation.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen (22%).

Häufig: Benommenheit, Schwindel, Konzentrationsschwierigkeiten, Dysgeusie, Lethargie, hepatische Enzephalopathie, Amnesie, Parästhesien.

Augenerkrankungen

Häufig: Katarakt, Retina-Exsudate, Augentrockenheit.

Gelegentlich: Sklerenikterus, Retinablutung.

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen.

Gelegentlich: verlängertes QT-Intervall.

Gefässerkrankungen

Häufig: thromboembolische Ereignisse (einschliesslich Pfortaderthrombose).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums, und Mediastinums

Sehr häufig: Husten (12%; teilweise produktiv).

Häufig: Dyspnoe (einschliesslich Belastungsdyspnoe), oropharyngeale Schmerzen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Nausea (18%), Diarrhö (16%).

Häufig: Erbrechen, Abdominalschmerzen, Ascites, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Obstipation, Zahnschmerzen, Stomatitis, gastroösophagealer Reflux, Hämorrhoiden, andere Abdominalbeschwerden.

Gelegentlich: Gastritis, Stomatitis aphthosa, Ösophagusvarizen mit Blutung, Blähungen.

Affektionen der Leber und Gallenblase

Häufig: Hyperbilirubinämie, Arzneimittel-induzierte Leberschädigung, Ikterus.

Gelegentlich: Leberversagen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Pruritus (12%).

Häufig: Hautausschlag, trockene Haut, Ekzem, juckender Hautausschlag, Hyperhidrose, Erythem, generalisierter Pruritus, Alopezie.

Gelegentlich: Hautläsionen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Myalgien (11%).

Häufig: Arthralgien, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettale Schmerzen, Knochenschmerzen.

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Gelegentlich: Dysurie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Pyrexie (26%), Fatigue (25%), Grippe-ähnliche Erkrankung (16%), Asthenie (13%), Schüttelfrost (12%).

Häufig: Reizbarkeit, Schmerzen, Unwohlsein, nicht kardial bedingte Brustschmerzen, Ödeme.

Gelegentlich: Nachtschweiss, Thoraxbeschwerden.

Nicht mit endgültiger immunsuppressiver Therapie vorbehandelte SAA-Population

Die Sicherheit von Eltrombopag in Kombination mit Pferde-Antithymozytenglobulin (h-ATG) und Cyclosporin bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie, die zuvor keine endgültige immunsuppressive Therapie erhalten hatten (d.h. ATG-Therapie, Alemtuzumab oder hochdosiertes Cyclophosphamid) wurde in einer einarmigen, sequentiellen Kohortenstudie untersucht. Insgesamt wurden in dieser Studie 154 Patienten aufgenommen und 153 Patienten behandelt, von denen 92

Patienten in die Kohorte aufgenommen wurden, in der Eltrombopag, h-ATG und Cyclosporin gleichzeitig in der empfohlenen Dosis und dem empfohlenen Zeitplan (das Kohorte-3-Schema der Studie) eingeleitet wurden: Eltrombopag bis zu 150 mg einmal täglich an Tag 1 bis Monat 6 (D1–M6) in Kombination mit h-ATG an den Tagen 1 bis 4 und Cyclosporin für 6 Monate, gefolgt von einer Niedrigdosis Cyclosporin (Erhaltungsdosis) für weitere 18 Monate bei Patienten mit einem hämatologischen Ansprechen nach 6 Monaten. Die mediane Dauer der Exposition gegenüber Eltrombopag in dieser Kohorte betrug 183 Tage, wobei 83.7% der Patienten über einen Zeitraum von >12 Wochen exponiert waren. Eine Zusammenfassung des Sicherheitsprofils ist unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» enthalten.

Die einzige unerwünschte Arzneimittelwirkung im Zusammenhang mit Eltrombopag, die bei SAA-Patienten, die noch keine endgültige immunsuppressive Therapie erhalten hatten und nicht zuvor in der Gruppe der refraktären SAA-Studienpopulation berichtet wurde, ist eine Verfärbung der Haut einschliesslich Hyperpigmentierung(5.4%). Bei SAA-Patienten, die noch keine endgültige immunsuppressive Therapie erhalten hatten, wurde ein Anstieg des Blutbilirubins häufiger (17.4%) berichtet als in der refraktären SAA-Studienpopulation.

Neue oder sich verschlechternde Laborwertveränderungen im Hinblick auf die Leberfunktion (CTCAE-Grad 3 und -Grad 4) in der Eltrombopag D1-M6-Kohorte waren 15.2% bzw. 2.2% für AST, 26.4% bzw. 4.3% für ALT und 12.1% bzw. 1.1% für Bilirubin.

Pädiatrische Patienten

Die Sicherheitsbewertung von Eltrombopag bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren basiert auf 37 Patienten, die in die einarmige, sequentielle Kohortenstudie aufgenommen wurden: 2 Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, 12 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren und 23 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren. Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten stimmte mit dem in der Gesamtpopulation beobachteten Sicherheitsprofil überein.

Zytogenetische Anomalien

In der einarmigen Studie bei SAA-Patienten, die noch keine endgültige immunsuppressive Therapie erhalten hatten, wurden Knochenmarkaspirate dieser Patienten auf zytogenetische Anomalien untersucht. In der gesamten Studie über alle Kohorten hinweg kam es bei 15 von 153 (10%) Patienten zu einer klonalen zytogenetischen Evolution. 7 Patienten wiesen den Verlust des Chromosoms 7 auf, von denen 6 innerhalb von 6.1 Monaten auftraten. 4 Patienten hatten Chromosomenaberrationen, deren Bedeutung nicht klar war, und 3 Patienten hatten eine Deletion des Chromosoms 13, die als guter prognostischer Faktor bei aplastischer Anämie gilt, und 1 Patient hatte eine Knochenmark Nachuntersuchung nach 5 Jahren mit Merkmalen von Dysplasie mit Hyperzellularität bedenklich für eine mögliche MDS-Entwicklung. In der Eltrombopag D1-M6 Kohorte wurde bei 7 Patienten eine neue zytogenetische Veränderung berichtet, davon waren 4 den Verlust des Chromosomes 7; die 4 Fälle traten innerhalb von 6.1 Monaten auf. Es ist unklar, ob diese

Befunde auf die Grunderkrankung, die immunsuppressive Therapie und/oder die Behandlung mit Eltrombopag zurückzuführen sind.

Refraktärer SAA-Studienpopulation

Die Sicherheit von Eltrombopag bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie wurde in einer offenen, unkontrollierten Studie (n=43) untersucht, in der 11 bzw. 7 Patienten Eltrombopag über mehr als 6 bzw. mehr als 12 Monate erhielten, mit einer maximalen Dauer von 39 Monaten. Die mediane Zeit unter der Studienbehandlung betrug 3,6 Monate.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlaflosigkeit (12%).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen (21%), Schwindel (14%).

Augenerkrankungen

Häufig: Katarakt.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Husten (23%), Oropharyngealschmerz (14%), Rhinorrhoe (12%).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit (33%), Diarrhö (21%), Bauchschmerzen (12%).

Affektionen der Leber und Gallenblase

Sehr häufig: erhöhte Transaminasenwerte (12%).

Häufig: Hyperbilirubinämie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Schmerzen in den Extremitäten (19%), Arthralgien (12%), Muskelspasmen (12%).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fatigue (30%), Pyrexie (14%), Schüttelfrost (12%)

In der Studie bei SAA wurden Knochenmarkaspirate der Patienten auf zytogenetische Auffälligkeiten untersucht. Bei sieben Patienten wurde ein abnormer zytogenetischer Neubefund festgestellt, darunter waren 5 Patienten mit Veränderungen am Chromosom 7.

Erfahrungen nach der Marktzulassung

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden nach der Zulassung von Eltrombopag gemeldet. Sie umfassen Spontanberichte sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Registern und nach der Zulassung durchgeführten Studien (einschliesslich solcher in nicht zugelassenen Indikationen). Eine genaue Häufigkeit kann für diese unerwünschten Wirkungen nicht angegeben werden.

Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems

Progression zu einer AML bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom.

Erkrankungen der Haut

Unter Eltrombopag-Dosen über 100 mg pro Tag wurden reversible Hautverfärbungen wie Hyperpigmentierung oder Gelbfärbung beobachtet. Diese Beobachtungen stammen überwiegend aus Indikationen, die eine hohe Eltrombopag-Dosierung erfordern (wie SAA).

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Im Rahmen klinischer Studien wurde ein Fall einer Überdosierung bei einem Patienten berichtet, der 5'000 mg Eltrombopag eingenommen hatte. Zu den berichteten unerwünschten Ereignissen zählten leichte Hautausschläge, vorübergehende Bradykardie, Müdigkeit und eine Erhöhung der Transaminasen. Die Messung der Leberenzyme zwischen Tag 2 und Tag 18 nach der Einnahme ergab Spitzenwerte, die die Obergrenze des Normbereichs für die AST um das 1,6-fache, für die ALT um das 3,9-fache und für das Gesamtbilirubin um das 2,4-fache überschritten. Der Maximalwert der Thrombozytenzahl betrug 929'000/ μ l. Alle unerwünschten Wirkungen waren nach Absetzen von Eltrombopag vollständig reversibel.

Im Falle einer Überdosierung kann die Thrombozytenzahl übermässig ansteigen, was zu thromboembolischen Komplikationen führen kann. Daher ist bei Überdosierung die orale Gabe eines metallkationenhaltigen Präparats zu erwägen, beispielsweise eines Kalzium-, Aluminium- oder Magnesiumpräparats, um Eltrombopag zu chelatieren und auf diese Weise die Resorption zu reduzieren. Die Thrombozytenzahl ist engmaschig zu überwachen. Die Behandlung mit Eltrombopag Devatis ist dann gemäss den Empfehlungen zur Dosierung und Anwendung wieder aufzunehmen (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Da Eltrombopag nur in geringem Masse renal ausgeschieden wird und grösstenteils an Plasmaproteine gebunden vorliegt, stellt die Hämodialyse vermutlich keine wirksame Methode dar, um die Elimination von Eltrombopag zu beschleunigen.

Eigenschaften/Wirkungen*ATC-Code*

B02BX05

Wirkungsmechanismus

Eltrombopag olamin ist ein oral zu verabreichender niedermolekularer Thrombopoietinrezeptor (TPO-R-) -Agonist mit einem Molekulargewicht von 564,65. Eltrombopag ist in wässriger Pufferlösung über einen pH-Bereich von 1 bis 7,4 praktisch unlöslich und in Wasser nur schwer löslich.

Thrombopoietin (TPO) ist das wichtigste an der Regulierung der Megakaryopoese und der Thrombozytenproduktion beteiligte Zytokin und der endogene Ligand für den Thrombopoietinrezeptor (TPO-R).

Eltrombopag interagiert mit der Transmembran-Domäne des humanen TPO-R und setzt Signalkaskaden in Gang, die mit den durch das endogene Thrombopoietin (TPO) ausgelösten Signalkaskaden vergleichbar, jedoch nicht identisch sind und die Proliferation und Differenzierung von Vorläuferzellen des Knochenmarks induzieren.

Pharmakodynamik

Eltrombopag unterscheidet sich von TPO hinsichtlich seiner Effekte auf die Thrombozytenaggregation. Im Gegensatz zu TPO führt Eltrombopag bei menschlichen Thrombozyten nicht zu einer Adenosindiphosphat-(ADP-)induzierten Aggregation und induziert keine P-Selektin-Expression. Eltrombopag antagonisiert die durch ADP oder Kollagen induzierte Thrombozytenaggregation nicht.

*Klinische Wirksamkeit**(Idiopathische) Immunthrombozytopenische Purpura (ITP)**Erwachsene Patientenpopulation*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eltrombopag bei erwachsenen Patienten, die zuvor wegen ITP behandelt wurden, wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (TRA102537 RAISE und TRA100773B) und zwei unverblindeten Studien (REPEAT TRA108057 und EXTEND TRA105325) untersucht.

Doppelblinde placebokontrollierte Studien

In TRA102537 (RAISE) wurden 197 Patienten im Verhältnis 2:1 für die Behandlung mit Eltrombopag (n=135) bzw. Placebo (n=62) randomisiert und über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten behandelt. Im Primärendpunkt «Erreichen einer Thrombozytenzahl zwischen 50'000/µl und 400'000/µl» war Eltrombopag signifikant wirksamer als Placebo (Odds Ratio [OR]: 8,2 [99%-KI: 3,59; 18,73], $p < 0,001$). In der Eltrombopag-Gruppe wurde ab Tag 15 an allen Untersuchungsterminen während der Behandlung eine mediane Thrombozytenzahl von über 50'000/µl aufrechterhalten; im Gegensatz

dazu blieb die mediane Thrombozytenzahl in der Placebo-Gruppe während der gesamten Dauer der Studie bei $<30'000/\mu\text{l}$.

Zu Beginn der Studie wurden klinisch relevante Blutungen (WHO Grad 2–4) von 28% der Patienten in der Placebo-Gruppe bzw. 22% der Patienten in der Eltrombopag-Gruppe berichtet. Der Anteil der Patienten, bei denen Blutungen (Grad 1–4) bzw. klinisch bedeutsame Blutungen (Grad 2–4) auftraten, ging während der sechsmonatigen Behandlungsphase in der mit Eltrombopag behandelten Gruppe um ca. 50% zurück.

Die gleichzeitigen ITP-Therapien konnten unter Eltrombopag, verglichen mit Placebo, bei 59% vs. 32% der Patienten ($p < 0,016$) reduziert oder abgesetzt werden.

Eine Notfallbehandlung wurde unter Eltrombopag signifikant seltener benötigt als unter Placebo (19% vs. 40%; $p = 0,001$).

In Studie TRA100773B wurden 114 Patienten mit vorbehandelter ITP und einer Thrombozytenzahl $< 30'000/\mu\text{l}$ im Verhältnis 2:1 randomisiert; 76 Patienten erhielten Eltrombopag, 38 Placebo. Als Ansprechen wurde ein Anstieg der Thrombozyten auf $\geq 50'000/\mu\text{l}$ am Tag 43 gewertet.

Unter Eltrombopag sprachen 59% der Patienten auf die Behandlung an, verglichen mit 16% unter Placebo (OR 9,6 [95%-KI: 3,31, 27,86] $p < 0,001$). Zu Beginn der Studie gaben 61% der Patienten in der Eltrombopag-Gruppe und 66% der Patienten in der Placebo-Gruppe Blutungsereignisse an (Grad 1–4). Bis Tag 43 traten bei 39% der Patienten in der Eltrombopag-Gruppe Blutungen auf, verglichen mit 60% in der Placebo-Gruppe (95%-KI: 0.26; 0.83, $p = 0.021$).

Unverblindete nicht-kontrollierte Studien

In Studie TRA108057 (REPEAT) wurden 65 Patienten mit ITP intermittierend in Zyklen von bis zu 6 Wochen Dauer mit Eltrombopag behandelt, unterbrochen von 4-wöchigen Behandlungspausen. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten, die eine Thrombozytenzahl von $\geq 50'000/\mu\text{l}$ und mindestens dem Zweifachen des Ausgangswerts in Zyklus 2 oder 3 erreichten, ein Ansprechen in Zyklus 1 vorausgesetzt.

Von den insgesamt 65 Patienten sprachen 52 in Zyklus 1 und von diesen 45 auch im zweiten oder dritten Therapiezyklus auf Eltrombopag an.

In jedem einzelnen Zyklus nahmen sowohl die Gesamtheit der Blutungen (WHO Grad 1–4) als auch die klinisch relevanten Blutungen (WHO Grad 2–4) während der Behandlungsphasen ab.

In Studie TRA105325 (EXTEND) wurde Eltrombopag an 302 Patienten verabreicht, die bereits zuvor an einer Eltrombopag-Studie teilgenommen hatten. Die Behandlungsdauer betrug 2 Tage bis 8.76 Jahre (Median: 2.37 Jahre). Die mittlere Tagesdosis betrug 50.2 mg (SD 21.56). Die mediane Thrombozytenzahl bei Studienbeginn vor Verabreichung von Eltrombopag betrug $19'000/\mu\text{l}$. Die Eltrombopag-Dosis konnte individuell eingestellt werden.

Die medianen Thrombozytenzahlen nach ein, zwei, drei, vier, fünf, sechs und sieben Studienjahren betrugen $85'000/\mu\text{l}$, $85'000/\mu\text{l}$, $105'000/\mu\text{l}$, $64'000/\mu\text{l}$, $75'000/\mu\text{l}$, $119'000/\mu\text{l}$ bzw. $76'000/\mu\text{l}$.

Pädiatrische ITP-Patientenpopulation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eltrombopag bei pädiatrischen Patienten ab dem Alter von 1 Jahr mit vorbehandelter ITP wurde in zwei doppelblinden Studien untersucht.

TRA115450 (PETIT2): Die Studie umfasste eine 13-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Phase (Teil 1) gefolgt von einer 24-wöchigen Open-Label-Phase (Teil 2). Die Patienten waren gegenüber zwei bis drei vorangegangenen ITP-Therapien (IVIG, Kortikosteroide, anti-D-Immunglobulin, Rituximab) refraktär bzw. hatten danach ein Rezidiv erlitten oder konnten andere ITP-Behandlungen aus medizinischen Gründen nicht fortsetzen und wiesen eine Thrombozytenzahl von $< 30'000/\mu\text{l}$ auf. 92 Patienten wurden in drei Alterskohorten zu Eltrombopag ($n = 63$) oder Placebo ($n = 29$) randomisiert (2:1). Die Eltrombopag-Dosis wurde auf Grundlage der individuellen Thrombozytenzahlen, Alter, Körpergewicht und ethnischer Zugehörigkeit (nicht-asiatische vs. asiatische Abstammung) angepasst und titriert. Primärer Endpunkt war dauerhaftes Ansprechen, definiert als Anteil der Patienten unter Eltrombopag, im Vergleich zu Placebo, die zwischen Woche 5 und 12 der doppelblinden randomisierten Phase während mindestens 6 der 8 Wochen Thrombozytenzahlen von $\geq 50'000/\mu\text{l}$ erreichten (ohne Einsatz einer Notfallmedikation). Insgesamt erreichte unter Eltrombopag ein signifikant höherer Anteil der Patienten (39,7 %) den primären Endpunkt als unter Placebo (3,4 %) (OR 18,0 [95%-KI: 2,3; 140,9] $p < 0,001$). Das Ergebnis war über alle drei Alterskohorten hinweg ähnlich (Tabelle 4).

Tabelle 4: PETIT2: Anhaltende Thrombozytenzahl-Ansprechraten bei pädiatrischen Patienten mit einer seit mindestens 12 Monaten bestehenden ITP nach Alterskohorte

	Eltrombopag n/N (%) [95%-KI]	Placebo n/N (%) [95%-KI]
Kohorte 1 (12 bis 17 Jahre)	9/23 (39,1 %) [20 %, 61 %]	1/10 (10,0 %) [0 %, 45 %]
Kohorte 2 (6 bis 11 Jahre)	11/26 (42,3 %) [23%, 63 %]	0/13 (0 %) [na]
Kohorte 3 (1 bis 5 Jahre)	5/14 (35,7 %) [13 %, 65 %]	0/6 (0 %) [na]

Eine Notfallbehandlung war während der randomisierten Phase bei Patienten unter Eltrombopag signifikant seltener erforderlich als bei Patienten unter Placebo (12/63 vs. 7/29, $p = 0,032$).

Eltrombopag hatte nach 12 Wochen keinen signifikanten Effekt auf WHO Grad 2-4 Blutungen (4,8% Eltrombopag vs. 6,9%), reduzierte aber WHO Grad 1-4 Blutungen auf 36,5% versus 55,2% unter Placebo. WHO Grad 4 Blutungen kamen in PETIT2 nicht vor.

TRA108062 (PETIT): Es wurden $n=67$ pädiatrische Patienten mit einer seit 6 Monaten bestehenden ITP eingeschlossen. Dieses Kriterium entspricht nicht einer chronischen ITP mit mindestens 12 Monaten Dauer. PETIT war als Phase II-Dosisfindungsstudie geplant. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die zwischen Woche 1 und Woche 6 der randomisierten Phase mindestens

einmal Thrombozytenzahlen $\geq 50'000/\mu\text{l}$ erreichten. Die Patienten waren gegen mindestens eine vorausgegangene ITP-Therapie refraktär bzw. hatten danach ein Rezidiv erlitten und wiesen eine Thrombozytenzahl $< 30'000/\mu\text{l}$ auf. Ca. 85% der Patienten hatten mindestens 2 Vorbehandlungen (IVIG, Kortikosteroide usw.). Während der randomisierten Studienphase wurden die Patienten in drei Alterskohorten zu Eltrombopag ($n = 45$) oder Placebo ($n = 22$) randomisiert (2:1). Die Eltrombopag-Dosis konnte auf Grundlage der individuellen Thrombozytenzahlen angepasst werden.

Insgesamt erreichte unter Eltrombopag ein signifikant höherer Anteil der Patienten (62,2 %) den primären Endpunkt als unter Placebo (31,8 %) (OR 4,3 [95%-KI: 1,4; 13,3] $p < 0,011$). In Tabelle 5 sind die Ergebnisse für alle drei Alterskohorten zusammengefasst. In der Altersgruppe 1-5 Jahre konnte keine wirksame Dosis ermittelt werden, weil die Spontanremission in der Placebo-Gruppe infolge des 6 Monate-Einschlusskriteriums sehr hoch war.

Tabelle 5: PETIT: Thrombozytenzahl-Ansprechraten bei pädiatrischen Patienten mit einer seit mindestens 12 Monaten bestehenden ITP

	Eltrombopag n/N (%) [95%-KI]	Placebo n/N (%) [95%-KI]
Kohorte 1 (12 bis 17 Jahre)	10/16 (62,5 %) [35 %, 85 %]	0/8 (0 %) [na]
Kohorte 2 (6 bis 11 Jahre)	12/19 (63,2 %) [44 %, 90 %]	3/9 (33,3 %) [7 %, 70%]
Kohorte 3 (1 bis 5 Jahre)	6/10 (60,0 %) [26 %, 88 %]	4/5 (80,0 %) [28 %, 99 %]

Eine Notfallmedikation war während der randomisierten Phase bei Patienten unter Eltrombopag signifikant seltener erforderlich als unter Placebo (6/45 vs. 11/22, $p = 0,002$).

Während der doppelblinden Phase von PETIT traten unter Eltrombopag bei 73,3% der Patienten WHO-Grad 1-4 Blutungen sowie bei 26,7% Grad 2-4 Blutungen auf. Unter Placebo waren die entsprechenden Inzidenzen 90,9% bzw. 59,1%.

Im Global Health Score-Fragebogen zeigte sich in PETIT unter Eltrombopag über 6 Wochen insgesamt im Vergleich zu Placebo kein signifikanter Nutzen und kein positiver Trend.

Thrombozytopenie bei chronischer Hepatitis C

Wirksamkeit und Sicherheit von Eltrombopag in der Behandlung der Thrombozytopenie bei Patienten mit einer HCV-Infektion wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. In ENABLE 1 wurde Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin als antivirale Therapie angewendet, in ENABLE 2 Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin. In beide Studien wurden Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $< 75'000/\mu\text{l}$ aufgenommen. Die Patienten wurden stratifiziert nach

Thrombozytenzahl (< 50'000/ μ l vs. $\geq$ 50'000/ μ l bis < 75'000/ μ l), HCV-RNA-Wert beim Screening (< 800'000 I.E./ml vs. $\geq$ 800'000 I.E./ml) und HCV-Genotyp (Genotyp 2/3 vs. Genotyp 1/4/6).

Während der Induktionsphase (vor der antiviralen Therapie) erhielten die Patienten im offenen Design Eltrombopag zur Erhöhung der Thrombozytenzahl auf $\geq$ 90'000/ μ l (ENABLE 1) bzw. auf $\geq$ 100'000/ μ l (ENABLE 2). Eltrombopag wurde zunächst zwei Wochen lang in einer Anfangsdosis von 25 mg einmal täglich verabreicht, danach wurde die Dosis in 25 mg-Schritten im Abstand von zwei bis drei Wochen erhöht, um die für die 2. Studienphase benötigte Thrombozytenzahl zu erreichen. Die maximal erlaubte Dauer der Induktionsphase betrug 9 Wochen. Mit Erreichen der angestrebten Thrombozytenzahl wurden die Patienten in die kontrollierte antivirale Therapiephase überführt und im Verhältnis 2:1 zu Eltrombopag oder Placebo randomisiert. Eltrombopag wurde für bis zu 48 Wochen in Kombination mit der antiviralen Therapie verabreicht.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt beider Studien war ein anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virological response, SVR = HCV-RNA nicht detektierbar nach 24 Wochen antiviraler Therapie). Ca. 70 % der Patienten wiesen einen Genotyp 1/4/6 und 30 % einen Genotyp 2/3 auf. Ca. 30% der Patienten hatten schon früher Anti-HCV-Therapien erhalten, hauptsächlich pegyliertes Interferon plus Ribavirin. Die mediane Thrombozytenzahl zu Studienbeginn (ca. 60'000/ μ l) war in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Die mediane Zeitdauer bis zum Erreichen der angestrebten Thrombozytenzahl von $\geq$ 90'000/ μ l (ENABLE 1) bzw. von $\geq$ 100'000/ μ l (ENABLE 2) betrug zwei Wochen.

In beiden HCV-Studien erreichte unter Eltrombopag ein signifikant höherer Anteil der Patienten eine SVR als unter Placebo (siehe Tabelle 6). Bei Patienten mit vorangegangener Interferon-Behandlung zeigten unter Eltrombopag 12% der Patienten eine SVR im Vergleich zu 5% unter Placebo. Bei der Subgruppe der Patienten $\geq$ 65 Jahren war kein Vorteil von Eltrombopag gegenüber Placebo ersichtlich.

Tabelle 6: ENABLE 1 and ENABLE 2 Virologisches Ansprechen

	ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Phase vor antiviraler Behandlung	N = 715		N = 805	
% der Patienten, die die Thrombozytenzielwerte erreichten und bei denen die antivirale Therapie initiiert wurde ^c	95 %		94 %	
	Eltrombopag	Placebo	Placebo	Eltrombopag

Phase mit antiviraler Behandlung	N = 450 %	N = 232 %	N = 506 %	N = 253 %
Gesamt-SVR	23	14	19	13
HCV Genotype 2,3	35	24	34	25
HCV Genotype 1,4,6	18	10	13	7

^a Eltrombopag in Kombination mit Peginterferon alfa-2a (180 µg einmal wöchentlich während 48 Wochen bei Genotyp 1 oder 4 bzw. während 24 Wochen bei Genotyp 2 oder 3) plus Ribavirin (800-1200 mg täglich p.o., auf 2 Teildosen verteilt)

^b Eltrombopag in Kombination mit Peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg einmal wöchentlich während 48 Wochen bei Genotyp 1 oder 4 bzw. während 24 Wochen bei Genotyp 2 oder 3) plus Ribavirin (800-1400 mg p.o.)

^c Zielwert war eine Thrombozytenzahl von $\geq 90'000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) bzw. von $\geq 100'000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2). Eine Dosisreduktion der antiviralen Therapie war unter Eltrombopag signifikant seltener erforderlich als unter Placebo (55% vs. 73%). Die Inzidenz vorzeitiger Abbrüche der antiviralen Therapie war unter Eltrombopag signifikant niedriger als unter Placebo (45 % vs. 60 %, $p \leq 0.0001$). Unter Eltrombopag erreichten 76% der Patienten eine Mindestthrombozytenzahl von $\geq 50'000/\mu\text{l}$, gegenüber 19 % unter Placebo. Der Anteil an Patienten, bei welchen es im Therapieverlauf zu einem Abfall der Mindestthrombozytenzahl auf $< 25'000/\mu\text{l}$ kam, betrug unter Eltrombopag 3 % gegenüber 20% unter Placebo. In der Eltrombopag-Gruppe betrug die SVR-Rate bei Patienten mit hoher Viruslast ($> 800'000$) 18 %, im Vergleich zu 8 % in der Placebogruppe.

Eltrombopag wurde nicht in Kombination mit HCV Protease-Inhibitoren (z.B. Boceprevir, Telaprevir) getestet.

Pharmakokinetik

Absorption

Die maximale Konzentration von Eltrombopag wird 2 bis 6 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Eltrombopag wurde beim Menschen nicht ermittelt.

Food-Effekt

Die Verabreichung einer Einzeldosis von 50 mg Eltrombopag Filmtablette zusammen mit einem Standardfrühstück (hoher Kalorien- und Fettgehalt), zu dem auch Milchprodukte gehörten, führte zu einer Abnahme der Plasma-AUC_{0-inf} von Eltrombopag um 59% und der C_{max} um 65%.

Bei Verabreichung einer Einzeldosis von 25 mg Eltrombopag-Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension zusammen mit einer kalziumreichen Mahlzeit mit mittlerem Fett- und Kaloriengehalt reduzierte sich die Eltrombopag-Plasma-AUC_(0-inf) um 75% (90%-KI: 71%, 88%), die C_{max} um 79% (90%-KI: 76%, 82%). Bei Verabreichung einer Einzeldosis von 25 mg Eltrombopag-Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension 2 Stunden vor einer kalziumreichen Mahlzeit war der Effekt

schwächer, mit einer Reduktion der Eltrombopag-Plasma-AUC_(0-inf) um 20% (90%-KI: 9%, 29%) und der C_{max} um 14% (90%-KI: 2%, 25%).

Nahrungsmittel mit geringem Kalziumgehalt (<50 mg Kalzium), wie Obst, magerer Schinken, Rindfleisch, nicht angereicherte Fruchtsäfte, Sojamilch und Getreide (ohne Zusatz von Kalzium, Magnesium und Eisen), hatten unabhängig vom Kalorien- und Fettgehalt keinen wesentlichen Einfluss auf die Eltrombopag-Exposition.

Distribution

Eltrombopag wird zu > 99,9% an humane Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

Eltrombopag wird in erster Linie durch Spaltung, Oxidation und Konjugation mit Glucuronsäure (UGT1A1 und UGT1A3), Glutathion oder Cystein metabolisiert. In einer Humanstudie mit radioaktiv markiertem Eltrombopag trug dies mit einem Anteil von etwa 64% zur Plasma-AUC_{0-inf} für Radiokohlenstoff bei. Daneben wurden unbedeutendere Metaboliten nachgewiesen, die jeweils einen Anteil von < 10% an der Radioaktivität im Plasma ausmachten und durch Glucuronidierung und Oxidation entstanden waren. Rund 20% der Dosis wurden mittels Oxidation metabolisiert. Im Rahmen von in vitro-Studien wurden CYP1A2 und CYP2C8 als die für die oxidative Metabolisierung verantwortlichen Isoenzyme identifiziert.

Elimination

Eltrombopag wird weitgehend metabolisiert. Die Ausscheidung von Eltrombopag erfolgt zu 59% über die Fäzes (20% der Dosis als unverändertes Eltrombopag). 31% der Dosis ist in Form von Metaboliten im Urin zu finden. Die unveränderte Ausgangssubstanz ist im Urin nicht nachweisbar. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Eltrombopag beträgt 21–32 Stunden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Geschlecht:

Basierend auf zwei populationspharmakokinetischen Analysen zu Eltrombopag bei ITP- und HCV-Patienten wiesen weibliche Patienten eine um rund 24-41% höhere Plasma-AUC_(0-T) auf als männliche Patienten.

Ethnische Zugehörigkeit:

Basierend auf zwei populationspharmakokinetischen Analysen zu Eltrombopag bei ITP- und HCV-Patienten wiesen Patienten asiatischer Herkunft (d.h. Japaner, Chinesen, Taiwanesen und Koreaner) im Vergleich zu nicht-asiatischen Patienten mit überwiegend kaukasischer Abstammung eine um rund 50-55% höhere Plasma-AUC_{0-∞} auf.

Pädiatrische ITP-Population

Die Pharmakokinetik von Eltrombopag bei einmal täglicher Verabreichung wurde in zwei Studien (TRA108062/PETIT und TRA115450/PETIT-2) an 168 pädiatrischen ITP-Patienten im Alter von 1-17 Jahren untersucht. Die scheinbare Plasma-Clearance von Eltrombopag nach oraler Verabreichung (CL/F) stieg mit zunehmendem Körpergewicht an. Der Einfluss der ethnischen Abstammung und des Geschlechts auf die geschätzte Plasma-CL/F von Eltrombopag waren bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten konsistent. Pädiatrische ITP-Patienten asiatischer Abstammung wiesen eine um ca. 43% höhere Eltrombopag-Plasma-AUC_(0-τ) auf als Patienten nicht asiatischer Abstammung. Weibliche pädiatrische ITP-Patienten zeigten gegenüber männlichen Patienten eine um ca. 25% höhere Eltrombopag-Plasma-AUC_(0-τ).

Die geschätzten pharmakokinetischen Parameter von Eltrombopag bei pädiatrischen ITP-Patienten sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Mittelwert (95%-KI) der pharmakokinetischen Parameter von Eltrombopag (50 mg einmal täglich) im Plasma im Steady-State bei pädiatrischen ITP-Patienten

Alter	C _{max}	AUC _(0-τ) (μg.hr/ml)
Erwachsene (n = 108) ^a	7.03 (6,44; 7,68)	101 (91,4; 113)
12 bis 17 Jahre (n = 62) ^b	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6 bis 11 Jahre (n = 68) ^b	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1 bis 5 Jahre (n = 38) ^b	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)

^a Daten von Erwachsenen Patienten mit ITP aus den Studien TRA100773A, TRA100773B, and TRA108109

^b Daten in der pädiatrischen Population dargestellt als geometrischer Mittelwert (95%-KI). AUC_(0-τ) und C_{max} basieren auf populationspharmakokinetischen Post-hoc-Schätzungen

Die in den pädiatrischen Studien in den einzelnen Altersgruppen verabreichten medianen Tagesdosen waren wie folgt:

1 bis 5 Jahre (n = 40): 37.0 mg (Range 8,8 mg – 68,0 mg)

6 bis 11 Jahre (n = 70): 57,6 mg (Range 4,7 mg – 68,0 mg)

12 bis 17 Jahre (n = 61): 64,0 mg (Range 18,6 mg – 74,41 mg)

Ca. 50% der Patienten im Alter von 6-17 Jahren wurden in Studie TRA115450/PETIT2 auf die Maximaldosis von 75 mg auftitriert.

Ältere Patienten

Altersspezifische Unterschiede der Pharmakokinetik von Eltrombopag wurden mithilfe einer populationskinetischen Analyse der Daten von 28 gesunden Probanden und 635 HCV-Patienten im Alter von 19 bis 74 Jahren untersucht. Basierend auf Modellschätzungen wiesen ältere Patienten (> 60 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten eine um ca. 36% höhere Plasma-AUC_{0-inf} auf (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Einschränkung der Nierenfunktion:

Eltrombopag wird nicht über die Niere ausgeschieden. Bei schwerer Niereninsuffizienz ist die AUC_{0-inf} um 60% erniedrigt. Dies ist möglicherweise Folge der Dysproteinämie.

Einschränkung der Leberfunktion:

Die Gabe einer Einzeldosis von 50 mg führte bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung zu einer Zunahme der Eltrombopag-AUC_{0-inf} um 41%, bei Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 93% und bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung um 80%, verglichen mit gesunden Probanden.

Der Einfluss einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Eltrombopag nach wiederholter Verabreichung wurde im Rahmen einer populationspharmakokinetischen Analyse untersucht, die 28 gesunde Erwachsene und 714 Patienten mit Leberfunktionsstörung einschloss (673 Patienten mit HCV und 41 Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung anderer Ätiologie). Von den 714 Patienten litten 642 an leichter Leberfunktionsstörung, 67 an mässiger Leberfunktionsstörung und 2 an schwerer Leberfunktionsstörung. Im Vergleich zu den gesunden Probanden wiesen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5 und 6) und Patienten mit mässiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7-9) eine um 111% (95%-KI: 45% bis 283%) bzw. 183% (95%-KI: 90% bis 450%) höhere AUC_{0-T} auf. Unter den Patienten mit Leberfunktionsstörungen war die Exposition bei HCV-Patienten markanter erhöht (siehe «Dosierung/Anwendung» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Präklinische Daten

Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe

Bei Nagern wurden behandlungsbedingt, dosis- und zeitabhängige Katarakte nachgewiesen. Diese traten bei Mäusen nach sechswöchiger und bei Ratten nach 28-wöchiger Verabreichung von Dosen auf, die dem 3-Fachen der systemischen Exposition (AUC) bei erwachsenen HCV-Patienten (100 mg/Tag) bzw. dem ≥6-Fachen der systemischen Exposition (AUC) bei erwachsenen ITP-Patienten (75 mg/Tag), entsprachen. Längere Behandlungsdauer (13 bzw. 39 Wochen) resultierte in noch niedrigeren Sicherheitsabständen für ITP- oder HCV-Patienten.

Bei Ratten und Mäusen wurde im Rahmen von Studien mit einer Dauer von bis zu 14 Tagen bei Expositionen, die allgemein mit Morbidität und Mortalität einhergingen, eine toxische Wirkung auf die Nierentubuli beobachtet. Bei Mäusen zeigte sich diese Nierentoxizität auch in einer zweijährigen

Studie zur Kanzerogenität nach oraler Gabe mit Dosen von 25, 75 und 150 mg/kg/Tag. Bei niedrigeren Dosen waren diese Effekte weniger stark ausgeprägt und von einer Reihe regenerativer Veränderungen gekennzeichnet. Bei der geringsten effektiven Dosis entsprach die Exposition dem 0.6-Fachen der systemischen Exposition (AUC) bei HCV-Patienten (100 mg/Tag) bzw. dem 1.2- oder 0.8-Fachen der systemischen Exposition (AUC) bei erwachsenen oder pädiatrischen ITP-Patienten (75mg/Tag). Bei längerer Gabe von Eltrombopag, die in einer systemischen Exposition (AUC) resultierte, die mit jener bei HCV-Patienten (100 mg/Tag) vergleichbar ist, bzw. die dem 4- bis 2-Fachen bei erwachsenen oder bei pädiatrischen ITP-Patienten (75 mg/Tag) entspricht, zeigte sich weder bei Ratten nach 28 bzw. noch bei Hunden nach 52 Wochen Nierentoxizität. Bedingt durch kleine Sicherheitsabstände können sekundärpharmakologische Wirkungen z.B. am Herzkreislaufsystem bei erhöhter systemischer Exposition nicht ausgeschlossen werden.

Kanzerogenität und Mutagenität

Eltrombopag erwies sich bei Mäusen in Dosen von bis zu 75 mg/kg/Tag oder bei Ratten in Dosen von bis zu 40 mg/kg/Tag als nicht karzinogen. Dies entspricht dem 2-Fachen der systemischen Exposition, AUC, in HCV-Patienten (100 mg / Tag) und dem 4- oder 2-Fachen der systemischen Exposition (AUC) in erwachsenen oder pädiatrischen ITP-Patienten bei 75mg/Tag. In einem bakteriellen Mutationsassay bzw. in zwei in vivo-Assays mit Ratten verhielt sich Eltrombopag weder mutagen noch klastogen beim 7-Fachen der systemischen Exposition (C_{max}) in HCV-Patienten (100 mg / Tag) bzw. 12- bis 8-Fachen der systemischen Exposition (C_{max}) in erwachsenen oder pädiatrischen ITP-Patienten (75mg/Tag). Im in vitro-Mauslymphomassay zeigte Eltrombopag ein geringfügig positives Ergebnis (< 3-fache Zunahme der Mutationshäufigkeit). Die Gesamtheit der in vitro und in vivo gewonnenen Ergebnisse deutet darauf hin, dass Eltrombopag kein genotoxisches Risiko für den Menschen birgt. Neuere in vitro-Untersuchungen weisen auf eine glockenförmige Dosis-Wirkungsbeziehung hin. Lediglich eine Verdopplung der Konzentration von 6,8 auf 13,6 μ M Eltrombopag resultierte statt in der Expansion hämatopoietischer Stammzellen in einer gehemmten Zellproliferation (Zytotoxizität).

Reproduktionstoxizität

Eltrombopag erwies sich bei Ratten oder Kaninchen als nicht teratogen. Eltrombopag hatte bei Ratten in Dosen bis 20 mg/kg/Tag (entsprechend der systemischen Exposition (AUC) in HCV-Patienten bei 100mg/Tag bzw. dem 2-Fachen der systemischen Exposition (AUC) in erwachsenen oder jugendlichen (12-17 Jahre) ITP-Patienten bei 75 mg/Tag) keinen Einfluss auf die weibliche Fertilität, die frühe Embryonalentwicklung oder die embryofetale Entwicklung. Bei männlichen Ratten waren bis zu 40 mg/kg/Tag ohne Einfluss auf die Fertilität (entsprechend der 2-Fachen systemischen Exposition in HCV-Patienten bei 100mg / Tag). Auch bei Kaninchen zeigte sich in Dosen bis 150 mg/kg/Tag (entsprechend dem 0.3-Fachen der systemischen Exposition (AUC) bei HCV-Patienten oder entsprechend der 0,4 bis 0,6-Fachen systemischen Exposition (AUC) in erwachsenen oder

pädiatrischen ITP-Patienten bei 75 mg/Tag), kein Effekt auf die embryofetale Entwicklung. Die Behandlung von Ratten mit Eltrombopag in maternal toxisch wirkenden Dosen von 60 mg/kg/Tag (3-Faches der systemischen Exposition (AUC) in HCV-Patienten bei 100 mg/Tag und bis 7-Faches der systemischen Exposition (AUC) in erwachsenen oder jugendlichen (12 bis 17 Jahre) ITP-Patienten bei 75 mg/Tag) führte jedoch zu embryonaler Letalität (erhöhte Prä- und Postimplantationsverluste) sowie zu einer geringeren Zahl zervikaler Rippen und zu einer Verringerung des fetalen Körpergewichts. In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung von Ratten (bei der die Exposition der Neugeborenen gegenüber Eltrombopag wahrscheinlich über die Muttermilch erfolgte) wurden mit nicht maternal-toxischen Dosen (10 und 30 mg/kg/Tag) keine unerwünschten Auswirkungen auf Trächtigkeit, Geburt und Laktation bei weiblichen Ratten der F0-Generation festgestellt, und es wurden auch keine Auswirkungen auf das Wachstum, die Entwicklung sowie auf die verhaltensneurologischen oder reproduktiven Funktionen der Nachkommen beobachtet.

Toxizitätsprüfungen mit juvenilen Tieren

Um die Verabreichung von Eltrombopag an pädiatrische Patienten zu unterstützen, wurden Studien zur juvenilen Toxizität durchgeführt. Die beobachtete höhere Empfindlichkeit sehr junger Tiere war wahrscheinlich der höheren systemischen Exposition verglichen mit älteren Jungtieren geschuldet. Nach Verabreichung nicht toxischer Dosen an noch nicht entwöhnte juvenile Ratten von Tag 4 bis Tag 32 (am Ende des Verabreichungszeitraums ungefähr gleichzusetzen mit einem 2-jährigen Kind), wurden okuläre Trübungen beobachtet (pathohistologische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt). Die verabreichten Dosen entsprachen dem 9-Fachen der maximalen systemischen Exposition bei pädiatrischen ITP-Patienten (75 mg/Tag). Bei Dosen, die dem 5-Fachen der systemischen Exposition (AUC) bei pädiatrischen ITP-Patienten entsprachen, wurden bei juvenilen Ratten jedoch keine Katarakte beobachtet. Bei adulten Hunden liessen sich nach 52 Behandlungswochen mit Dosen, die der systemischen Exposition (AUC) bei HCV-Patienten (100mg/Tag) oder der 2-Fachen systemischen Exposition (AUC) bei erwachsenen oder pädiatrischen ITP-Patienten (75 mg/Tag) entsprachen, keine Katarakte beobachten.

Sonstige Hinweise

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Eltrombopag weist eine starke Färbung auf und hat deshalb das Potenzial, mit bestimmten Labortests zu interagieren. Über eine Verfärbung des Serums und Interaktionen mit den Labortests für Gesamtbilirubin und Kreatinin wurde berichtet. Wenn Ergebnisse der Laboruntersuchung und klinische Befunde nicht übereinstimmen, kann bei klinisch vorhandenem Ikterus die Beurteilung der Aminotransferasen dazu beitragen, die Aussagekraft niedriger Gesamtbilirubinwerte zu beurteilen. Bei einem unerwartet hohen Serumkreatininspiegel sollte der Harnstoff im Blut bestimmt werden. Ggf. sollte das Ergebnis mithilfe einer zweiten Untersuchung mit einer anderen Testmethode überprüft werden.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30°C lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Hinweise für die Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sollte nicht über Abwasser sondern nach Rücksprache mit dem Arzt oder Apotheker entsorgt werden.

Zulassungsnummer

70153 (Swissmedic).

Packungen

Filmtabletten zu 12.5 mg: 14 (A)

Filmtabletten zu 25 mg: 14, 28 (A)

Filmtabletten zu 50 mg: 14, 28 (A)

Filmtabletten zu 75 mg: 28 (A)

ZulassungsinhaberIn

Devatis AG, 6330 Cham.

Stand der Information

Oktober 2023