SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Relatrom 25 mg, filmomhulde tabletten
Relatrom 50 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Relatrom 25 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat eltrombopag-olamine gelijk aan 25 mg eltrombopag.

Relatrom 50 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat eltrombopag-olamine gelijk aan 50 mg eltrombopag.

Hulpstof met bekend effect

Relatrom 25 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 58 mg isomalt.

Relatrom 50 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 117 mg isomalt.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Relatrom 25 mg, filmomhulde tabletten
Donker roze, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met de inscriptie “II” aan één zijde en met een diameter van ongeveer 8 mm.

Relatrom 50 mg, filmomhulde tabletten
Roze, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met de inscriptie “III” aan één zijde en met een diameter van ongeveer 10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Relatrom is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met primaire immuuntrombocytopenie (ITP) die refractair zijn voor andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroïden, immunoglobulinen) (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Relatrom is geïndiceerd voor de behandeling van pediatrische patiënten van 1 jaar en ouder met primaire immuuntrombocytopenie (ITP) die reeds 6 maanden of langer aanhoudt sinds diagnose en die refractair zijn voor andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroïden, immunoglobulinen) (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Relatrom is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) ter behandeling van trombocytopenie, waarbij de mate van trombocytopenie de belangrijkste factor is die het starten van een optimale behandeling op basis van interferon verhindert, of de mogelijkheid om deze voort te zetten beperkt (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met eltrombopag moet worden gestart door en onder toezicht blijven van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hematologische aandoeningen of de behandeling van chronische hepatitis C en de daaruit voortkomende complicaties.

Dosering

De eltrombopagdoseringsvoorschriften moeten worden geïndividualiseerd op basis van het aantal bloedplaatjes van de patiënt. Het doel van de behandeling met eltrombopag hoort niet te zijn het normaliseren van het aantal bloedplaatjes.

Eltrombopag is beschikbaar als poeder voor orale suspensie onder andere merknamen. Het poeder voor orale suspensie kan leiden tot hogere blootstelling aan eltrombopag dan de tabletformulering (zie rubriek 5.2). Wanneer gewisseld wordt tussen de tabletformulering en het poeder voor orale suspensie, dan moet het aantal bloedplaatjes wekelijks gecontroleerd worden gedurende 2 weken.

(Primaire) immuuntrombocytopenie

De laagst mogelijke dosering van eltrombopag moet worden gebruikt waarmee een bloedplaatjesaantal van ≥50.000/µl kan worden bereikt en behouden. Eventuele doseringsaanpassingen vinden plaats op geleide van de respons ten aanzien van het aantal bloedplaatjes. Eltrombopag mag niet gebruikt worden om het bloedplaatjesaantal te normaliseren. Bij klinisch onderzoek steeg het bloedplaatjesaantal doorgaans binnen 1 à 2 weken na aanvang van de behandeling met eltrombopag, en dit aantal nam binnen 1 à 2 weken na staken van de behandeling weer af.

Volwassenen en pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar

De aanbevolen begindosering van eltrombopag is eenmaal daags 50 mg. Bij patiënten van Oost-/Zuidoost-Aziatische afkomst moet begonnen worden met een verlaagde dosering van eenmaal daags 25 mg eltrombopag (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 5 jaar

De aanbevolen startdosering van eltrombopag is eenmaal daags 25 mg.

Controle en doseringsaanpassing

Na het starten met eltrombopag moet de dosering zodanig aangepast worden dat een bloedplaatjesaantal van ≥50.000/µl wordt bereikt en behouden, wat noodzakelijk is om het bloedingsrisico te verminderen. De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 75 mg per dag.

De klinische hematologie- en levertesten moeten regelmatig worden gecontroleerd gedurende de behandeling met eltrombopag en het doseringsschema van eltrombopag moet worden aangepast op geleide van het aantal bloedplaatjes, zoals aangegeven in tabel 1. Tijdens de behandeling met eltrombopag moet wekelijks een volledig bloedbeeld (full blood count (FBC)), met inbegrip van de bloedplaatjes en een perifeer bloeduitstrijkje, worden bepaald, totdat een stabiel aantal bloedplaatjes (≥50.000/µl gedurende ten minste 4 weken) is bereikt. Daarna moet maandelijks een volledig bloedbeeld, met inbegrip van de bloedplaatjes en een perifeer bloeduitstrijkje, worden bepaald.

Tabel 1 Doseringsaanpassingen van eltrombopag bij ITP-patiënten

Aantal bloedplaatjes	**Doseringsaanpassing of respons**

<50.000/µl na ten minste 2 weken behandeling	Verhoog de dagelijkse dosis met 25 mg tot een maximum van 75 mg/dag*.
≥50.000/µl tot ≤150.000/µl	Gebruik de laagst mogelijke dosering van eltrombopag en/of bijkomende ITP-behandeling om het aantal bloedplaatjes op een zodanig peil te houden, dat bloedingen worden voorkomen of verminderd.
>150.000/µl tot ≤250.000/µl	Verlaag de dagelijkse dosis met 25 mg. Wacht 2 weken alvorens het resultaat hiervan en van eventuele volgende doseringsaanpassingen vast te stellen♦.
>250.000/µl	Stop met eltrombopag en verhoog de frequentie van de controle op het aantal bloedplaatjes naar tweemaal per week. Hervat, zodra het aantal bloedplaatjes ≤100.000/µl is, de behandeling met een met 25 mg verminderde dagelijkse dosis.

* Verhoog de dosis bij patiënten die eenmaal 25 mg eltrombopag om de dag gebruiken naar 25 mg eenmaal daags.

♦ Bij patiënten die eenmaal daags 25 mg eltrombopag gebruiken, dient een dosering van eenmaal daags 12,5 mg of eenmaal 25 mg om de dag te worden overwogen.

Eltrombopag kan worden toegediend als comedicatie bij andere ITP-geneesmiddelen. Het doseringsschema van de bijkomende ITP-medicatie moet worden aangepast, zoals medisch verantwoord is, om excessieve verhogingen van het bloedplaatjesaantal te voorkomen gedurende de behandeling met eltrombopag.

Het is nodig om ten minste 2 weken te wachten alvorens het resultaat van iedere doseringsaanpassing op het aantal bloedplaatjes van de patiënt te bekijken en een nieuwe doseringsaanpassing te overwegen.

De gangbare eltrombopagdoseringsaanpassing, zowel omhoog als omlaag, is 25 mg eenmaal daags.

Stoppen met behandeling
De behandeling met eltrombopag moet worden gestaakt wanneer het aantal bloedplaatjes, na 4 weken behandeling met 75 mg eenmaal daags eltrombopag, niet stijgt naar een waarde die voldoende is om klinisch-significante bloedingen te voorkomen.

Patiënten moeten regelmatig klinisch worden beoordeeld en voortzetten van de behandeling moet op individuele basis worden besloten door de behandelend arts. Bij patiënten die geen splenectomie hebben ondergaan moet dit evaluatie ten opzichte van splenectomie omvatten. Bij het staken van de behandeling kan trombocytopenie terugkeren (zie rubriek 4.4).

Trombocytopenie in verband met een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV)
Bij gebruik van eltrombopag in combinatie met antivirale middelen dient de volledige samenvatting van de productkenmerken van de betreffende comedicatie te worden geraadpleegd voor uitgebreide informatie over belangrijke veiligheidsgegevens en contra-indicaties.

Bij klinisch onderzoek begon het bloedplaatjesaantal doorgaans binnen 1 week na aanvang van de behandeling met eltrombopag te stijgen. Het doel van een behandeling met eltrombopag is om het minimale bloedplaatjesaantal te bereiken dat nodig is voor het starten van antivirale therapie, in overeenstemming met de aanbevelingen voor de klinische praktijk. Gedurende de antivirale therapie is het doel van de behandeling om het bloedplaatjesaantal op een niveau te houden dat een risico op bloedingscomplicaties voorkomt, meestal rond 50.000-75.000/µl. Aantallen bloedplaatjes >75.000/µl moeten worden vermeden. De laagst mogelijke dosering eltrombopag om deze doelen te bereiken, moet worden gebruikt. Doseringsaanpassing vindt plaats op geleide van de respons ten aanzien van het aantal bloedplaatjes.

Aanvangsdosering
Eltrombopag moet worden gestart met een dosering van eenmaal daags 25 mg. Bij HCV-patiënten van Oost-/Zuidoost-Aziatische afkomst of bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie is geen doseringsaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Controle en doseringsaanpassing
De dosis eltrombopag moet elke 2 weken met stappen van 25 mg worden aangepast teneinde het beoogde bloedplaatjesaantal te bereiken waarbij begonnen kan worden met de antivirale behandeling. Voor aanvang van de antivirale behandeling moet het aantal bloedplaatjes wekelijks worden gecontroleerd. Bij de start met de antivirale behandeling kan het aantal bloedplaatjes dalen en daarom moeten onmiddellijke eltrombopagdosisaanpassingen worden vermeden (zie tabel 2).

Pas tijdens de antivirale behandeling zo nodig de dosis eltrombopag aan teneinde dosisreducties van peginterferon te voorkomen vanwege dalende bloedplaatjesaantallen die voor de patiënt het gevaar van een bloeding kunnen vormen (zie tabel 2). Het aantal bloedplaatjes moet wekelijks worden gecontroleerd tijdens de antivirale behandeling totdat het bloedplaatjesaantal is gestabiliseerd, normaal gesproken variërend tussen 50.000-75.000/µl. Vervolgens dient elke maand een volledig bloedbeeld, met inbegrip van de bloedplaatjes en een perifeer bloeduitstrijkje, te worden bepaald. Dosisverlagingen van 25 mg op de dagelijkse dosis kunnen worden overwogen als de bloedplaatjes het gewenste aantal overschrijden. Het wordt aanbevolen om 2 weken te wachten alvorens het resultaat hiervan en van eventuele volgende doseringsaanpassingen vast te stellen.

De dosering mag niet hoger zijn dan eenmaal daags 100 mg eltrombopag.

Tabel 2 Doseringsaanpassingen van eltrombopag bij HCV-patiënten die antivirale behandeling ondergaan

Aantal bloedplaatjes	**Doseringsaanpassing of respons**
<50.000/µl na ten minste 2 weken behandeling	Verhoog de dagelijkse dosis met 25 mg tot een maximum van 100 mg/dag.
≥≤50.000/µl tot ≤100.000/µl	Gebruik de laagst mogelijke dosering van eltrombopag om verlaging van de peginterferon-dosis te vermijden.
>100.000/µl tot ≤150.000/µl	Verlaag de dagelijkse dosis met 25 mg. Wacht 2 weken alvorens het resultaat hiervan en van eventuele volgende doseringsaanpassingen vast te stellen♦.
>150.000/µl	Stop met eltrombopag; verhoog de frequentie van de controle op het aantal bloedplaatjes naar tweemaal per week. Hervat, zodra het aantal bloedplaatjes ≤100.000/µl is, de behandeling met een met 25 mg verminderde dagelijkse dosis*.

* Bij patiënten die eenmaal daags 25 mg eltrombopag gebruiken, dient voor het hervatten van de behandeling een dosering van 25 mg om de dag te worden overwogen.
♦ Bij de start met de antivirale behandeling kan het aantal bloedplaatjes dalen, dus onmiddellijke eltrombopagdosisverlagingen moeten worden vermeden.

Stoppen met behandeling
Als na 2 weken behandeling met 100 mg eltrombopag het gewenste aantal bloedplaatjes om de virale behandeling te kunnen starten nog niet is bereikt, moet de behandeling met eltrombopag worden gestaakt.

De behandeling met eltrombopag dient, tenzij anders aangewezen, te worden beëindigd zodra de antivirale behandeling wordt gestaakt. Ook bij een overmatige respons ten aanzien van het aantal bloedplaatjes, of bij belangrijke afwijkingen ten aanzien van leverfunctieparameters, moet de behandeling worden stopgezet.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie
Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is geen doseringsaanpassing nodig. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten eltrombopag met voorzichtigheid en onder nauwkeurige controle gebruiken, bijvoorbeeld door het bepalen van serum creatinine en/of door een analyse van de urine (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie
Eltrombopag mag niet worden toegediend aan ITP-patiënten met een verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score ≥5), tenzij het verwachte voordeel groter is dan het aanwezige risico op vena-portatrombose (zie rubriek 4.4).

Als het gebruik van eltrombopag noodzakelijk wordt geacht voor ITP-patiënten met een verminderde leverfunctie dan moet de begindosering 25 mg eenmaal daags zijn. Na het starten van de eltrombopagdosering bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet een interval van 3 weken in acht genomen worden alvorens de dosering te verhogen.

Bij trombocytopene patiënten met een chronische HCV-infectie en een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score ≤6) is geen doseringsaanpassing nodig. Bij patiënten met een chronische HCV-infectie met een verminderde leverfunctie moet worden begonnen met een eltrombopagdosering van 25 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.2). Na het starten van de eltrombopagdosering bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet een interval van 2 weken in acht genomen worden alvorens de dosering te verhogen.

Er is een verhoogde kans op bijwerkingen, waaronder leverdecompensatie en trombo-embolische voorvallen (TEE's, *thromboembolic events*), bij trombocytopene patiënten met gevorderde chronische leverziekte die met eltrombopag behandeld worden, ofwel ter voorbereiding op een invasieve ingreep, ofwel bij HCV-patiënten die antivirale behandeling ondergaan (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Ouderen
Er zijn weinig gegevens over het gebruik van eltrombopag bij ITP-patiënten van 65 jaar en ouder, en er is geen klinische ervaring opgedaan bij ITP-patiënten ouder dan 85 jaar. Bij de klinische studies met eltrombopag werden over het geheel genomen geen significante verschillen in veiligheid van eltrombopag waargenomen tussen patiënten van ten minste 65 jaar en jongere patiënten. Verdere gerapporteerde klinische ervaring heeft geen verschillen in respons aangetoond tussen oudere en jongere patiënten, maar een verhoogde sensitiviteit bij sommige oudere personen kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.2).

Er zijn weinig gegevens over het gebruik van eltrombopag bij HCV-patiënten en patiënten ouder dan 75 jaar. Bij deze patiënten is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Oost-/Zuidoost-Aziatische patiënten
Bij volwassen en pediatrische patiënten van Oost-/Zuidoost-Aziatische afkomst, waaronder patiënten met een verminderde leverfunctie, moet de behandeling met eltrombopag gestart worden met een dosering van eenmaal daags 25 mg (zie rubriek 5.2).

Het aantal bloedplaatjes moet per patiënt voortdurend worden gecontroleerd en de standaard richtlijnen voor verdere doseringsaanpassingen worden gevolgd.

Pediatrische patiënten
Relatrom wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan één jaar met ITP vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. De veiligheid en werkzaamheid van eltrombopag bij kinderen en adolescenten (<18 jaar) met trombocytopenie gerelateerd aan chronische HCV zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
De tabletten moet worden ingenomen ten minste twee uur voor of vier uur na andere geneesmiddelen of producten zoals antacida, melkproducten (of andere calciumbevattende voedingsmiddelen), of minerale voedingssupplementen die polyvalente kationen bevatten (bijvoorbeeld ijzer, calcium, magnesium, aluminium, selenium en zink) (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is een verhoogd risico op bijwerkingen, waaronder mogelijk fatale leverdecompensatie en trombo-embolische voorvallen, bij trombocytopene HCV-patiënten met een gevorderde chronische leverziekte, gedefinieerd door lage albuminewaarden van ≤35 g/l of "model for end stage liver disease" (MELD) score ≥10, als zij worden behandeld met eltrombopag in combinatie met een behandeling op basis van interferon. Bovendien waren de voordelen van de behandeling gemeten in het percentage dat aanhoudende virologische respons (sustained virological response (SVR)) bereikte vergeleken met placebo gering bij deze patiënten (in het bijzonder bij diegenen met een albuminewaarde van ≤35g/l bij de start) vergeleken met de totale groep. De behandeling van deze patiënten met eltrombopag mag alleen worden gestart door artsen die ervaring hebben met de behandeling van een gevorderd stadium van HVC, en alleen dan als het risico op trombocytopenie of het niet geven van een antivirale behandeling een interventie rechtvaardigen. Als de behandeling klinisch geïndiceerd wordt geacht, is het noodzakelijk deze patiënten nauwlettend te controleren.

Combinatie met direct werkende antivirale middelen
Veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld in combinatie met direct werkende antivirale middelen die zijn goedgekeurd voor de behandeling van een chronische hepatitis C-infectie.

Risico op hepatotoxiciteit
Toediening van eltrombopag kan afwijkingen in de leverfunctie en ernstige, mogelijk levensbedreigende, hepatotoxiciteit veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Serum alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en bilirubine moeten worden gemeten voordat wordt begonnen met eltrombopag, iedere 2 weken gedurende de doseringsaanpassingsperiode, en maandelijks wanneer een stabiele dosering is ingesteld. Eltrombopag remt UGT1A1 en OATP1B1, als gevolg waarvan indirecte hyperbilirubinemie zou kunnen optreden. Bij verhoging van de bilirubinewaarde dient de verhouding ongeconjugeerde ten opzichte van geconjugeerde bilirubine bepaald te worden. Een afwijkende serum leverfunctietest moet met behulp van een hertest binnen 3 tot 5 dagen worden geëvalueerd. Wanneer de afwijkingen worden bevestigd, moeten de serum leverfunctietesten worden gecontroleerd totdat de afwijkingen zijn verdwenen, gestabiliseerd of teruggekeerd naar de beginwaarden. Het gebruik van eltrombopag moet worden gestaakt zodra de ALAT-waarden stijgen (≥3 keer de "*upper limit of normal*" [x ULN] bij patiënten met een normale leverfunctie, of ≥3 x de uitgangswaarde of >5 x ULN, welke van de twee het laagst is, bij patiënten die voorafgaand aan de behandeling al een verhoogde aminotransferasewaarde hadden) en wanneer deze:

- progressief zijn, of
- aanhouden gedurende ≥4 weken, of
- vergezeld gaan van verhoogde directe bilirubinewaarde, of
- vergezeld gaan van klinische verschijnselen van leverschade of tekenen van leverdecompensatie.

Voorzichtigheid is geboden wanneer eltrombopag aan patiënten met een leverziekte wordt toegediend. Bij ITP-patiënten en patiënten met ernstige aplastische anemie moet een lagere startdosering eltrombopag gebruikt worden. Nauwlettende controle is vereist bij toediening aan patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Leverdecompensatie (gebruik met interferon)
Leverdecompensatie bij patiënten met chronische hepatitis C: controle is vereist bij patiënten met lage albuminewaarden (≤35 g/l) of met een MELD-score ≥10 in de uitgangssituatie.

Bij patiënten met een chronische HCV-infectie en levercirrose kan tijdens het gebruik van een behandeling met interferon alfa sprake zijn van een verhoogde kans op leverdecompensatie. In twee gecontroleerde klinische studies bij trombocytopene patiënten met een HCV-infectie kwam leverdecompensatie (ascites, leverencefalopathie, varicesbloeding, spontane bacteriële peritonitis) vaker voor in de eltrombopag-groep (11%) dan in de placebogroep (6%). Bij patiënten met gevorderde leverziekte, gedefinieerd als een lage albuminewaarde (<35 g/l) of met een 'Model for End-Stage Liver Disease'-score (MELD-score) ≥10 in de uitgangssituatie, bleek een 3 maal hogere kans te zijn op leverdecompensatie en een toename van het risico op een fatale bijwerking vergeleken met diegenen met een minder vergevorderde leverziekte. Bovendien waren de voordelen van de behandeling, gemeten in het percentage dat SVR bereikte vergeleken met placebo, gering bij deze patiënten (in het bijzonder bij diegenen met een albuminewaarde bij de start van ≤35g/l) vergeleken met de totale groep. Bij dergelijke patiënten mag eltrombopag alleen worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de verwachte voordelen en risico's. Patiënten met deze kenmerken dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van leverdecompensatie. Raadpleeg de samenvatting van productkenmerken van het betreffende interferonproduct voor de criteria voor het staken van de behandeling. Het gebruik van eltrombopag dient te worden beëindigd indien de antivirale behandeling als gevolg van opgetreden leverdecompensatie wordt gestaakt.

Trombotische/trombo-embolische complicaties
In gecontroleerde studies bij trombocytopene patiënten met een HCV-infectie die een behandeling op basis van interferon ondergingen (n=1.439), kregen 38 van de 955 met eltrombopag behandelde patiënten (4%) en 6 van de 484 met placebo behandelde patiënten (1%) last van TEE's. De gemelde trombotische/trombo-embolische complicaties omvatten zowel veneuze als arteriële voorvallen. Het merendeel van de TEE's was niet ernstig van aard en was aan het einde van de studie verdwenen. Bij beide behandelgroepen was vena-portatrombose de meest voorkomende bijwerking (optredend bij 2% van de met eltrombopag behandelde patiënten en bij <1% van de met placebo behandelde patiënten). Er werd geen specifieke tijdsrelatie gezien tussen de aanvang van de behandeling en het optreden van de TEE. Patiënten met lage albuminewaarden (≤35 g/l) of MELD ≥10 hadden een tweemaal zo hoog risico op TEE's dan degenen met hogere albuminewaarden; personen van ≥60 jaar hadden een tweemaal zo hoog risico op TEE's vergeleken met jongere patiënten. Eltrombopag mag alleen aan dergelijke patiënten worden voorgeschreven na zorgvuldige afweging van de verwachte voordelen tegen de risico's. Patiënten moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op klachten en symptomen van TEE.

Het is gebleken dat het risico op TEE's is verhoogd bij patiënten met chronische leverziekte behandeld met eenmaal daags 75 mg eltrombopag gedurende 2 weken ter voorbereiding van invasieve ingrepen. Zes van de 143 (4%) volwassen patiënten met CLD die eltrombopag kregen, maakten TEE's door (allen vena-portasystemen) en twee van de 145 (1%) patiënten in de placebogroep maakten TEE's door (een in het vena-portasysteem en een myocardinfarct). Vijf van de zes patiënten die behandeld werden met eltrombopag, maakten een trombotische complicatie door met een aantal bloedplaatjes >200.000/µl en binnen 30 dagen na de laatste dosering eltrombopag. Eltrombopag is niet geïndiceerd voor behandeling van trombocytopenie bij patiënten met chronische leverziekte ter voorbereiding op invasieve ingrepen.

In klinische eltrombopagstudies bij ITP werden trombo-embolische voorvallen waargenomen bij lage en normale bloedplaatjesaantallen. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer eltrombopag wordt toegediend aan patiënten met een bekend risico op trombo-embolie, waaronder erfelijke (zoals factor V

Leiden) of verworven risicofactoren (zoals ATIII-deficiëntie, antifosfolipidesyndroom), ouderdom, langdurige bedlegerigheid, maligniteiten, behandeling met anticonceptiva of hormoonsubstitutie, chirurgische ingrepen/trauma, obesitas en roken. Het aantal bloedplaatjes moet nauwkeurig worden gecontroleerd en in overweging moet worden genomen om de dosering te verlagen of de behandeling met eltrombopag te stoppen, wanneer het aantal bloedplaatjes de beoogde waarde overschrijdt (zie rubriek 4.2). De risico-batenverhouding moet in overweging worden genomen bij patiënten die een risico lopen op TEE's van welke oorsprong dan ook.

Er werden geen gevallen van TEE geïdentificeerd in een studie bij patiënten met refractaire ernstige aplastische anemie (SAA, *severe aplastic anaemia)*. Het risico op deze voorvallen kan echter niet worden uitgesloten in deze patiëntenpopulatie als gevolg van het beperkt aantal blootgestelde patiënten. Aangezien de hoogste toegelaten dosis geïndiceerd is bij patiënten met SAA (150 mg/dag) en omwille van de aard van de reactie, kunnen TEE's verwacht worden in deze patiëntenpopulatie.

Eltrombopag mag niet worden toegediend aan ITP-patiënten met een verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score ≥5), tenzij het verwachte voordeel groter is dan het aanwezige risico op vena-portatrombose. Indien de behandeling geschikt wordt geacht, is voorzichtigheid geboden als eltrombopag wordt toegediend aan patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Bloedingen als gevolg van het staken van behandeling met eltrombopag
Het is waarschijnlijk dat trombocytopenie opnieuw optreedt na het staken van de behandeling met eltrombopag. Na het staken van de behandeling met eltrombopag keren de aantallen bloedplaatjes bij de meeste patiënten binnen 2 weken terug naar de beginwaarden, waardoor het bloedingsrisico toeneemt en in sommige gevallen bloedingen tot gevolg heeft. Dit risico is verhoogd wanneer de behandeling met eltrombopag wordt gestaakt in aanwezigheid van anticoagulantia of trombocytenremmers. Het wordt aangeraden om, wanneer de behandeling met eltrombopag wordt gestaakt, de ITP-behandeling te hervatten in overeenstemming met de geldende behandelrichtlijnen. Aanvullende medische handelingen kunnen bestaan uit het staken van de behandeling met anticoagulantia en/of trombocytenremmers, het tegengaan van de antistolling, of het ondersteunen van bloedplaatjes. Na het staken van de behandeling met eltrombopag moet de plaatjestelling gedurende 4 weken wekelijks worden gecontroleerd.

In klinische studies bij patiënten met een HCV-infectie werd een hogere incidentie van maag-darmbloedingen, waaronder ernstige en fatale gevallen, gemeld na staking van het gebruik van peginterferon, ribavirine en eltrombopag. Na het staken van de behandeling moeten de patiënten worden gecontroleerd op klachten of symptomen van een maagdarmbloeding.

Reticulinevorming in het beenmerg en risico op beenmergfibrose
Eltrombopag kan het risico verhogen op ontwikkeling of toename van reticulinevezels in het beenmerg. Net als geldt voor andere trombopoëtine-receptoragonisten (TPO-R) is de relevantie van deze bevinding nog niet vastgesteld.

Voorafgaand aan de behandeling met eltrombopag moet een perifeer bloeduitstrijkje nauwkeurig worden onderzocht om een baselinewaarde van cellulaire morfologische afwijkingen te bepalen. Zodra een stabiele dosering van eltrombopag is vastgesteld, moet maandelijks een volledig bloedbeeld met een differentiële witte bloedceltelling worden gedaan.

Wanneer onvolgroeide of dysplastische cellen worden gevonden, dan moeten de perifere bloeduitstrijkjes worden onderzocht op nieuwe of verergerde morfologische afwijkingen (zoals traanvormige en kernhoudende rode bloedcellen, onvolgroeide witte bloedcellen) of cytopenie(ën). Wanneer de patiënt nieuwe of verergerde morfologische afwijkingen of cytopenie(ën) ontwikkelt, moet de behandeling met eltrombopag worden gestaakt en een beenmergbiopsie worden overwogen, met inbegrip van fibrosekleuring.

Progressie van bestaande myelodysplastische syndromen (MDS)
Er is een theoretische bezorgdheid dat TPO-R-agonisten de progressie van bestaande hematologische maligniteiten zoals MDS zouden kunnen stimuleren. Trombopoëtine-receptor (TPO-R)-agonisten zijn groeifactoren die leiden tot toename in trombopoëtische voorlopercellen, differentiatie en bloedplaatjesproductie. De TPO-R wordt voornamelijk tot expressie gebracht aan het oppervlak van cellen van myeloïde origine.

Bij klinische onderzoeken met een TPO-R-agonist bij patiënten met MDS, zijn gevallen van tijdelijke toename in blastcellen waargenomen en gevallen van MDS ziekteprogressie naar acute myeloïde leukemie (AML) gerapporteerd.

De diagnose ITP of ernstige aplastische anemie bij volwassenen en oudere patiënten moet zijn bevestigd door uitsluiting van andere klinische oorzaken die zich manifesteren met trombocytopenie, met name MDS moet worden uitgesloten. Er moet worden overwogen om een beenmerg-aspiraat en -biopsie uit te voeren gedurende het verloop van de ziekte en de behandeling, vooral bij patiënten ouder dan 60 jaar die systemische verschijnselen en afwijkende symptomen hebben, zoals verhoogde perifere blastcellen.

De werkzaamheid en veiligheid van eltrombopag zijn niet vastgesteld voor de behandeling van trombocytopenie door MDS. Relatrom mag niet buiten het kader van klinische studies worden gebruikt voor de behandeling van trombocytopenie door MDS.

Cytogenetische afwijkingen en progressie naar MDS/AML bij patiënten met ernstige aplastische anemie
Het is bekend dat er cytogenetische afwijkingen kunnen optreden bij patiënten met ernstige aplastische anemie. Het is niet bekend of eltrombopag het risico op cytogenetische afwijkingen bij patiënten met ernstige aplastische anemie verhoogt. In de klinische fase II-studie met eltrombopag met een startdosis van 50 mg/dag (tweewekelijks verhoogd tot een maximum van 150 mg/dag) bij patiënten met refractaire ernstige aplastische anemie (ELT112523) werd het optreden van nieuwe cytogenetische afwijkingen waargenomen bij 17,1% van de volwassen patiënten (7/41 [van wie er 4 veranderingen op chromosoom 7 hadden]). De mediane tijd in het onderzoek tot een cytogenetische afwijking was 2,9 maanden.

In de klinische fase II-studie met eltrombopag met een startdosis van 150 mg/dag (met etnische of leeftijdsgebonden wijzigingen zoals aangewezen) bij patiënten met refractaire ernstige aplastische anemie (ELT116826), werd het voorkomen van nieuwe cytogenetische abnormaliteiten waargenomen bij 22,6% van de volwassen patiënten [7/31 (van wie er 3 veranderingen op chromosoom 7 hadden)]. Alle 7 patiënten hadden bij aanvang een normale cytogenetica. Zes patiënten hadden een cytogenetische abnormaliteit in maand 3 van de eltrombopagtherapie en één patiënt had een cytogenetische abnormaliteit in maand 6.

In klinische studies met eltrombopag bij patiënten met ernstige aplastische anemie werd 4% van de patiënten (5/133) gediagnosticeerd met MDS. De mediane tijd tot de diagnose was 3 maanden vanaf het begin van de behandeling met eltrombopag.

Bij patiënten met ernstige aplastische anemie die refractair zijn voor of intensief voorbehandeld zijn met eerdere immunosuppressieve therapie, wordt beenmergonderzoek met aspiratie voor cytogenetisch onderzoek aanbevolen voorafgaand aan het starten van de behandeling met eltrombopag, na 3 maanden behandeling en 6 maanden daarna. Als er nieuwe cytogenetische afwijkingen worden ontdekt, moet worden beoordeeld of voortzetting van de behandeling met eltrombopag aangewezen is.

Ooggerelateerde veranderingen
Cataract werd waargenomen in toxicologische studies met eltrombopag bij knaagdieren (zie rubriek 5.3). In gecontroleerde studies bij trombocytopene patiënten met een HCV-infectie die behandeling met interferon ondergingen (n=1.439), werd bij 8% van de patiënten uit de eltrombopag-groep en bij 5% van de patiënten uit de placebogroep melding gemaakt van progressie van al in de uitgangssituatie bestaande cataract of van incidente cataract. Retinabloedingen, hoofdzakelijk van graad 1 of 2, zijn gemeld bij HCV-patiënten die

behandeling met interferon, ribavirine en eltrombopag ondergingen (bij 2% van de patiënten uit de eltrombopag-groep en bij 2% van de patiënten uit de placebogroep). Er traden bloedingen op aan het oppervlak van de retina (preretinaal), onder de retina (subretinaal), of in het retinale weefsel. Routinematige oogcontrole bij patiënten wordt geadviseerd.

QT/QTc verlengd
In een studie ter beoordeling van de QTc waarbij 150 mg eltrombopag per dag werd toegediend aan gezonde proefpersonen, werd geen klinisch significant effect op de repolarisatie van het hart vastgesteld. Bij klinische studies onder ITP-patiënten en onder trombocytopene patiënten met een HCV-infectie is verlenging van het QTc-interval gemeld. De klinische relevantie van deze gevallen van QTc-verlenging is onbekend.

Verminderde respons op eltrombopag
Een verminderde respons, of als het handhaven van de plaatjesrespons niet lukt tijdens de behandeling met eltrombopag binnen het geadviseerde doseringsschema, moeten reden zijn om te zoeken naar onderliggende factoren, met inbegrip van een verhoogd beenmergreticuline.

Pediatrische patiënten
Bovenstaande waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor ITP zijn ook van toepassing op pediatrische patiënten.

Interferentie met laboratoriumtesten
Eltrombopag is sterk gekleurd, en kan daardoor interfereren met sommige laboratoriumtesten. Het verkleuren van serum en interferentie met totale bilirubine- en creatininetests is gemeld bij patiënten die eltrombopag gebruiken. Indien de laboratoriumresultaten en klinische observaties inconsistent zijn, kan het herhalen van de test met een andere methode helpen bij het bepalen van de validiteit van het resultaat.

Hulpstoffen
Isomalt
Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening van fructose intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen

Natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van eltrombopag op andere geneesmiddelen

HMG CoA reductaseremmers
Toediening van eenmaal daags 75 mg eltrombopag gedurende 5 dagen met een eenmalige 10 mg dosering van het OATP1B1- en BCRP-substraat rosuvastatine aan 39 gezonde volwassen proefpersonen verhoogde de plasma rosuvastatine C_{max} 103% (90% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 82%, 126%) en $AUC_{0-\infty}$ 55% (90%-BI: 42%, 69%). Interacties met andere HMG-CoA reductaseremmers worden ook verwacht, met inbegrip van atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine en simvastatine. Wanneer statines worden gegeven als comedicatie met eltrombopag, dan dient overwogen te worden de statinedosering te verlagen en moet nauwkeurige controle op statinebijwerkingen plaatsvinden (zie rubriek 5.2).

OATP1B1- en BCRP-substraten
Gelijktijdige toediening van eltrombopag en OATP1B1- (bijvoorbeeld methotrexaat) en BCRP-(bijvoorbeeld topotecan en methotrexaat) substraten moet met voorzichtigheid gebeuren (zie rubriek 5.2).

Cytochroom-P450-substraat
In studies die gebruik maakten van humane levermicrosomen vertoonde eltrombopag (tot aan 100 µM) geen *in vitro* remming van de CYP450-enzymen 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 en 4A9/11 en was het een remmer van CYP2C8 en CYP2C9 volgens bepalingen gebruik makend van paclitaxel en diclofenac als testsubstraten. Toediening van eenmaal daags 75 mg eltrombopag gedurende 7 dagen aan 24 gezonde mannelijke patiënten gaf geen remming of inductie van het metabolisme van de testsubstraten voor 1A2 (cafeïne), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) en 3A4 (midazolam) bij mensen. Klinisch-significante interacties worden niet verwacht wanneer eltrombopag en CYP450-substraten tegelijk worden toegediend (zie rubriek 5.2).

HCV-proteaseremmers
Er is geen aanpassing van de dosering nodig wanneer eltrombopag tegelijkertijd wordt toegediend met telaprevir of boceprevir. Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 200 mg eltrombopag met 750 mg telaprevir elke 8 uur veranderde de blootstelling aan telaprevir in plasma niet.

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 200 mg eltrombopag en 800 mg boceprevir elke 8 uur veranderde de $AUC_{(0-\tau)}$ van boceprevir in plasma niet, maar veroorzaakte een toename in de C_{max} met 20% en een afname in de Cmin met 32%. De klinische relevantie van de afname in Cmin is niet vastgesteld; het wordt aanbevolen vaker op HCV-suppressie te controleren via klinische en laboratoriumcontroles.

Effecten van andere geneesmiddelen op eltrombopag

Ciclosporine
Een verminderde eltrombopagblootstelling werd gezien bij gelijktijdige toediening van 200 mg en 600 mg ciclosporine (een BCRP-remmer). De gelijktijdige toediening van 200 mg ciclosporine verminderde de C_{max} en de $AUC_{0-\infty}$ van eltrombopag met respectievelijk 25% en 18%. De gelijktijdige toediening van 600 mg ciclosporine verminderde de C_{max} en de $AUC_{0-\infty}$ van eltrombopag met respectievelijk 39% en 24%. Een dosisaanpassing van eltrombopag op basis van het aantal bloedplaatjes van de patiënt is toegestaan gedurende de behandeling (zie rubriek 4.2). Het aantal bloedplaatjes moet ten minste wekelijkse gecontroleerd worden gedurende 2 tot 3 weken wanneer eltrombopag gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine. De eltrombopagdosering moet mogelijk verhoogd worden op basis van deze bloedplaatjesaantallen.

Polyvalente kationen (chelatie)
Eltrombopag bindt met polyvalente kationen zoals ijzer, calcium, magnesium, aluminium, selenium en zink. Toediening van een eenmalige dosering van 75 mg eltrombopag met polyvalente kationen-bevattende antacida (1.524 mg aluminiumhydroxide en 1.425 mg magnesiumcarbonaat) verlaagde de $AUC_{0-\infty}$ van eltrombopag in plasma met 70% (90%-BI: 64%, 76%) en de C_{max} met 70% (90%-BI: 62%, 76%). Eltrombopag moet worden ingenomen ten minste 2 uur voor of 4 uur na producten zoals antacida, zuivelproducten of voedingssupplementen die polyvalente kationen bevatten, om te voorkomen dat er een significante verlaging van de eltrombopag-absorptie optreedt als gevolg van chelatie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Lopinavir/ritonavir
Gelijktijdige toediening van eltrombopag met lopinavir/ritonavir kan een verlaging veroorzaken in de eltrombopagconcentratie. Een studie bij 40 gezonde proefpersonen heeft aangetoond dat gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis van 100 mg eltrombopag met herhaalde doses lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags een verlaging van de $AUC_{0-\infty}$ van eltrombopag in plasma veroorzaakte van 17% (90%-BI: 6,6%, 26,6%). Daarom moet voorzichtigheid worden betracht wanneer eltrombopag gelijktijdig met lopinavir/ritonavir wordt toegediend. Het aantal bloedplaatjes moet nauwkeurig worden gecontroleerd om te zorgen voor een geschikt medisch beleid ten aanzien van de eltrombopagdosering wanneer de lopinavir/ritonavirbehandeling wordt gestart of gestaakt.

Remmers en inductoren van CYP1A2 en CYP2C8
Eltrombopag wordt via verschillende routes gemetaboliseerd, waaronder door CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 en UGT1A3 (zie rubriek 5.2). Het is niet waarschijnlijk dat geneesmiddelen die een enkel enzym remmen of induceren een significant effect zullen hebben op de plasmaconcentratie van eltrombopag. Geneesmiddelen die meerdere enzymen remmen of induceren, kunnen echter het vermogen hebben om de concentratie eltrombopag te verhogen (zoals in het geval van fluvoxamine) of te verlagen (zoals in het geval van rifampicine).

HCV-proteaseremmers
Resultaten uit een geneesmiddel-geneesmiddel farmacokinetische interactiestudie laten zien dat gelijktijdig en herhaald gebruik van boceprevir 800 mg elke 8 uur of telaprevir 750 mg elke 8 uur samen met een enkele dosis eltrombopag 200 mg geen klinisch significante gevolgen voor de blootstelling aan eltrombopag in het plasma had.

Geneesmiddelen voor de behandeling van ITP
In klinische studies werden de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van ITP gebruikt in combinatie met eltrombopag: corticosteroïden, danazol, en/of azathioprine, intraveneus immunoglobuline (IVIG) en anti-D-immunoglobuline. Het bloedplaatjesaantal moet worden gecontroleerd, wanneer eltrombopag wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen voor de behandeling van ITP, om te voorkomen dat het bloedplaatjesaantal buiten de aanbevolen waarden komt (zie rubriek 4.2).

Interactie met voedsel
De toediening van een eltrombopagtablet of poeder voor orale suspensie met een calciumrijke maaltijd (bijv. een maaltijd met zuivelproducten) verlaagde de plasma-$AUC_{0-\infty}$ en -C_{max} van eltrombopag significant. Bij toediening van eltrombopag 2 uur voor of 4 uur na een calciumrijke maaltijd of met een maaltijd met weinig calcium [<50 mg calcium] veranderde de plasmablootstelling aan eltrombopag echter niet in klinisch significante mate (zie rubriek 4.2).

De toediening van een eenmalige dosis van 50 mg eltrombopag in tabletvorm met een standaard, calorierijk, vetrijk ontbijt met zuivelproducten, verlaagde de gemiddelde plasma-$AUC_{0-\infty}$ van eltrombopag met 59% en de gemiddelde C_{max} met 65%.

De toediening van een eenmalige dosis van 25 mg eltrombopag als poeder voor orale suspensie met een calciumrijke, gematigd vette en gematigd calorische maaltijd verminderde de gemiddelde plasma- $AUC_{0-\infty}$ van eltrombopag met 75% en de gemiddelde C_{max} met 79%. Deze daling van de blootstelling werd verzwakt wanneer een eenmalige dosis van 25 mg eltrombopag poeder voor orale suspensie werd toegediend 2 uur voor een calciumrijke maaltijd (gemiddelde $AUC_{0-\infty}$ werd verminderd met 20% en gemiddelde C_{max} met 14%).

Voedsel met een laag calciumgehalte (<50 mg calcium), met inbegrip van fruit, magere ham, rundvlees en fruitsap zonder toevoegingen (geen toegevoegd calcium, magnesium of ijzer), sojamelk zonder toevoegingen en granen zonder toevoegingen, had geen significante impact op de plasmablootstelling aan eltrombopag, ongeacht het calorie- en vetgehalte (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of zeer beperkte gegevens over het gebruik van eltrombopag bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij de mens is niet bekend.

Relatrom wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen
Relatrom wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding
Het is niet bekend of eltrombopag of de metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat eltrombopag waarschijnlijk in de moedermelk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3); om deze reden kan een risico voor het zogende kind niet worden uitgesloten. Een beslissing moet worden genomen om ofwel de borstvoeding te staken dan wel om de behandeling met Relatrom te continueren of te staken, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid
Bij mannelijke en vrouwelijke ratten die werden blootgesteld aan niveaus die vergelijkbaar waren met de blootstellingsniveaus bij mensen, werd de vruchtbaarheid niet beïnvloed. Een risico voor de mens kan echter niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Eltrombopag heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Men dient rekening te houden met de klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van eltrombopag, waaronder duizeligheid en gebrek aan alertheid bij het beoordelen in hoeverre de patiënt in staat is om taken uit te voeren die vragen om inzicht en motorische en cognitieve vaardigheden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Immuuntrombocytopenie bij volwassen en pediatrische patiënten
De veiligheid van eltrombopag bij volwassen patiënten (N=763) werd geëvalueerd op basis van de gepoolde dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies TRA100773A en B, TRA102537 (RAISE) en TRA113765, waarin 403 patiënten werden blootgesteld aan eltrombopag en 179 aan placebo, bovenop de gegevens van de voltooide open-labelstudies (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) en TRA112940 (zie rubriek 5.1). Patiënten kregen gedurende maximaal 8 jaar studiemedicatie (in EXTEND). De belangrijkste ernstige bijwerkingen waren hepatotoxiciteit en trombotische/trombo-embolische voorvallen. De meest voorkomende bijwerkingen die optraden bij ten minste 10% van de patiënten waren misselijkheid, diarree, verhoogd alanineaminotransferase en rugpijn.

De veiligheid van eltrombopag bij pediatrische patiënten (leeftijd van 1 tot 17 jaar) met eerder behandelde ITP werd aangetoond in twee studies (N=171) (zie rubriek 5.1). PETIT2 (TRA115450) was een tweedelige, dubbelblinde en open-label, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd en kregen eltrombopag (n=63) of placebo (n=29) gedurende maximaal 13 weken in de gerandomiseerde periode van de studie. PETIT (TRA108062) was een driedelige, gespreide-cohort, open-label en dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd en kregen eltrombopag (n=44) of placebo (n=21) gedurende maximaal 7 weken. Het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar met het profiel bij volwassenen met een aantal extra bijwerkingen die met een "♦" worden aangeduid in de onderstaande tabel. De meest voorkomende bijwerkingen bij pediatrische ITP-patiënten van 1 jaar en ouder (≥3% en vaker dan bij placebo) waren bovensteluchtweginfectie, nasofaryngitis, hoesten, pyrexie, abdominale pijn, orofaryngeale pijn, tandpijn en rinorroe.

Trombocytopenie met HCV-infectie bij volwassen patiënten
ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 behandeld met eltrombopag) en ENABLE 2 (TPL108390 n=805) waren gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicentrische studies om de werkzaamheid en veiligheid van eltrombopag te evalueren bij trombocytopenische patiënten met HCV-infectie, die anders in aanmerking kwamen om antivirale therapie te starten. In de HCV-studies bestond de veiligheidspopulatie uit alle gerandomiseerde patiënten die dubbelblinde studiemedicatie kregen gedurende deel 2 van ENABLE 1 (eltrombopag-behandeling n=450, placebobehandeling n=232) en ENABLE 2 (eltrombopag-behandeling n=506, placebobehandeling n=252). Patiënten zijn geanalyseerd volgens de gekregen behandeling (totale dubbelblinde veiligheidspopulatie, eltrombopag n=955 en placebo n=484). De belangrijkste geïdentificeerde ernstige bijwerkingen waren trombotische/trombo-embolische voorvallen. De meest voorkomende bijwerkingen die optraden bij ten minste 10% van de patiënten waren: hoofdpijn, anemie, verminderde eetlust, hoesten, misselijkheid, diarree, hyperbilirubinemie, alopecia, pruritus, myalgie, pyrexie, vermoeidheid, influenza-achtige ziekte, asthenie, koude rillingen en oedeem.

Ernstige aplastische anemie bij volwassen patiënten
De veiligheid van eltrombopag bij ernstige aplastische anemie werd beoordeeld in een open-label studie met één arm (n=43) waarin 11 patiënten (26%) werden behandeld gedurende >6 maanden en 7 patiënten (16%) gedurende >1 jaar (zie rubriek 5.1). De meest voorkomende bijwerkingen die optraden bij ten minste 10% van de patiënten waren: hoofdpijn, duizeligheid, hoesten, orofaryngeale pijn, rinorroe, misselijkheid, diarree, abdominale pijn, verhoogde transaminasen, artralgie, pijn in extremiteit, spierspasmen, vermoeidheid en pyrexie.

Tabellijst van bijwerkingen
De ondervermelde bijwerkingen, die betrekking hebben op de onderzoeken met volwassen ITP-patiënten (n=763), pediatrische ITP-patiënten (n=171), de onderzoeken met HCV-patiënten (n=1520), de onderzoeken met patiënten met ernstige aplastische anemie (n=43) en postmarketingmeldingen, zijn ingedeeld volgens de systeem/orgaanklassen en frequentie volgens gegevensbank MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen als eerste. De overeenkomende frequentiecategorie voor elke bijwerking is gebaseerd op de volgende afspraak: (CIOMS III): zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Onderzoekspopulatie met ITP

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Nasofaryngitis♦, bovensteluchtweginfectie♦
	Vaak	Faryngitis, influenza, orale herpes, pneumonie, sinusitis, tonsillitis, luchtweginfecties, gingivitis
	Soms	Huidinfectie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Soms	Rectosigmoïdkanker
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie, eosinofilie, leukocytose, trombocytopenie, verlaagd hemoglobine, verlaagd aantal witte bloedcellen
	Soms	Anisocytose, hemolytische anemie, myelocytose, verhoogd aantal bandneutrofielen, myelocyt aanwezig, verhoogd aantal bloedplaatjes, verhoogd hemoglobine,
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypokaliëmie, verminderde eetlust, verhoogd urinezuur in het bloed
	Soms	Anorexie, jicht, hypocalciëmie

Psychische stoornissen	Vaak	Slaapstoornissen, depressie,
	Soms	Apathie, stemmingsveranderingen, huilerigheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Paresthesie, hypo-esthesie, somnolentie, migraine
	Soms	Tremor, evenwichtsstoornis, dysesthesie, hemiparese, migraine met aura, perifere neuropathie, perifere sensorische neuropathie, spraakstoornis, toxische neuropathie, vasculaire hoofdpijn
Oogaandoeningen	Vaak	Droge ogen, wazig zicht, oogpijn, verminderd scherpzien
	Soms	Lenstroebelingen, astigmatisme, corticaal cataract, verhoogde traanproductie, retinabloeding, retinale pigmentepitheliopathie, achteruitgang van het gezichtsvermogen, visuele scherptetests abnormaal, blefaritis en keratoconjunctivitis sicca
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Oorpijn, vertigo
Hartaandoeningen	Soms	Tachycardie, acuut myocardinfarct, hart- en vaataandoening, cyanose, sinus tachycardie, QT-tijd elektrocardiogram verlengd
Bloedvataandoeningen	Vaak	Diep veneuze trombose, hematoom, opvliegers
	Soms	Embolie, oppervlakkige tromboflebitis, overmatig blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Hoesten♦
	Vaak	Orofaryngeale pijn♦, rinorroe♦
	Soms	Longembolie, longinfarct, neusongemak, orofaryngeale blaarvorming, bijholteaandoening, slaapapneusyndroom
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid, diarree
	Vaak	Mondzweren, tandpijn♦, braken, abdominale pijn*, mondbloeding, winderigheid ♦* Zeer vaak bij pediatrische ITP-patiënten
	Soms	Droge mond, glossodynie, buikgevoeligheid, verkleurde feces, voedselvergiftiging, frequente darmbewegingen, bloedbraken, oraal ongemak
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Verhoogd alanineaminotransferase†,
	Vaak	Verhoogd aspartaataminotransferase†, hyperbilirubinemie, afwijkende leverfunctie
	Soms	Cholestase, leverlaesie, hepatitis, geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash, alopecia, hyperhidrose, gegeneraliseerde pruritus, petechiën,
	Soms	Urticaria, dermatose, koud zweet, erytheem, melanose, pigmentatieaandoening, huidverkleuring, huidexfoliatie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Rugpijn
	Vaak	Myalgie, spierspasme, skeletspierstelselpijn, botpijn
	Soms	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Proteïnurie, bloedcreatinine verhoogd, trombotische microangiopathie met nierfalen‡

	Soms	Nierfalen, leukocyturie, lupus nefritis, nachtelijke mictie, bloedureum verhoogd, urine proteïne/creatinine ratio verhoogd
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Menorragie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pyrexie*, pijn op de borst, asthenie * Zeer vaak bij pediatrische ITP-patiënten
	Soms	Het warm hebben, bloeding op de plaats waar een bloedvat is aangeprikt, zich zenuwachtig voelen, wondontsteking, malaise, gevoel van vreemd lichaam
Onderzoeken	Vaak	Bloedalkalinefosfatase verhoogd
	Soms	Bloedalbumine verhoogd, verhoogd totaaleiwit, bloedalbumine verlaagd, urine-pH verhoogd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	Zonnebrand

♦ Extra bijwerkingen waargenomen bij pediatrische studies (leeftijd van 1 tot 17 jaar).

† Toename van alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase kan tegelijk voorkomen, echter in een lagere frequentie.

‡ Gegroepeerde term van voorkeurstermen acuut nierletsel en nierfalen.

Onderzoekspopulatie met een HCV-infectie (in combinatie met antivirale behandeling met interferon en ribavirine)

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Urineweginfectie, bovenste luchtweginfectie, bronchitis, nasofaryngitis, griep, orale herpes
	Soms	Gastro-enteritis, faryngitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Maligne leverneoplasma
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Anemie
	Vaak	Lymfopenie
	Soms	Hemolytische anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
	Vaak	Hyperglykemie, abnormaal verlies van gewicht
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie, angst, slaapstoornis
	Soms	Verwarde toestand, agitatie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid, stoornis van aandacht, dysgeusie, hepatische encefalopathie, lethargie, geheugenvermindering, paresthesie
Oogaandoeningen	Vaak	Cataract, retinaexsudaten, droog oog, icterus van het oog, retinabloeding
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Vertigo
Hartaandoeningen	Vaak	Hartkloppingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Hoesten
	Vaak	Dyspneu, orofaryngeale pijn, inspanningskortademigheid, productieve hoest

Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea, diarree
	Vaak	Braken, ascites, abdominale pijn, bovenbuikpijn, dyspepsie, droge mond, obstipatie, abdominale distensie, tandpijn, stomatitis, gastro-oesofageale refluxziekte, hemorroïden, abdominaal ongemak, varices in de slokdarm
	Soms	Oesofagusspataderenbloeding, gastritis, afteuze stomatitis
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hyperbilirubinemie, geelzucht, geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel
	Soms	Vena-portatrombose, leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Pruritus
	Vaak	Rash, droge huid, eczeem, rash pruritus, erytheem, hyperhidrose, pruritus gegeneraliseerd, alopecia
	Soms	Huidlaesie, huidverkleuring, huidhyperpigmentatie, nachtzweten
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Myalgie
	Vaak	Artralgie, spierspasmen, rugpijn, pijn in extremiteit, skeletspierstelselpijn, botpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Trombotische microangiopathie met acuut nierfalen†, dysurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie, vermoeidheid, influenza-achtige ziekte, asthenie, koude rillingen
	Vaak	Prikkelbaarheid, pijn, malaise, injectieplaatsreactie, niet-cardiale pijn op de borst, oedeem, oedeem perifeer
	Soms	Injectieplaatspruritus, injectieplaatsrash, borstongemak
Onderzoeken	Vaak	Bloedbilirubine verhoogd, gewicht verlaagd, witte bloedceltelling verlaagd, hemoglobine verlaagd, neutrofielentelling verlaagd, internationale genormaliseerde ratio verhoogd, geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd, bloedglucose verhoogd, bloedalbumine verlaagd
	Soms	Elektrocardiogram QT verlengd

† Gecombineerde term van voorkeurstermen oliegurie, nierfalen en verminderde nierfunctie

Onderzoekspopulatie met ernstige aplastische anemie

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Neutropenie, miltinfarct
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	IJzerstapeling, verminderde eetlust, hypoglykemie, toegenomen eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Angst, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
	Vaak	Syncope
Oogaandoeningen	Vaak	Droge ogen, cataract, oculaire icterus, wazig zien, achteruitgang van het gezichtsvermogen, mouches volantes
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Hoesten, orofaryngeale pijn, rinorroe
	Vaak	Epistaxis

Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, misselijkheid, bloedend tandvlees, abdominale pijn
	Vaak	Oromucosale blaarvorming, orale pijn, braken, abdominaal ongemak, obstipatie, abdominale distensie, dysfagie, verkleurde feces, zwelling van de tong, gastro-intestinale motiliteitsstoornis, flatulentie
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Transaminasen verhoogd
	Vaak	Bloedbilirubine verhoogd (hyperbilirubinemie), geelzucht
Niet bekend		Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel* *Gevallen van geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel zijn gemeld bij patiënten met ITP en HCV
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Petechiën, rash, pruritus, urticaria, huidlaesies, rash maculair
	Niet bekend	Huidverkleuring, huidhyperpigmentatie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie, pijn in extremiteit, spierspasmen
	Vaak	Rugpijn, myalgie, botpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Chromaturie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid, pyrexie, koude rillingen
	Vaak	Asthenie, oedeem perifeer, malaise
Onderzoeken	Vaak	Bloedcreatinefosfokinase verhoogd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Trombotische/trombo-embolische voorvallen (TEE's)
In 3 gecontroleerde en 2 ongecontroleerde klinische studies met volwassen ITP-patiënten die eltrombopag kregen (n=446), ondervonden 17 patiënten in totaal 19 trombo-embolische voorvallen, waaronder (in afnemende mate van optreden) diep veneuze trombose (n=6), longembolie (n=6), acuut myocardinfarct (n=2), cerebraal infarct (n=2), embolie (n=1) (zie rubriek 4.4).

In een placebogecontroleerde studie (n=288, veiligheidspopulatie), na twee weken behandeling ter voorbereiding op invasieve verrichtingen, ervoeren 6 van de 143 (4%) volwassen patiënten met chronische leverziekte die eltrombopag kregen, 7 TEE's in het vena-portasysteem en 2 van de 145 (1%) patiënten in de placebogroep hadden 3 TEE's. Vijf van de 6 patiënten behandeld met eltrombopag hadden een TEE met een aantal bloedplaatjes >200.000/µl.

Er werden geen additionele risicofactoren gevonden bij patiënten die een TEE hadden met uitzondering van aantallen bloedplaatjes ≥200.000/µl (zie rubriek 4.4).

Bij gecontroleerde studies onder trombocytopene patiënten met een HCV-infectie (n=1.439) kregen 38 van de 955 met eltrombopag behandelde patiënten (4%) een TEE, ten opzichte van 6 van de 484 met placebo behandelde patiënten (1%). Bij beide behandelgroepen was vena-portatrombose de meest voorkomende TEE (optredend bij 2% van de met eltrombopag behandelde patiënten en bij <1% van de met placebo behandelde patiënten) (zie rubriek 4.4). Patiënten met lage albuminewaarden (≤35 g/l) of MELD ≥10 hadden een tweemaal hoger risico op TEE's dan degenen met hogere albuminewaarden; personen van ≥60 jaar oud hadden een tweemaal hoger risico op TEE's vergeleken met jongere patiënten.

Leverdecompensatie (gebruik in combinatie met interferon)
Bij patiënten met een chronische HCV-infectie en cirrose kan tijdens het gebruik van een behandeling met interferon alfa sprake zijn van een verhoogde kans op leverdecompensatie. Bij 2 gecontroleerde klinische

studies bij trombocytopene patiënten met een HCV-infectie werd leverdecompensatie (ascites, leverencefalopathie, varicesbloeding, spontane bacteriële peritonitis) vaker gemeld in de eltrombopag-groep (11%) dan in de placebogroep (6%). Bij patiënten met een lage albuminewaarde (≤35 g/l) of een MELD-score ≥10 in de uitgangssituatie bleek er een 3 maal hogere kans op leverdecompensatie te zijn en was er een toegenomen risico op een fatale bijwerking vergeleken met personen met een minder vergevorderde leverziekte. Dergelijke patiënten mogen alleen met eltrombopag worden behandeld als het verwachte voordeel het risico overtreft. Patiënten met deze kenmerken dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van leverdecompensatie (zie rubriek 4.4).

Levertoxiciteit
In de gecontroleerde klinische studies met eltrombopag bij patiënten met chronische ITP zijn verhogingen in serum ALAT, ASAT en bilirubine waargenomen (zie rubriek 4.4).

Deze verhogingen waren over het algemeen mild van aard (graad 1-2), reversibel en gingen niet gepaard met klinisch significante symptomen die een verslechterde leverfunctie suggereren. Binnen de 3 placebogecontroleerde studies bij volwassen patiënten met chronische ITP vertoonden 1 patiënt uit de placebogroep en 1 patiënt uit de eltrombopaggroep een graad 4 levertestabnormaliteit. In twee placebogecontroleerde studies bij pediatrische patiënten (van 1 tot 17 jaar) met chronische ITP werd ALAT ≥3 x ULN waargenomen in respectievelijk 4,7% en 0% in de eltrombopag- en de placebogroepen.

In 2 gecontroleerde klinische studies bij HCV-patiënten werd ALAT of ASAT ≥3 x ULN waargenomen bij respectievelijk 34% en 38% van de eltrombopag- en placebogroepen. De meeste patiënten die eltrombopag in combinatie met peginterferon / ribavirinetherapie krijgen, zullen indirecte hyperbilirubinemie ervaren. Algemeen werd een totaal bilirubinegehalte ≥1,5 x ULN gemeld bij respectievelijk 76% en 50% van de eltrombopag- en de placebogroepen.

In de eenarmige fase-II studie met monotherapie bij patiënten met refractaire ernstige aplastische anemie werd gelijktijdig ALAT of ASAT ≥3 x ULN en totaal (indirect) bilirubine >1,5 x ULN gemeld bij 5% van de patiënten. Totaal bilirubine >1,5 x ULN kwam voor bij 14% van de patiënten.

Trombocytopenie na staken van de behandeling
Bij de 3 gecontroleerde klinische ITP-studies werden na het staken van de behandeling in de eltrombopag- en placebogroepen bij respectievelijk 8% en 8% voorbijgaande verlagingen van het aantal bloedplaatjes waargenomen tot niveaus lager dan de baseline-waarde (zie rubriek 4.4).

Verhoogd reticuline in het beenmerg
Over het gehele onderzoek had geen enkele patiënt een aanwijzing voor klinisch relevante beenmergafwijkingen of klinische symptomen die zouden wijzen op beenmergdisfunctie. Bij een klein aantal ITP-patiënten werd de behandeling met eltrombopag gestaakt vanwege reticuline in het beenmerg (zie rubriek 4.4).

Cytogenetische afwijkingen
In de klinische fase-II studie met eltrombopag met een startdosis van 50 mg/dag (iedere 2 weken verhoogd tot een maximum van150 mg/dag) bij patiënten met refractaire SAA (ELT112523), werd het optreden van nieuwe cytogenetische afwijkingen waargenomen bij 17,1% van de volwassen patiënten [7/41 (waarvan 4 met veranderingen op chromosoom 7)]. De mediane tijd in de studie tot het optreden van een cytogenetische afwijking was 2,9 maanden.

In de klinische fase-II studie met eltrombopag met een dosis van 150 mg/dag (met etnische of leeftijdsgerelateerde wijzigingen zoals aangewezen) bij patiënten met refractaire SAA (ELT116826), werd het optreden van nieuwe cytogenetische afwijkingen waargenomen bij 22,6% van de volwassen patiënten [7/13 (waarvan 3 met veranderingen op chromosoom 7)]. Alle 7 patiënten hadden een normale cytogenese

bij aanvang. Zes patiënten vertoonden cytogenetische afwijkingen na 3 maanden eltrombopagtherapie en één patiënt vertoonde cytogenetische afwijkingen na maand 6.

Hematologische maligniteiten
In de open-label studie met één arm met patiënten met ernstige aplastische anemie werden drie (7%) patiënten gediagnosticeerd met MDS na behandeling met eltrombopag; in de twee lopende studies (ELT116826 en ELT116643) is respectievelijk 1/28 (4%) en 1/62 (2%) patiënt gediagnosticeerd met MDS of AML.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In het geval van overdosering kan het aantal bloedplaatjes excessief zijn verhoogd en resulteren in trombotische/trombo-embolische complicaties. In het geval van overdosering moet een orale toediening worden overwogen van metaal-kationen-bevattende middelen zoals calcium-, aluminium-, of magnesiumpreparaten om eltrombopag te binden door chelatie en zo de absorptie te beperken.
Het aantal bloedplaatjes moet nauwlettend gecontroleerd worden. De behandeling met eltrombopag moet hervat worden volgens de aanwijzingen betreffende dosering en wijze van toediening (zie rubriek 4.2).

In de klinische studies was er één melding van overdosering waarbij de patiënt 5.000 mg eltrombopag had ingenomen. De gemelde bijwerkingen waren lichte huiduitslag, voorbijgaande bradycardie, ALAT- en ASAT-verhogingen en vermoeidheid. De leverenzymen gemeten tussen 2 en 18 dagen na inname bereikten een piek van 1,6 maal de ASAT-bovenlimiet van de normaalwaarden [BLN], 3,9 maal de ALAT-BLN, en 2,4 maal de bilirubine-BLN. Het aantal bloedplaatjes was 672.000/µl op dag 18 na inname en het maximale aantal bloedplaatjes was 929.000/µl. Alle bijwerkingen verdwenen zonder restverschijnselen na behandeling.

Omdat eltrombopag niet significant door de nieren wordt geklaard en in hoge mate eiwitgebonden is, is hemodialyse naar verwachting geen effectieve methode om de klaring van eltrombopag te verhogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-bloedingsmiddelen, andere systemische hemostatica, ATC-code: B02BX 05

Werkingsmechanisme
TPO is het belangrijkste cytokine in de regulering van megakaryopoëse en bloedplaatjesaanmaak, en is het endogene ligans voor de trombopoëtine-receptor (TPO-R). Eltrombopag werkt in op het transmembrane gebied van humaan TPO-R en initieert signaalcascades, vergelijkbaar met maar niet identiek aan dat van endogeen trombopoëtine (TPO), leidend tot proliferatie en differentiatie uit beenmergvoorlopercellen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Studies bij patiënten met (primaire) immuuntrombocytopenie (ITP)
Twee fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies RAISE (TRA102537) en TRA100773B en twee open-label studies REPEAT (TRA108057) en EXTEND (TRA105325) onderzochten de veiligheid en werkzaamheid van eltrombopag bij volwassen patiënten die eerder waren behandeld voor ITP. In totaal werd eltrombopag gedurende ten minste 6 maanden toegediend aan 277 ITP-patiënten en gedurende ten minste 1 jaar aan 202 patiënten. De eenarmige fase II-studie TAPER (CETB115J2411) onderzocht de veiligheid en werkzaamheid van eltrombopag en het vermogen ervan om aanhoudende respons te induceren na stopzetting van de behandeling bij 105 volwassen ITP-patiënten die een terugval kregen of niet reageerden op de eerstelijnsbehandeling met corticosteroïden.

Dubbelblinde, placebogecontroleerde studies
RAISE:
197 ITP-patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar eltrombopag (n=135) of placebo (n=62), en de randomisatie werd gestratificeerd op basis van splenectomiestatus, gebruik van ITP-medicatie bij baseline, en het aantal bloedplaatjes bij baseline. De eltrombopagdosering werd gedurende de 6 maanden behandelduur aangepast op geleide van het individuele aantal bloedplaatjes. Alle patiënten startten de behandeling met 50 mg eltrombopag. Vanaf dag 29 tot aan het einde van de behandeling werd 15 tot 28% van de met eltrombopag behandelde patiënten gehouden op ≤25 mg en ontving 29% tot 53% 75 mg.

Daarbij konden patiënten de comedicatie van ITP-geneesmiddelen afbouwen en rescue-medicatie ontvangen volgens de lokale medische behandelrichtlijnen. Meer dan de helft van alle patiënten in elke behandelgroep had ≥3 voorafgaande ITP-behandelingen en 36% had voorafgaand een splenectomie.

Het gemiddelde aantal bloedplaatjes bij baseline was voor beide behandelgroepen 16.000/µl en bleef bij de eltrombopaggroep vanaf dag 15 bij alle visites gedurende de behandeling boven 50.000/µl; in tegenstelling hiermee bleef bij de placebogroep het gemiddelde aantal bloedplaatjes gedurende de gehele studie <30.000/µl.

Een respons op het aantal bloedplaatjes tussen 50.000-400.000/µl zonder rescue-behandeling werd bereikt bij significant meer patiënten in de met eltrombopag behandelde groep gedurende de 6 maanden behandelduur (p <0,001). Van de met eltrombopag behandelde patiënten bereikte 54% deze respons en van de met placebo behandelde patiënten 13% na 6 weken behandeling. Een vergelijkbare bloedplaatjesrespons werd gedurende de hele studie gehandhaafd bij respectievelijk 52% en 16% van de patiënten aan het einde van de 6 maanden behandelduur.

Tabel 3 Secundaire werkzaamheidseindpunten van RAISE

	eltrombopag n=135	**placebo n=62**
belangrijkste secundaire eindpunten		
aantal cumulatieve weken met bloedplaatjesaantallen (50.000 tot 400.000/µl, gemiddelde (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
patiënten met ≥75% van de metingen in het doelbereik (50.000 tot 400.000/µl), n (%)	51 (38)	4 (7)
p-waarde [a]	<0,001	
patiënten met een bloeding (WHO-graad 1-4) op enig moment gedurende de 6 maanden, n (%)	106 (79)	56 (93)
p-waarde [a]	0,012	
patiënten met een bloeding (WHO-graad 2-4) op enig moment gedurende de 6 maanden, n (%)	44 (33)	32 (53)
p-waarde [a]	0,002	

rescue-behandeling noodzakelijk, n (%)	24 (18)	25 (40)
p-waarde [a]	0,001	
patiënten die ITP-behandeling kregen ten tijde van baseline (n)	63	31
patiënten bij wie geprobeerd werd de baselinebehandeling te verminderen of te staken, n (%)[b]	37 (59)	10 (32)
p-waarde[a]		
	0,016	

a logistiek regressiemodel aangepast voor randomisatie stratificatievariabelen

b 21 van de 63 (33%) met eltrombopag behandelde patiënten die een ITP-geneesmiddel kregen ten tijde van baseline stopten permanent met alle baseline ITP-geneesmiddelen.

Ten tijde van baseline meldde respectievelijk meer dan 70% van de ITP-patiënten in elke behandelgroep een bloeding (WHO-graad 1-4) en meer dan 20% een klinisch-significante bloeding (WHO-graad 2-4). Het aandeel van met eltrombopag behandelde patiënten met een bloeding (WHO-graad 1-4) en met een klinisch-significante bloeding (WHO-graad 2-4) werd met circa 50% verminderd ten opzichte van baseline gedurende de 6 maanden behandelduur vanaf dag 15 tot aan het einde van de behandeling.

TRA100773B:
Het primaire werkzaamheidseindpunt was het aandeel responders, gedefinieerd als die ITP-patiënten die een verhoogd aantal bloedplaatjes hadden van ≥50.000/µl op dag 43, komend vanaf een baseline van <30.000/µl. Patiënten die voortijdig stopten vanwege een bloedplaatjesaantal van >200.000/µl werden gerekend tot de responders; degenen die stopten om een andere reden werden gerekend tot de non-responders, onafhankelijk van het aantal bloedplaatjes. Een totaal van 114 patiënten met eerder behandelde ITP werden 2:1 gerandomiseerd naar eltrombopag (n=76) of placebo (n=38).

Tabel 4 Werkzaamheidsresultaten van TRA100773B

	eltrombopag n=74	**placebo n=38**
belangrijkste primaire eindpunten		
geschikt voor werkzaamheidsanalyse, n	73	37
patiënten met een aantal bloedplaatjes ≥50.000/µl na maximaal 42 dagen van toediening (vergeleken met een baseline-aantal van <30.000/µl), n (%)	43 (59)	6 (16)
p-waarde[a]		
	<0,001	
belangrijkste secundaire eindpunten		
patiënten met beoordeling van een bloeding op dag 43, n	51	30
bloeding (WHO-graad 1-4), n (%)	20 (39)	18 (60)
p-waarde[a]		
	0,029	

a logistieke regressiemodel aangepast voor randomisatie stratificatievariabelen

Bij zowel de RAISE als de TRA100773B was de respons op eltrombopag in vergelijking met placebo vergelijkbaar, onafhankelijk van het gebruik van het ITP-geneesmiddel, van wel of geen splenectomie, en van het aantal bloedplaatjes op baseline (≤15.000/µl, >15.000/µl) bij randomisatie.

Bij de RAISE- en de TRA100773B-studies werd in de subgroep van ITP-patiënten met een aantal bloedplaatjes op baseline van ≤15.000/µl de streefwaarde (>50.000/µl) voor het gemiddelde aantal bloedplaatjes niet gehaald, hoewel bij beide studies 43% van de met eltrombopag behandelde patiënten na de 6 weken behandeling een respons vertoonde. Bovendien had, bij de RAISE-studie, 42% van de met eltrombopag behandelde patiënten met een aantal bloedplaatjes op baseline van ≤15.000/µl na de 6 maanden

behandeling een respons. Bij de RAISE-studie kreeg 42 tot 60% van de met eltrombopag behandelde patiënten 75 mg vanaf dag 29 tot aan het einde van de behandeling.

Open-label niet-gecontroleerde studies
REPEAT (TRA108057):
Deze open-label, repeat-dose studie (3 perioden van 6 weken behandeling gevolgd door 4 weken zonder behandeling) toonde aan dat onregelmatig gebruik met meerdere eltrombopag behandelperioden geen verlies van respons vertoonde.

EXTEND (TRA105325):
Eltrombopag werd toegediend aan 302 ITP-patiënten in deze open-label extensiestudie, 218 patiënten maakten 1 jaar af, 180 patiënten 2 jaar, 107 patiënten 3 jaar, 75 patiënten 4 jaar, 34 patiënten 5 jaar en 18 patiënten maakten 6 jaar af. Het gemiddelde aantal bloedplaatjes op baseline vóór behandeling met eltrombopag was 19.000/µl. Het gemiddelde aantal bloedplaatjes na 1, 2, 3, 4, 5, 6 en 7 jaar in de studie was respectievelijk 85.000/µl, 85.000/µl, 105.000/µl, 64.000/µl, 75.000/µl, 119.000/µl en 76.000/µl.

TAPER (CETB115J2411):
Dit was een eenarmige fase II-studie met ITP-patiënten die werden behandeld met eltrombopag na eerstelijnsfalen van corticosteroïden, ongeacht de tijd sinds de diagnose. In totaal namen 105 patiënten deel aan de studie en startten de behandeling met eltrombopag met 50 mg eenmaal daags (25 mg eenmaal daags voor patiënten van Oost-/Zuidoost-Aziatische afkomst). De dosis eltrombopag werd tijdens de behandelingsperiode aangepast op basis van het individuele aantal bloedplaatjes met als doel een bloedplaatjesaantal van ≥100.000/µl te bereiken.

Van de 105 patiënten die deelnamen aan het onderzoek en die ten minste één dosis eltrombopag kregen, voltooiden 69 patiënten (65,7%) de behandeling en stopten 36 patiënten (34,3%) de behandeling vroegtijdig.

Analyse van aanhoudende respons zonder behandeling
Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met een aanhoudende respons zonder behandeling tot maand 12. Patiënten die een bloedplaatjesaantal van ≥100.000/µl bereikten en gedurende 2 maanden het aantal bloedplaatjes rond 100.000/µl behielden (geen aantallen lager dan 70.000/µl) kwamen in aanmerking voor het afbouwen van eltrombopag en het staken van de behandeling. Om te worden beschouwd als patiënt die een aanhoudende respons zonder behandeling had bereikt, moest een patiënt bloedplaatjesaantallen ≥30.000/µl behouden, in afwezigheid van bloedingen of het gebruik van rescue-therapie, zowel tijdens de afbouwperiode van de behandeling als na het staken van de behandeling tot maand 12.

De duur van het afbouwen werd individueel vastgesteld afhankelijk van de startdosis en de respons van de patiënt. Het afbouwschema adviseerde dosisverlagingen van 25 mg om de 2 weken als het aantal bloedplaatjes stabiel was. Nadat de dagelijkse dosis gedurende 2 weken was verlaagd tot 25 mg, werd de dosis van 25 mg vervolgens gedurende 2 weken om de andere dag toegediend totdat de behandeling werd gestaakt. Het afbouwen werd in kleinere stappen van 12,5 mg om de twee weken gedaan voor patiënten van Oost-/Zuidoost-Aziatische afkomst. Wanneer een terugval (gedefinieerd als bloedplaatjesaantal <30.000/µl) optrad tijdens de behandelingsperiode van 12 maanden, kregen patiënten een nieuwe kuur eltrombopag aangeboden met de juiste startdosis.

Negenentachtig patiënten (84,8%) bereikten een volledige respons (aantal bloedplaatjes ≥100.000/µl) (stap 1, tabel 5) en 65 patiënten (61,9%) behielden de volledige respons gedurende ten minste 2 maanden zonder bloedplaatjesaantallen lager dan 70.000/µl (stap 2, tabel 5). Bij vierenveertig patiënten (41,9%) kon eltrombopag worden afgebouwd totdat de behandeling werd gestaakt, met behoud van het aantal bloedplaatjes ≥30.000/µl in afwezigheid van bloedingen of het gebruik van rescue-therapie (stap 3, tabel 5).

De studie voldeed aan de primaire doelstelling door aan te tonen dat met eltrombopag een aanhoudende respons zonder behandeling geïnduceerd kon worden in afwezigheid van bloedingen of het gebruik van

rescue-therapie, op maand 12 bij 32 van de 105 geïncludeerde patiënten (30,5%; p<0,0001; 95%-BI: 21,9, 40,2) (stap 4, tabel 5). Na 24 maanden behielden 20 van de 105 geïncludeerde patiënten (19,0%; 95%-BI: 12,0, 27,9) een aanhoudende respons zonder behandeling in afwezigheid van bloedingen of het gebruik van rescue-therapie (stap 5, tabel 5).

De mediane duur van aanhoudende respons na stopzetting van de behandeling tot maand 12 was 33,3 weken (min-max: 451) en de mediane duur van aanhoudende respons na stopzetting van de behandeling tot maand 24 was 88,6 weken (min-max: 57-107).

Na het afbouwen en staken van de behandeling met eltrombopag hadden 12 patiënten een verlies van respons, 8 van hen herstartten eltrombopag en 7 hadden een herstelrespons.
Tijdens de follow-up van 2 jaar hebben 6 van de 105 patiënten (5,7%) trombo-embolische voorvallen ervaren, waarvan 3 patiënten (2,9%) diep veneuze trombose, 1 patiënt (1,0%) oppervlakkige veneuze trombose, 1 patiënt (1,0%) trombose van sinus cavernosus, 1 patiënt (1,0%) een cerebrovasculair accident en 1 patiënt (1,0%) longembolie. Van de 6 patiënten ondervonden 4 patiënten trombo-embolische voorvallen die werden gemeld van graad 3 of hoger te zijn, en 4 patiënten hadden trombo-embolische voorvallen die als ernstig werden gemeld. Er werden geen fatale gevallen gemeld.

Twintig van de 105 patiënten (19,0%) ondervonden milde tot ernstige bloedingen tijdens de behandeling voordat het afbouwen begon. Vijf van de 65 patiënten (7,7%) die begonnen met afbouwen, ondervonden milde tot matige bloedingen tijdens het afbouwen. Er trad geen ernstige bloeding op tijdens het afbouwen. Twee van de 44 patiënten (4,5%) die de behandeling met eltrombopag afbouwden en staakten, ondervonden milde tot matige bloedingen na het staken van de behandeling tot maand 12. In deze periode trad geen ernstige bloeding op. Geen van de patiënten die stopten met eltrombopag en in het tweede jaar van follow-up gingen, ondervond een bloeding tijdens het tweede jaar. Twee fatale intracraniële bloedingen werden gemeld tijdens de follow-up van 2 jaar. Beide voorvallen deden zich voor tijdens de behandeling, niet in het kader van afbouw. De voorvallen werden niet geacht verband te houden met de behandeling in het onderzoek.

De algemene veiligheidsanalyse is consistent met eerder gerapporteerde gegevens en de risico-batenanalyse bleef ongewijzigd voor het gebruik van eltrombopag bij patiënten met ITP.

Tabel 5 Percentage patiënten met aanhoudende respons zonder behandeling op maand 12 en op maand 24 (volledige analyse) in TAPER

	Total aantal patiënten N=105		**Hypothesetesten**	
	n (%)	**95%-BI**	**p-waarde**	**Verwerping H0**
Stap 1: Patiënten die ten minste eenmaal het aantal van ≥100.000/µl bloedplaatjes bereikten	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Stap 2: Patiënten die een stabiel aantal bloedplaatjes behielden gedurende 2 maanden na het bereiken van 100.000/µl (geen tellingen <70.000/µl)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
Stap 3: Patiënten bij wie de behandeling met eltrombopag kon worden afgebouwd tot stopzetting van de behandeling, die het aantal bloedplaatjes ≥30.000/µl behielden zonder bloedingen of gebruik van enige rescue-therapie	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
Stap 4: Patiënten met een aanhoudende respons zonder behandeling tot maand 12, die het aantal bloedplaatjes ≥30.000/µl behielden bij afwezigheid van bloedingen of gebruik van enige rescue-therapie	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	<0.0001*	Ja
Stap 5: Patiënten met een aanhoudende respons zonder behandeling van maand 12 tot maand 24, met behoud	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

van het aantal bloedplaatjes ≥30.000/µl bij afwezigheid van bloedingen of gebruik van enige rescue-therapie				

N: Het totale aantal patiënten in de behandelingsgroep. Dit is de noemer voor percentageberekening (%).
n: aantal patiënten in de overeenkomstige categorie.
Het 95%-BI voor de frequentieverdeling werd berekend met behulp van de exacte methode van Clopper-Pearson. De Clopper-Pearsontest werd gebruikt om te testen of het percentage responders >15% was. BI en p-waarden worden gerapporteerd.
* Geeft statistische significantie aan (eenzijdig) op het 0,05-niveau

Resultaten van de analyse van de behandelingsrespons op basis van de tijd sinds de ITP-diagnose
Er werd een ad-hocanalyse uitgevoerd op de n=105 patiënten op basis van de tijd sinds de diagnose van ITP om de respons op eltrombopag te beoordelen in vier verschillende ITP-categorieën op basis van tijd sinds de diagnose (nieuw gediagnosticeerde ITP <3 maanden, aanhoudende ITP 3 tot <6 maanden, aanhoudende ITP 6 tot ≤12 maanden en chronische ITP >12 maanden). 49% van de patiënten (n=51) had een ITP-diagnose van <3 maanden, 20% (n=21) van 3 tot <6 maanden, 17% (n=18) van 6 tot ≤12 maanden en 14% (n=15) van >12 maanden.

Tot aan de cut-off datum (22 oktober 2021) werden patiënten blootgesteld aan eltrombopag gedurende een mediane (Q1-Q3) duur van 6,2 maanden (2,3-12,0 maanden). Het mediane (Q1-Q3) aantal bloedplaatjes bij baseline was 16.000/µl (7.800-28.000/µl).

De respons op het aantal bloedplaatjes, gedefinieerd als een aantal bloedplaatjes ≥50.000/µl ten minste één keer in week 9 zonder rescue-therapie, werd bereikt bij 84% (95%-BI: 71% tot 93%) van nieuw gediagnosticeerde ITP-patiënten, 91% (95%-BI: 70% tot 99%) en 94% (95%-BI: 73% tot 100%) van persistente ITP-patiënten (d.w.z. met ITP-diagnose respectievelijk 3 tot <6 maanden en 6 tot ≤12 maanden), en in 87% (95%-BI: 60% tot 98%) van chronische ITP-patiënten.

Het percentage complete respons, gedefinieerd als het aantal bloedplaatjes ≥100.000/µl ten minste eenmaal in week 9 zonder rescue-therapie, was 75% (95%-BI: 60% tot 86%) bij nieuw gediagnosticeerde ITP-patiënten, 76% (95%-BI: 53% tot 92%) en 72% (95%-BI: 47% tot 90%) bij persisterende ITP-patiënten (ITP-diagnose 3 tot <6 maanden en 6 tot ≤12 maanden respectievelijk), en 87% (95%-BI: 60% tot 98%) bij chronische ITP-patiënten.

De mate van duurzame respons, gedefinieerd als een aantal bloedplaatjes ≥50.000/µl voor ten minste 6 van de 8 opeenvolgende beoordelingen zonder rescue-therapie gedurende de eerste 6 maanden van het studie, was 71% (95% BI: 56% tot 83%) bij nieuw gediagnosticeerde ITP-patiënten, 81% (95%-BI: 58% tot 95%) en 72% (95%-BI: 47% tot 90,3%) bij persisterende ITP-patiënten (ITP-diagnose 3 tot <6 maanden en 6 tot ≤12 maanden respectievelijk) en 80% (95% BI: 52% tot 96%) bij chronische ITP-patiënten.

Bij beoordeling met de WHO-bloedingsschaal varieerde het percentage nieuw gediagnosticeerde en aanhoudende ITP-patiënten zonder bloeding in week 4 van 88% tot 95% vergeleken met 37% tot 57% bij aanvang. Voor chronische ITP-patiënten was dit 93% vergeleken met 73% bij baseline.

De veiligheid van eltrombopag was consistent in alle ITP-categorieën en in overeenstemming met het bekende veiligheidsprofiel.

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd waarbij eltrombopag vergeleken wordt met andere behandelingsopties (zoals splenectomie). De veiligheid van eltrombopag op lange termijn moet in overweging genomen worden alvorens de behandeling te starten.

Pediatrische patiënten (in de leeftijd van 1 tot 17 jaar)
De veiligheid en werkzaamheid van eltrombopag bij pediatrische patiënten zijn onderzocht in twee studies.

TRA115450 (PETIT2):
Het primaire eindpunt was een aanhoudende respons, gedefinieerd als het percentage patiënten behandeld met eltrombopag, vergeleken met placebo, dat een bloedplaatjesaantal ≥50.000/µl bereikte gedurende ten minste 6 van de 8 weken (in afwezigheid van rescue-behandeling), in week 5 tot 12 tijdens de dubbelblinde gerandomiseerde periode. Patiënten hadden ten minste 1 jaar de diagnose chronische ITP en waren refractair of hadden een terugval na ten minste één voorafgaande ITP-behandeling of waren om medische redenen niet in staat om andere ITP-behandelingen voort te zetten en hadden een bloedplaatjesaantal <30.000/µl. Tweeënnegentig patiënten werden gerandomiseerd naar eltrombopag (n=63) of placebo (n=29) in drie leeftijdscohortstrata (2:1). De eltrombopagdosering kon aangepast worden op basis van individuele plaatjesaantallen.

In totaal behaalde een significant hoger percentage patiënten met eltrombopag (40%) het primaire eindpunt vergeleken met patiënten met placebo (3%) (odds-ratio: 18,0 [95%-BI: 2,3-140,9] p <0,001), wat vergelijkbaar was in de drie leeftijdscohorten (tabel 6).

Tabel 6 Aanhoudende bloedplaatjesrespons-percentages per leeftijdscohort bij pediatrische patiënten met chronische ITP

	Eltrombopag n/N (%) [95%-BI]	**Placebo n/N (%) [95%-BI]**
Cohort 1 (12 tot 17 jaar)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Cohort 2 (6 tot 11 jaar)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [n.v.t.]
Cohort 3 (1 tot 5 jaar)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [n.v.t.]

Patiënten met eltrombopag hadden statistisch minder rescue-medicatie nodig tijdens de gerandomiseerde periode vergeleken met patiënten met placebo (19% [12/63] vs. 24% [7/29], p = 0,032).

Bij aanvang meldde 71% van de patiënten in de eltrombopaggroep en 69% in de placebogroep een bloeding (WHO-graad 1-4). In week 12 was het percentage patiënten met eltrombopag dat een bloeding meldde gehalveerd ten opzichte van de uitgangssituatie (36%). In vergelijking meldde 55% van de patiënten met placebo een bloeding in week 12.

Het was patiënten alleen tijdens de open-label fase van de studie toegestaan om de ITP-behandeling van de uitgangssituatie te verminderen of te staken en 53% (8/15) van de patiënten kon de ITP-behandeling van de uitgangssituatie, voornamelijk corticosteroïden, verminderen (n=1) of staken (n=7) zonder rescue-medicatie nodig te hebben.

TRA108062 (PETIT):
Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat ten minste één keer een bloedplaatjesaantal ≥50.000/µl bereikte tussen week 1 en 6 van de gerandomiseerde periode. Patiënten waren gediagnostiseerd met ITP sinds ten minste 6 maanden en waren refractair of hadden een terugval na ten minste één voorafgaande ITP-behandeling met een bloedplaatjesaantal <30.000/µl (n=67). Patiënten werden tijdens de gerandomiseerde periode van de studie gerandomiseerd naar eltrombopag (n=45) of placebo (n=22) in drie leeftijdscohortstrata (2:1). De eltrombopagdosering kon aangepast worden op basis van individuele plaatjesaantallen.

In totaal behaalde een significant hoger percentage eltrombopagpatiënten (62%) het primaire eindpunt vergeleken met placebopatiënten (32%) (odds-ratio: 4,3 [95%-BI: 1,4-13,3] p = 0,011).

Een aanhoudende respons werd gezien bij 50% van de initiële responders gedurende 20 van de 24 weken in de PETIT 2-studie en gedurende 15 van de 24 weken in de PETIT-studie.

Studies bij patiënten met trombocytopenie in verband met een chronische hepatitis C-infectie
De werkzaamheid en veiligheid van eltrombopag bij gebruik ter behandeling van trombocytopenie bij patiënten met een HCV-infectie, zijn beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies. Bij ENABLE 1 vond antivirale behandeling plaats met peginterferon alfa-2a plus ribavirine, en bij ENABLE 2 vond antivirale behandeling plaats met peginterferon alfa-2b plus ribavirine. De patiënten kregen geen direct werkzame antivirale middelen. In beide studies konden patiënten met een bloedplaatjesaantal van <75.000/µl deelnemen, en vond stratificatie plaats op basis van het aantal bloedplaatjes (<50.000/µl, of ≥50.000/µl tot <75.000/µl), de HCV-RNA-waarde bij screening (<800.000 IE/ml en ≥800.000 IE/ml), en het HCV-genotype (genotype 2/3, of genotype 1/4/6).

De ziektekenmerken in de uitgangssituatie waren voor beide studies vergelijkbaar, en duidden op een HCV-patiëntenpopulatie met gecompenseerde cirrose. Het merendeel van de patiënten had HCV-genotype 1 (64%) en een brugvormende fibrose of cirrose. Van de patiënten had 31% eerdere behandeling tegen de HCV-infectie ondergaan, in de meeste gevallen bestaande uit gepegyleerd interferon plus ribavirine. Het mediane bloedplaatjesaantal in de uitgangssituatie was in beide behandelgroepen 59.500/µl: 0,8%, 28% en 72% van de geworven patiënten had een bloedplaatjesaantal van respectievelijk <20.000/µl, <50.000/µl en ≥50.000/µl.

De studies bestonden uit twee fases: een titratiefase en een antivirale-behandelingsfase. Tijdens de titratiefase kregen de patiënten eltrombopag op open-labelbasis om hun bloedplaatjesaantal te laten stijgen tot ≥90.000/µl in het geval ENABLE 1, en tot ≥100.000/µl in het geval van ENABLE 2. De mediane duur tot het bereiken van het beoogde aantal bloedplaatjes van ≥90.000/µl (ENABLE 1) of ≥100.000/µl (ENABLE 2) was 2 weken.

Bij beide studies was het primaire werkzaamheidseindpunt de aanhoudende virologische respons (sustained virological response (SVR)), gedefinieerd als het aandeel patiënten bij wie 24 weken na afloop van de behandelperiode geen HCV-RNA kon worden aangetoond.

In beide studies met HCV-patiënten bleek het aandeel patiënten dat een SVR bereikte, onder de met eltrombopag behandelde patiënten (n=201, 21%) groter te zijn dan onder de met placebo behandelde patiënten (n=65, 13%) (zie tabel 7). Dit hogere aandeel patiënten met een SVR onder de eltrombopag-gebruikers werd bij alle randomisatiestrata-subgroepen waargenomen (baseline bloedplaatjestelling (<50.000 vs. >50.000), virale lading (<800.000 IE/ml vs. ≥800.000 IE/ml) en genotype (2/3 vs. 1/4/6)).

Tabel 7 Virologische respons bij HCV-patiënten in studie ENABLE 1 en ENABLE 2

	Gepoolde Gegevens		**ENABLE 1[a]**		**ENABLE 2[b]**	
Patiënten die het beoogde bloedplaatjesaantal bereikten en begonnen met antivirale behandeling [c]	1439/1520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	**Placebo**	**Eltrombopag**	**Placebo**	**Eltrombopag**	**Placebo**
Totaal aantal patiënten dat startte met de antivirale behandelingsfase	**n=956**	**n=485**	**n=450**	**n=232**	**n=506**	**n=253**
	% patiënten met een virologische respons					
Totaal SVR [d]	21	13	23	14	19	13
HCV RNA-genotype						

Genotype 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotype 1/4/6[e]	15	8	18	10	13	7
Albuminewaarden[f]						
≤35g/l	11	8				
>35g/l	25	16				
MELD-waarde [f]						
≥10	18	10				
<10	23	17				

a Eltrombopag gebruikt in combinatie met peginterferon alfa-2a (180 µg eenmaal per week gedurende 48 weken bij genotype 1/4/6; gedurende 24 weken bij genotype 2/3) plus ribavirine (800 tot 1200 mg per dag, verdeeld over 2 doses, oraal toegediend)

b Eltrombopag gebruikt in combinatie met peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg eenmaal per week gedurende 48 weken bij genotype 1/4/6; gedurende 24 weken bij genotype 2/3) plus ribavirine (800 tot 1400 mg verdeeld over 2 doses, oraal toegediend)

c Het beoogde aantal bloedplaatjes was ≥90.000/µl bij ENABLE 1, en ≥100.000/µl bij ENABLE 2. Voor ENABLE 1 werden 1.682 patiënten gerandomiseerd in de antivirale behandelfase; 2 patiënten trokken hun toestemming in voordat ze de antivirale behandeling kregen

d *p-waarde* <0,05 voor eltrombopag vs. placebo

e 64% van de patiënten aan ENABLE 1 en ENABLE 2 had genotype 1

f Post-hoc analyses

De studies leverden onder andere de volgende, secundaire bevindingen op. Er waren significant minder eltrombopag-gebruikers dan placebogebruikers die voortijdig stopten met hun antivirale behandeling (45% vs. 60%; p = <0,0001). Onder de eltrombopag-gebruikers was het aandeel patiënten waarbij geen dosisverlaging van de antivirale medicatie nodig was, hoger dan onder de placebogebruikers (45% vs. 27%). Behandeling met eltrombopag resulteerde in uitstel en een lagere frequentie van peginterferon-dosisverlagingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek

Bij een populatie PK-analyse werden de plasma-eltrombopag concentratietijdgegevens, afgenomen bij 88 patiënten met ITP bij studies TRA100773A en TRA100773B, gecombineerd met de gegevens van 111 gezonde volwassen proefpersonen. De plasma eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$- en C_{max}-schattingen voor ITP-patiënten zijn hieronder vermeld (zie tabel 8).

Tabel 8 Geometrisch gemiddelde (95% betrouwbaarheidsintervallen) van steady-state plasma eltrombopag farmacokinetische parameters bij volwassenen met ITP

Eltrombopagdosering, eenmaal daags	**N**	**$AUC_{(0-\tau)}$[a], µg.uur/ml**	**C_{max}[a], µg /ml**
30 mg	28	47 (39; 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88; 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143; 198)	12,7 (11,0; 14,5)

a $AUC_{(0-\tau)}$ en C_{max} gebaseerd op post-hoc populatie-PK-schattingen.

Plasmaconcentratie-tijdgegevens van eltrombopag, afkomstig van 590 patiënten met een HCV-infectie die deelnamen aan de fase III-studies TPL103922/ENABLE 1 en TPL108390/ENABLE 2, werden gecombineerd met de gegevens van patiënten met een HCV-infectie die deelnamen aan de fase II-studie TPL102357 en met de gegevens van gezonde volwassen proefpersonen in een populatie PK-analyse. In tabel 10 worden voor de HCV-patiënten die deelnamen aan de fase III-studies, de geschatte C_{max} en $AUC_{(0-\tau)}$ van eltrombopag in het plasma weergegeven voor elke onderzochte dosering.

Tabel 9 Geometrisch gemiddelde (95%-BI) van farmacokinetische parameters van steady state plasma-eltrombopag bij patiënten met een chronische HCV- infectie

Eltrombopagdosering (eenmaal daags)	**N**	**$AUC_{(0-\tau)}$ (µg.uur/ml)**	**C_{max} (µg /ml)**
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97, 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81, 21,91)

Gegevens weergegeven als geometrisch gemiddelde (95%-BI).
$AUC_{(0-\tau)}$ en C_{max} gebaseerd op post-hoc populatie-PK-schattingen bij de hoogste dosering opgenomen in de gegevens van de afzonderlijke patiënten.

Absorptie en biologische beschikbaarheid
Eltrombopag wordt geabsorbeerd met een piekconcentratie optredend 2-6 uur na orale toediening. Toediening van eltrombopag tegelijkertijd met antacida en andere polyvalente kationen-bevattende middelen, zoals zuivelproducten en minerale supplementen, reduceert de eltrombopag-blootstelling significant (zie rubriek 4.2). In een studie naar de relatieve biologische beschikbaarheid bij volwassenen, was de plasma $AUC_{(0-\infty)}$ van eltrombopag poeder voor orale suspensie 22% groter dan die van de filmomhulde tabletformulering. De absolute orale biologische beschikbaarheid van eltrombopag na toediening aan mensen is niet vastgesteld. Op basis van excretie via urine en metabolieten uitgescheiden in feces, werd geschat dat de orale absorptie van geneesmiddelgerelateerd materiaal na inname van een enkelvoudige opgeloste dosering eltrombopag van 75 mg ten minste 52% is.

Distributie
Eltrombopag wordt in hoge mate gebonden aan humane plasma-eiwitten (>99,9%), voornamelijk aan albumine. Eltrombopag is een substraat voor BCRP, maar is geen substraat voor P-glycoproteïne of voor OATP1B1.

Biotransformatie
Eltrombopag wordt primair gemetaboliseerd door splitsing, oxidatie en conjugatie met glucuronzuur, glutathion of cysteïne. Bij een humane radiolabelling studie, was eltrombopag verantwoordelijk voor ongeveer 64% van de plasma radioactieve koolstof $AUC_{0-\infty}$. Minder belangrijke metabolieten als gevolg van glucuronidering en oxidatie werden eveneens aangetoond. *In vitro*-studies wijzen erop dat CYP1A2 en CYP2C8 verantwoordelijk zijn voor het oxidatieve metabolisme van eltrombopag. Uridinedifosfoglucuronyltransferase UGT1A1 en UGT1A3 zijn verantwoordelijk voor glucoronidering, en bacteriën in de dunne darm zouden verantwoordelijk kunnen zijn voor de splitsingsroute.

Eliminatie
Geabsorbeerd eltrombopag wordt uitgebreid gemetaboliseerd. De voornaamste route van eltrombopag-uitscheiding is via de feces (59%) terwijl 31% van de dosis in de urine wordt teruggevonden als metabolieten. Onveranderd oorspronkelijk eltrombopag wordt niet teruggevonden in urine. Ongeveer 20% van de dosis wordt als onveranderd eltrombopag uitgescheiden in de feces. De plasma-eliminatie-halfwaardetijd van eltrombopag is ongeveer 21-32 uur.

Farmacokinetische interacties
Glucuronidering speelt een ondergeschikte rol in het metabolisme van eltrombopag, zoals blijkt uit een studie bij mensen met radio-gelabeld eltrombopag. Studies met humane levermicrosomen identificeerden UGT1A1 en UGT1A3 als de enzymen verantwoordelijk voor eltrombopag-glucuronidering. Eltrombopag

was *in vitro* een remmer van een aantal UGT-enzymen. Klinisch-significante geneesmiddeleninteracties, waarbij glucuronidering is betrokken, worden niet verwacht vanwege het beperkte aandeel van individuele UGT-enzymen in de glucuronidering van eltrombopag.

Ongeveer 21% van een eltrombopagdosis kan metabolisme door oxidatie ondergaan. Studies met humane levermicrosomen identificeerden CYP1A2 en CYP2C8 als de enzymen verantwoordelijk voor eltrombopagoxidatie. Op basis van *in vitro* en *in vivo* gegevens remt of induceert eltrombopag de CYP-enzymen niet (zie rubriek 4.5).

In vitro-studies hebben aangetoond dat eltrombopag een remmer is van het OATP1B1 transportereiwit en een remmer is van het BCRP-transportereiwit en dat eltrombopag de blootstelling van het OATP1B1- en BRCP-substraat rosuvastatine verhoogt in een klinische geneesmiddeleninteractiestudie (zie rubriek 4.5). Bij de klinische studies met eltrombopag werd een dosisverlaging van 50% aangeraden voor statines.

Eltrombopag bindt door chelatie met polyvalente kationen zoals ijzer, calcium, magnesium, aluminium, selenium en zink (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

In vitro studies toonden aan dat eltrombopag geen substraat is voor de organische aniontransporterpolypeptide OATB1B1, maar een inhibitor van deze transporter is (IC50 waarde van 2,7 μM [1,2 μg/ml]). *In vitro* studies toonden ook aan dat eltrombopag een remmer en substraat van borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) is (IC50 waarde van 2,7 μM [1,2 μg/ml]).

Bijzondere patiëntenpopulaties

Verminderde nierfunctie
De farmacokinetiek van eltrombopag is onderzocht na toediening van eltrombopag aan volwassen patiënten met verminderde nierfunctie. Na toediening van een enkelvoudige 50 mg dosis was de $AUC_{0-\infty}$ van eltrombopag bij patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie 32% tot 36% lager dan bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie 60% lager. Er was een aanzienlijke variabiliteit en een significante overlap in blootstelling tussen patiënten met verminderde nierfunctie en gezonde proefpersonen. Ongebonden (werkzame) eltrombopagconcentraties voor dit geneesmiddel, dat in grote mate eiwitgebonden is, werden niet gemeten. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten eltrombopag gebruiken met voorzichtigheid en onder nauwkeurige controle, bijvoorbeeld door het bepalen van serum creatinine en/of door het uitvoeren van analyse van urine (zie rubriek 4.2). De werkzaamheid en veiligheid van eltrombopag zijn niet vastgesteld bij patiënten met zowel een matig tot ernstig verminderde nierfunctie als een verminderde leverfunctie.

Verminderde leverfunctie
De farmacokinetiek van eltrombopag is onderzocht na toediening van eltrombopag aan volwassen patiënten met een verminderde leverfunctie. Na toediening van een enkelvoudige 50 mg dosis was de $AUC_{0-\infty}$ van eltrombopag bij patiënten met een mild verminderde leverfunctie 41% hoger dan bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie 80% tot 93% hoger. Er was een aanzienlijke variabiliteit en een significante overlap in blootstelling tussen patiënten met verminderde leverfunctie en gezonde proefpersonen. Ongebonden (werkzame) eltrombopagconcentraties voor dit geneesmiddel, dat in grote mate eiwitgebonden is, werden niet gemeten.

De invloed van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van eltrombopag na herhaalde toediening is geëvalueerd gebruikmakend van een populatiefarmacokinetische analyse bij 28 gezonde volwassenen en 714 patiënten met een verminderde leverfunctie (673 patiënten met een HCV-infectie en 41 patiënten met een chronische leverziekte door een andere oorzaak). Van de 714 patiënten hadden er 642 een licht verminderde leverfunctie, 67 een matig verminderde leverfunctie, en 2 een ernstig verminderde leverfunctie. In vergelijking met de gezonde proefpersonen was de $AUC_{(0-\tau)}$ van eltrombopag in het plasma

bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie met circa 111% (95%-BI: 45% tot 283%) verhoogd en bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie met circa 183% (95%-BI: 90% tot 459%) verhoogd.

Daarom mag eltrombopag niet worden toegediend aan ITP-patiënten met een verminderde leverfunctie (Child-Pugh-score ≥5), tenzij het verwachte voordeel groter is dan het aanwezige risico op vena-portatrombose (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Bij HCV-patiënten dient een startdosering van 25 mg eltrombopag eenmaal daags te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Afkomst (ras)
De invloed van Oost-Aziatische afkomst op de farmacokinetiek van eltrombopag werd bepaald door middel van een populatie farmacokinetische analyse bij 111 gezonde volwassenen (31 Oost-Aziaten) en bij 88 patiënten met ITP (18 Oost-Aziaten). Gebaseerd op schattingen van de populatie farmacokinetische analyse hadden Oost-Aziatische ITP-patiënten ongeveer een 49% hogere plasma-eltrombopag-$AUC_{(0-\tau)}$-waarde in vergelijking met niet-Oost-Aziatische patiënten, die voornamelijk Indo-Europees waren (zie rubriek 4.2).

De invloed van Oost-/Zuidoost-Aziatische afkomst op de farmacokinetiek van eltrombopag werd bepaald door middel van een populatiefarmacokinetische analyse bij 635 patiënten met een HCV-infectie (145 Oost-Aziatische en 69 Zuidoost-Aziatische patiënten). Op basis van schattingen uit de populatiefarmacokinetische analyse, bleken Oost-/Zuidoost-Aziatische patiënten een ongeveer 55% hogere plasma-eltrombopag-$AUC_{(0-\tau)}$-waarde te hebben dan patiënten van andere afkomst, die grotendeels een Indo-Europese afkomst hadden (zie rubriek 4.2).

Geslacht
De invloed van het geslacht op de farmacokinetiek van eltrombopag werd bepaald door middel van een populatie farmacokinetische analyse bij 111 gezonde volwassenen (14 vrouwen) en 88 patiënten met ITP (57 vrouwen). Gebaseerd op schattingen van de populatie farmacokinetische analyse hadden vrouwelijke ITP-patiënten een ongeveer 23% hogere plasma-eltrombopag-$AUC_{(0-\tau)}$-in vergelijking met mannelijke patiënten, zonder dat er werd gecorrigeerd voor verschillen in lichaamsgewicht.

De invloed van het geslacht op de farmacokinetiek van eltrombopag werd bepaald door middel van een populatiefarmacokinetische analyse bij 635 patiënten met een HCV-infectie (van wie 260 vrouwelijke patiënten). Op basis van modelschattingen bleken vrouwelijke HCV- patiënten een ongeveer 41% hogere plasma-eltrombopag-$AUC_{(0-\tau)}$ te hebben dan mannelijke patiënten.

Leeftijd
De invloed van de leeftijd op de farmacokinetiek van eltrombopag werd bepaald door middel van een populatiefarmacokinetische analyse bij 28 gezonde proefpersonen, 673 patiënten met een HCV-infectie, en 41 patiënten met een chronische leverziekte door een andere oorzaak, allen in een leeftijd van 19 tot 74 jaar. Er zijn geen PK-gegevens beschikbaar over het gebruik van eltrombopag bij patiënten ≥75 jaar. Op basis van modelschattingen bleken oudere patiënten (≥65 jaar) een ongeveer 41% hogere plasma-eltrombopag-$AUC_{(0-\tau)}$ te hebben dan jongere patiënten (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten (in de leeftijd van 1 tot 17 jaar)
De farmacokinetiek van eltrombopag is onderzocht bij 168 pediatrische ITP-patiënten waarbij het middel eenmaal daags toegediend werd in twee studies, TRA108062/PETIT en TRA115450/PETIT-2. De schijnbare plasmaklaring van eltrombopag na orale toediening (CL/F) nam toe met een hoger lichaamsgewicht. De effecten van ras en geslacht op de geschatte plasma-CL/F van eltrombopag kwamen overeen bij pediatrische en volwassen patiënten. Bij Oost-/Zuidoost-Aziatische pediatrische ITP-patiënten was de plasma-$AUC_{(0-\tau)}$-waarde van eltrombopag ongeveer 43% hoger dan bij patiënten die niet van Aziatische afkomst waren. Bij vrouwelijke pediatrische ITP-patiënten was de plasma-$AUC_{(0-\tau)}$-waarde van eltrombopag ongeveer 25% hoger dan bij mannelijke patiënten.

De farmacokinetische parameters van eltrombopag bij pediatrische ITP-patiënten staan weergegeven in tabel 10.

Tabel 10 Geometrisch gemiddelde (95%-BI) farmacokinetische plasma-"steady-state"-parameters van eltrombopag bij pediatrische ITP-patiënten (toedieningsschema van 50 mg eenmaal daags)

Leeftijd	**C_{max} (µg/ml)**	**$AUC_{(0-\tau)}$ (µg.uur/ml)**
12 tot 17 jaar (n=62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6 tot 11 jaar (n=68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1 tot 5 jaar (n=38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)

Gegevens getoond als geometrisch gemiddelde (95%-BI) $AUC_{(0-\tau)}$ en C_{max} gebaseerd op PK-populatie post-hocschattingen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veiligheidsfarmacologie en herhaalde-dosistoxiciteit
Eltrombopag stimuleert bij muizen, ratten en honden de bloedplaatjesproductie niet, vanwege zijn unieke TPO-receptorspecificiteit. Daarom geven gegevens bij deze dieren geen volledig beeld van de mogelijke bijwerkingen die in verband gebracht kunnen worden met de farmacologie van eltrombopag bij mensen, inclusief reproductie- en carcinogeniteitstudies.

Behandelingsgerelateerde cataracten werden waargenomen bij knaagdieren en deze waren dosis- en tijdsafhankelijk. Bij ≥6 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 75 mg/dag bij volwassen ITP-patiënten, en bij 3 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/ dag bij volwassen HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC, werden cataracten waargenomen na 6 weken dosering bij muizen en na 28 weken dosering bij ratten. Bij ≥4 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 75 mg/dag bij ITP-patiënten, en bij 2 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/ dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC, werden cataracten waargenomen na 13 weken dosering bij muizen en na 39 weken dosering bij ratten. Bij nog niet gespeende jonge ratten werd bij niet-getolereerde doses, toegediend vanaf dag 4-32 (ongeveer overeenkomend met een mens van 2 jaar aan het einde van de toedieningsperiode), oculaire opaciteit waargenomen (histologie niet uitgevoerd) bij 9 maal de maximale klinische blootstelling bij de mens bij gebruik van 75 mg/dag bij pediatrische ITP-patiënten, gebaseerd op de AUC. Cataracten werden echter niet waargenomen bij jonge ratten die getolereerde doses kregen bij 5 maal de humane klinische blootstelling bij pediatrische ITP-patiënten, gebaseerd op de AUC. Cataracten werden niet waargenomen bij volwassen honden na 52 weken dosering (bij 2 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 75 mg/dag bij volwassen of pediatrische ITP-patiënten, en bij een blootstelling gelijkwaardig aan de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC).

Renale tubulaire toxiciteit werd waargenomen bij maximaal 14 dagen durende studies bij muizen en ratten bij blootstellingen die normaliter in verband gebracht worden met morbiditeit en mortaliteit. Tubulaire toxiciteit werd ook waargenomen bij een 2 jaar durende orale carcinogeniteitsstudie bij muizen met doseringen van 25, 75 en 150 mg/kg/dag. De effecten waren minder ernstig bij lagere doseringen en werden gekarakteriseerd door een spectrum van regeneratieve veranderingen. De blootstelling bij de laagste dosering was 1,2 of 0,8 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 75 mg/dag bij volwassen of pediatrische ITP-patiënten, en 0,6 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC. Renale effecten werden niet waargenomen bij ratten na 28 weken of bij honden na 52 weken bij blootstellingen aan vier- en tweemaal de humane klinische blootstelling bij

volwassen ITP-patiënten en bij blootstellingen 3 of 2 maal de humane klinische blootstelling bij pediatrische ITP-patiënten bij gebruik van 75 mg/dag, en bij tweemaal de humane klinische blootstelling en een blootstelling gelijkwaardig aan de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC.

Degeneratie en/of necrose van levercellen, vaak vergezeld van verhoogde serum leverenzymen, werd waargenomen bij muizen, ratten en honden bij doseringen die in verband werden gebracht met morbiditeit en mortaliteit of met doseringen die slecht werden verdragen. Er werden geen levereffecten waargenomen na chronische dosering bij ratten (28 weken) en bij honden (52 weken) bij blootstellingen van vier- en tweemaal de humane klinische blootstelling bij volwassen ITP-patiënten en bij blootstellingen 3 of 2 maal de humane klinische blootstelling bij pediatrische ITP-patiënten bij gebruik van 75 mg/dag en bij tweemaal de humane klinische blootstelling of een blootstelling gelijkwaardig aan de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC.

Bij slecht verdragen doseringen bij ratten en honden (>10 of 7 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 75 mg/dag bij volwassen of pediatrische ITP-patiënten, en >4 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC), werden bij kortdurende studies verminderde aantallen reticulocyten en regeneratieve beenmergerytrocythyperplasie (alleen bij ratten) waargenomen. Er waren geen noemenswaardige effecten op de rode bloedcelmassa of het reticulocytenaantal na dosering tot aan 28 weken bij ratten, 52 weken bij honden en 2 jaar bij muizen of ratten bij maximale goed verdragen doseringen, resulterend in blootstelling aan twee- tot viermaal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 75 mg/dag bij volwassen of pediatrische ITP-patiënten, en aan ≤2 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC.

Endostale hyperostose werd waargenomen bij een 28 weken durende toxiciteitsstudie bij ratten met een niet-getolereerde dosering van 60 mg/kg/dag (6 maal of 4 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 75 mg/dag bij volwassen of pediatrische ITP-patiënten, en 3 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC). Er werden geen botveranderingen waargenomen bij muizen en ratten na een levenslange blootstelling (2 jaar) aan 4 maal of 2 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 75 mg/dag bij volwassen of pediatrische ITP-patiënten, en aan 2 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC.

Carcinogeniteit en mutageniteit

Eltrombopag was niet carcinogeen bij muizen bij doseringen tot aan 75 mg/kg/dag of bij ratten bij doseringen van 40 mg/kg/dag (blootstellingen tot aan 4 of 2 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 75 mg/dag bij volwassen of pediatrische ITP-patiënten, en 2 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC). Eltrombopag was niet mutageen of clastogeen bij een bacteriële mutatietest en ook niet bij twee *in vivo* testen bij ratten (micronucleus en ongeplande DNA synthese, 10 maal of 8 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 75 mg/dag bij volwassen of pediatrische ITP-patiënten, en 7 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de C_{max}). Bij de *in vitro* muizenlymfoomtest was eltrombopag marginaal positief (<drievoudige verhoging van de mutatiefrequentie). Deze *in vitro* en *in vivo* resultaten suggereren dat eltrombopag geen risico met zich meebrengt op genotoxiciteit bij mensen.

Reproductietoxiciteit

Eltrombopag had geen invloed op de vrouwelijke fertiliteit, vroege embryonale ontwikkeling of de embryofoetale ontwikkeling bij ratten bij doseringen van tot aan 20 mg/kg/dag (tweemaal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 75 mg/dag bij volwassen of adolescente (12-17 jaar oud) ITP-patiënten, en een blootstelling gelijkwaardig aan de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC). Verder was er geen effect op de embryonale

ontwikkeling bij konijnen bij doseringen tot aan 150 mg/kg/dag, de hoogste geteste dosering (0,3 tot 0,5 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 75 mg/dag bij ITP-patiënten en 100 mg/dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC). Echter, bij een maternale toxische dosering van 60 mg/kg/dag (6 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 75 mg/dag bij ITP-patiënten en 3 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC) bij ratten, werd de eltrombopagbehandeling in verband gebracht met embryo-letaliteit (verhoogd pre- en postimplantatieverlies), verminderd foetaal lichaamsgewicht en zwanger uterien gewicht in de vrouwelijke fertiliteitsstudie en een lage incidentie van cervicale ribben en een verminderd foetaal lichaamsgewicht bij de embryofoetale ontwikkelingsstudie. Eltrombopag mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus (zie rubriek 4.6). Eltrombopag had geen invloed op de mannelijke fertiliteit bij ratten bij doseringen tot aan 40 mg/kg/dag, de hoogste geteste dosering (3 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 75 mg/dag bij ITP-patiënten, en 2 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC). Bij de pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten waren er geen ongewenste effecten op de zwangerschap, de bevalling of de lactatie van F0 vrouwelijke ratten bij maternale niet-toxische doseringen (10 en 20 mg/kg/dag) en geen effecten op de groei, ontwikkeling, neurogedrag of fertiliteit van het nageslacht (F1). Eltrombopag werd aangetoond in het plasma van alle F1 rattenpups gedurende de gehele 22 uur-durende monsterafname volgend op de toediening van het geneesmiddel aan F0 moederdieren; dit wijst erop dat eltrombopagblootstelling van de rattenpup waarschijnlijk gaat via de lactatie.

Fototoxiciteit
In vitro-studies met eltrombopag suggereren een mogelijk fototoxiciteitsrisico; echter, bij knaagdieren was er geen bewijs van cutane fototoxiciteit (10 of 7 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 75 mg/dag bij volwassen of pediatrische ITP-patiënten, en 5 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC) of van oculaire fototoxiciteit (≥4 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 75 mg/dag bij volwassen of pediatrische ITP-patiënten, en 3 maal de humane klinische blootstelling bij gebruik van 100 mg/dag bij HCV-patiënten, gebaseerd op de AUC). Bovendien leverde een klinisch farmacologische studie bij 36 personen geen bewijs dat de fotosensitiviteit was toegenomen na toediening van 75 mg eltrombopag. Dit werd gemeten via de vertraagde fototoxische index. Aangezien echter geen specifieke preklinische studie kon worden uitgevoerd, kan een potentieel risico op fotoallergische reacties niet worden uitgesloten.

Studies bij jonge dieren
Bij niet-getolereerde doses bij ratten vóór het spenen werden oculaire troebelingen waargenomen. Bij getolereerde doses werden geen oculaire troebelingen waargenomen. (zie hierboven, subsectie ‘Veiligheidsfarmacologie en herhaalde-dosistoxiciteit’). Samenvattend kan, rekening houdend met de blootstellingsmarges op basis van de AUC, een risico op eltrombopag-gerelateerde cataract bij pediatrische patiënten niet worden uitgesloten. Er zijn geen data bij jonge ratten gevonden die duiden op een hoger toxiciteitsrisico van eltrombopag voor pediatrische vs. volwassen ITP-patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Microkristallijne cellulose
Mannitol
Povidon
Isomalt (E 953)
Calciumsilicaat
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling
Relatrom 25 mg en 50 mg, filmomhulde tabletten
Hypromellose
Titaandioxide (E 171)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Triacetine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Relatrom 25 mg en 50 mg, filmomhulde tabletten
Aluminium blisterverpakkingen (oPA/Al/PVC-Al) in dozen met 10, 14, 28, 30 of 84 filmomhulde tabletten en eenheidsblisterverpakkingen in dozen van 10x1, 14x1, 28x1, 30x1 of 84x1 filmomhulde tabletten.
Multiverpakking van 84 (3 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Rafarm S.A.
Korinthou 12
Neo Psichiko
154 51
Griekenland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Relatrom 25 mg, filmomhulde tabletten	RVG 130872
Relatrom 50 mg, filmomhulde tabletten	RVG 130875

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 februari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 1: 18 april 2024