1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revolade® 12,5 mg Filmtabletten
Revolade® 25 mg Filmtabletten
Revolade® 50 mg Filmtabletten
Revolade® 75 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Revolade 12,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Eltrombopagdi(olamin), entsprechend 12,5 mg Eltrombopag.

Revolade 25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Eltrombopagdi(olamin), entsprechend 25 mg Eltrombopag.

Revolade 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Eltrombopagdi(olamin), entsprechend 50 mg Eltrombopag.

Revolade 75 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Eltrombopagdi(olamin), entsprechend 75 mg Eltrombopag.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Revolade 12,5 mg Filmtabletten

Weiße, runde, bikonvexe Filmtablette (ungefähr 7,9 mm im Durchmesser), die auf einer Seite mit der Prägung „GS MZ1“ und „12,5“ versehen ist.

Revolade 25 mg Filmtabletten

Weiße, runde, bikonvexe Filmtablette (ungefähr 10,3 mm im Durchmesser), die auf einer Seite mit der Prägung „GS NX3“ und „25“ versehen ist.

Revolade 50 mg Filmtabletten

Braune, runde, bikonvexe Filmtablette (ungefähr 10,3 mm im Durchmesser), die auf einer Seite mit der Prägung „GS UFU“ und „50“ versehen ist.

Revolade 75 mg Filmtabletten

Rosa, runde, bikonvexe Filmtablette (ungefähr 10,3 mm im Durchmesser), die auf einer Seite mit der Prägung „GS FFS“ und „75“ versehen ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Revolade ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit primärer Immunthrombozytopenie (ITP) indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Revolade ist für die Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr und älter mit primärer Immunthrombozytopenie (ITP) indiziert, wenn diese 6 Monate oder länger nach Diagnosestellung andauert und die Patienten gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Revolade ist bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus-(HCV)-Infektion zur Behandlung einer Thrombozytopenie indiziert, wenn das Ausmaß der Thrombozytopenie der Hauptfaktor ist, der die Initiierung einer optimalen Interferon-basierten Therapie verhindert oder die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung einer optimalen Interferon-basierten Therapie limitiert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Revolade ist bei erwachsenen Patienten mit erworbener schwerer aplastischer Anämie (SAA) indiziert, die entweder gegenüber einer vorangegangenen Therapie mit Immunsuppressiva refraktär oder stark vorbehandelt und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Initiierung und Durchführung der Behandlung mit Eltrombopag sollte unter der Anleitung eines Arztes erfolgen, der in der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen oder dem Management der chronischen Hepatitis C und ihrer Komplikationen erfahren ist.

Dosierung

Die Dosierung von Eltrombopag muss individuell auf Basis der Thrombozytenzahl des jeweiligen Patienten festgelegt werden. Das Ziel einer Behandlung mit Eltrombopag sollte nicht die Normalisierung der Thrombozytenwerte sein.

Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen kann zu höheren Eltrombopag-Expositionen als die Gabe der Tabletten-Darreichungsform führen (siehe Abschnitt 5.2). Beim Wechsel zwischen der Tablette und dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollten die Thrombozytenzahlen 2 Wochen lang wöchentlich kontrolliert werden.

Primäre Immunthrombozytopenie

Die niedrigste Eltrombopag-Dosis, um eine Thrombozytenzahl von ≥ 50 000/µl zu erreichen und aufrechtzuerhalten, sollte verwendet werden. Dosisanpassungen sollten auf dem Ansprechen der Thrombozytenzahl basieren. Eltrombopag darf nicht zur Normalisierung der Thrombozytenzahl angewendet werden. In klinischen Studien stiegen die Thrombozytenzahlen im Allgemeinen innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Eltrombopag an und fielen innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach Absetzen ab.

Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren
Die empfohlene Anfangsdosis für Eltrombopag beträgt 50 mg einmal täglich. Bei Patienten ost-/südostasiatischer Abstammung sollte die Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 25 mg Eltrombopag einmal täglich begonnen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder im Alter von 1 Jahr bis 5 Jahren
Die empfohlene Anfangsdosis für Eltrombopag beträgt 25 mg einmal täglich.

Überwachung und Dosisanpassung
Nach Beginn der Behandlung mit Eltrombopag muss die Dosis so angepasst werden, dass eine Thrombozytenzahl von ≥ 50 000/µl erreicht und aufrechterhalten wird, um das Risiko von Blutungen zu reduzieren. Eine tägliche Dosis von 75 mg darf nicht überschritten werden.

Untersuchungen der klinisch-hämatologischen Parameter und Leberwerte sollten während der Therapie mit Eltrombopag regelmäßig durchgeführt werden; die Dosierung von Eltrombopag sollte anhand der Thrombozytenzahl entsprechend der Tabelle 1 modifiziert werden. Während der Therapie mit Eltrombopag sollte das große Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl und peripherem Blutausstrich wöchentlich kontrolliert werden, bis eine Stabilisierung der Thrombozytenzahl (≥ 50 000/µl über mindestens 4 Wochen) erreicht worden ist. Danach sollte das große Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl und peripherem Blutausstrich monatlich kontrolliert werden.

Eltrombopag kann zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung der ITP gegeben werden. Die Dosierung von gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln zur Behand-

Tabelle 1 Eltrombopag-Dosisanpassung bei ITP-Patienten

Thrombozytenzahl	Dosisanpassung oder Ansprechen
< 50 000/µl nach mindestens 2 Behandlungswochen	Erhöhung der Tagesdosis um 25 mg bis zu einem Maximum von 75 mg/Tag*.
≥ 50 000/µl bis ≤ 150 000/µl	Gabe der niedrigsten noch wirksamen Dosis von Eltrombopag und/oder der ITP-Begleitmedikation, um eine Thrombozytenzahl aufrechtzuerhalten, bei der Blutungen verhindert oder reduziert werden.
> 150 000/µl bis ≤ 250 000/µl	Verringerung der Tagesdosis um 25 mg. Nach einer Wartezeit von 2 Wochen erneute Überprüfung der Wirkung und gegebenenfalls weitere Dosisanpassung♦.
> 250 000/µl	Absetzen von Eltrombopag; Erhöhung der Kontrollen der Thrombozytenzahl auf zwei pro Woche. Sobald die Thrombozytenzahl auf ≤ 100 000/µl abgefallen ist, Wiederaufnahme der Behandlung mit einer um 25 mg reduzierten Dosis.

* Erhöhung der Dosis bei Patienten, die 25 mg Eltrombopag jeden zweiten Tag einnehmen, auf 25 mg einmal täglich.
♦ Bei Patienten, die 25 mg Eltrombopag einmal täglich einnehmen, sollte eine Dosierung von 12,5 mg einmal täglich oder alternativ von 25 mg jeden zweiten Tag in Erwägung gezogen werden.

lung der ITP sollte wie medizinisch geboten angepasst werden, um einen zu starken Anstieg der Thrombozytenzahl während der Therapie mit Eltrombopag zu vermeiden.

Bevor eine erneute Dosisanpassung in Betracht gezogen wird, ist es notwendig, mindestens 2 Wochen abzuwarten, um die Wirkung jeder Dosisanpassung auf das Ansprechen der Thrombozytenzahl des Patienten beobachten zu können.

Unabhängig von einer Verringerung oder Erhöhung der Dosis beträgt die übliche Dosisanpassung für Eltrombopag 25 mg einmal täglich.

Abbruch der Therapie
Die Behandlung mit Eltrombopag sollte abgebrochen werden, wenn die Thrombozytenzahl nach 4-wöchiger Behandlung mit 75 mg Eltrombopag einmal täglich nicht auf einen Wert ansteigt, der ausreichend hoch ist, um klinisch bedeutsame Blutungen zu vermeiden.

Die Patienten sollten in regelmäßigen Zeitabständen klinisch untersucht und die Weiterführung der Behandlung individuell durch den behandelnden Arzt entschieden werden. Bei nicht-splenektomierten Patienten sollte dies eine Beurteilung bezüglich einer Splenektomie beinhalten. Nach Abbruch der Behandlung ist ein erneutes Auftreten einer Thrombozytopenie wahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.4).

Mit chronischer Hepatitis-C-(HCV)-assoziierte Thrombozytopenie

Wenn Eltrombopag in Kombination mit einer antiviralen Therapie gegeben wird, wird bezüglich umfassender Angaben zu relevanten Sicherheitsinformationen oder Gegenanzeigen auf die Fachinformationen der jeweiligen gemeinsam angewendeten Arzneimittel verwiesen.

In klinischen Studien stiegen die Thrombozytenzahlen im Allgemeinen innerhalb 1 Woche nach Beginn der Therapie mit Eltrombopag an. Das Ziel der Behandlung mit Eltrombopag sollte im Einklang mit Empfehlungen aus der klinischen Praxis das Erreichen des Schwellenwerts für die Thrombozytenzahl sein, der für die Einleitung der antiviralen Therapie erforderlich ist. Während der antiviralen Therapie sollte das Ziel der Behandlung sein, die Thrombozytenzahl auf einem Niveau zu halten, das Blutungskomplikationen vorbeugt, normalerweise um die 50 000 bis 75 000/µl. Thrombozytenzahlen > 75 000/µl sollten vermieden werden. Die niedrigste Eltrombopag-Dosis, die zum Erreichen dieser Ziele erforderlich ist, sollte verwendet werden. Dosisanpassungen sollten auf dem Ansprechen der Thrombozytenzahl basieren.

Anfängliches Dosisschema
Die Anfangsdosis für Eltrombopag sollte 25 mg einmal täglich betragen. Bei HCV-Patienten ost-/südostasiatischer Abstammung und bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Überwachung und Dosisanpassung
Die Eltrombopag-Dosis sollte in 25-mg-Schritten alle 2 Wochen wie notwendig angepasst werden, um die vorgegebene Thrombozytenzahl zu erreichen, die für eine Einleitung der antiviralen Therapie erforderlich ist. Die Thrombozytenzahlen sollen vor Beginn der antiviralen Therapie wöchentlich kontrolliert werden. Nach Beginn der antiviralen Therapie kann die Thrombozytenzahl abfallen, daher sollte eine sofortige Reduktion der Eltrombopag-Dosis vermieden werden (siehe Tabelle 2).

Während der antiviralen Therapie sollte die Eltrombopag-Dosis den Erfordernissen angepasst werden, um eine Dosisreduktion von Peginterferon infolge abfallender Thrombozytenwerte, durch die Patienten einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt werden könnten, zu vermeiden (siehe Tabelle 2). Die Thrombozytenzahlen sollten während der antiviralen Therapie wöchentlich kontrolliert werden, bis stabile Thrombozytenzahlen erreicht werden, die sich normalerweise um 50 000 bis 75 000/µl bewegen. Danach sollte das große Blutbild einschließlich Thrombozytenzahlen und peripherem Blutausstrich in monatlichen Abständen kontrolliert werden. Eine Reduktion der Tagesdosis in 25-mg-Schritten sollte in Betracht gezogen werden, wenn die Thrombozytenzahl die erforderlichen Zielwerte überschreitet. Um den Effekt einer und weiterer nachfolgender Dosisreduktionen zu bewerten, wird empfohlen 2 Wochen zu warten.

Eine Dosis von 100 mg Eltrombopag einmal täglich darf nicht überschritten werden.

Abbruch der Therapie
Wenn nach 2-wöchiger Eltrombopag-Therapie in einer Dosis von 100 mg/Tag die zur Einleitung der antiviralen Therapie erforderlichen Thrombozytenwerte nicht erreicht werden, sollte Eltrombopag abgesetzt werden.

Die Behandlung mit Eltrombopag sollte beendet werden, wenn die antivirale Therapie abgesetzt wird, außer wenn andere Gründe es rechtfertigen. Übermäßige Anstiege der Thrombozytenzahlen oder nennenswerte Veränderungen der Leberwerte machen ebenso ein Absetzen erforderlich.

Schwere aplastische Anämie

Anfängliches Dosisschema
Die Behandlung mit Eltrombopag sollte mit einer Dosis von 50 mg einmal täglich eingeleitet werden. Bei Patienten ost-/südostasiatischer Abstammung sollte die Behandlung mit Eltrombopag in einer reduzierten Dosis von 25 mg einmal täglich eingeleitet werden (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit bestehenden zytogenetischen Chromosom-7-Anomalien sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Überwachung und Dosisanpassung
Das hämatologische Ansprechen erfordert eine Dosistitration, üblicherweise bis zu einer Dosis von 150 mg und kann nach Behandlungsbeginn mit Eltrombopag bis zu 16 Wochen dauern (siehe Abschnitt 5.1). Die Eltrombopag-Dosis sollte in 50-mg-Schritten alle 2 Wochen wie notwendig angepasst werden, um die vorgegebene Thrombozytenzahl von ≥ 50 000/µl zu erreichen. Bei Patienten, die 25 mg einmal täglich erhalten, sollte die Dosis zunächst auf 50 mg täglich angehoben werden, bevor die Dosis in 50-mg-Schritten erhöht wird. Eine Dosis von 150 mg pro Tag darf nicht überschritten werden. Die klinisch-hämatologischen Parameter und die Leberwerte sollten während der Therapie mit Eltrombopag regelmäßig überwacht werden und die Dosierung von Eltrombopag sollte basierend auf der Thrombozytenzahl entsprechend Tabelle 3 auf Seite 3 modifiziert werden.

Ausschleichen der Dosis bei Patienten mit Ansprechen aller drei Zelllinien (weiße Blutkörperchen, rote Blutkörperchen und Thrombozyten)
Bei Patienten, bei denen ein mindestens 8 Wochen anhaltendes Ansprechen aller drei Zelllinien einschließlich einer Unabhängigkeit von Transfusionen erreicht wurde: Die Eltrombopag-Dosis kann um 50 % vermindert werden.

Wenn die Blutzellzahlen nach 8 Wochen unter der reduzierten Dosis noch stabil sind, muss Eltrombopag abgesetzt und das Blutbild überwacht werden. Wenn die Throm-

Tabelle 2 Eltrombopag-Dosisanpassungen bei HCV-Patienten während der antiviralen Therapie

Thrombozytenzahl	Dosisanpassung oder Ansprechen
< 50 000/µl nach mindestens 2 Behandlungswochen	Erhöhung der Tagesdosis um 25 mg bis zu einem Maximum von 100 mg/Tag.
≥ 50 000/µl bis ≤ 100 000/µl	Gabe der niedrigsten noch ausreichenden Dosis von Eltrombopag, um eine Reduktion der Peginterferon-Dosis zu vermeiden.
> 100 000/µl bis ≤ 150 000/µl	Verringerung der Tagesdosis um 25 mg. Nach einer Wartezeit von 2 Wochen erneute Überprüfung der Wirkung und gegebenenfalls weitere Dosisanpassung♦.
> 150 000/µl	Absetzen von Eltrombopag; Erhöhung der Kontrollen der Thrombozytenzahl auf zwei pro Woche. Sobald die Thrombozytenzahl auf ≤ 100 000/µl abgefallen ist, Wiederaufnahme der Behandlung mit einer um 25 mg reduzierten Tagesdosis*.

* Bei Patienten, die bereits 25 mg Eltrombopag einmal täglich einnehmen, sollte überlegt werden, die Dosierung bei Wiederaufnahme mit 25 mg jeden zweiten Tag fortzusetzen.
♦ Nach Beginn der antiviralen Therapie können die Thrombozytenwerte abfallen, daher sollte eine sofortige Reduktion der Eltrombopag-Dosis vermieden werden.

Tabelle 3 Eltrombopag-Dosisanpassungen bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie

Thrombozytenzahl	Dosisanpassung oder Ansprechen
< 50 000/µl nach mindestens 2 Behandlungswochen	Erhöhung der Tagesdosis um jeweils 50 mg bis zu einem Maximum von 150 mg/Tag. Bei Patienten, die 25 mg einmal täglich erhalten, die Dosis zunächst auf 50 mg täglich anheben, bevor die Dosis in 50-mg-Schritten erhöht wird.
≥ 50 000/µl bis ≤ 150 000/µl	Gabe der niedrigsten noch wirksamen Dosis von Eltrombopag, um die Thrombozytenzahl aufrechtzuerhalten.
> 150 000/µl bis ≤ 250 000/µl	Verringerung der Tagesdosis um 50 mg. Nach einer Wartezeit von 2 Wochen erneute Überprüfung der Wirkung und gegebenenfalls weitere Dosisanpassung.
> 250 000/µl	Absetzen von Eltrombopag für mindestens eine Woche. Sobald die Thrombozytenzahl auf ≤ 100 000/µl abgefallen ist, Wiederaufnahme der Behandlung mit einer um 50 mg reduzierten Tagesdosis.

bozytenzahl auf < 30 000/µl, der Hämoglobinwert auf < 9 g/dl oder die absolute Neutrophilenzahl (ANC) auf < 0,5 × 10^9/l abfällt, kann die Behandlung mit Eltrombopag in der zuvor wirksamen Dosis wiederaufgenommen werden.

Abbruch der Therapie
Sollte nach einer 16-wöchigen Behandlung mit Eltrombopag kein hämatologisches Ansprechen erzielt worden sein, sollte die Therapie abgesetzt werden. Werden neue zytogenetische Anomalien festgestellt, muss überprüft werden, ob ein Fortführen der Therapie mit Eltrombopag angebracht ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Übermäßige Anstiege der Thrombozytenzahlen (wie in Tabelle 3 beschrieben) oder gravierende Veränderungen der Leberwerte machen ebenfalls ein Absetzen von Eltrombopag erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollten Eltrombopag mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung anwenden, zum Beispiel mittels Serum-Kreatinin-Tests und/oder Urinanalysen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen
Eltrombopag sollte nicht bei ITP-Patienten mit Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Wert ≥ 5) angewendet werden, es sei denn, der Nutzen übersteigt ein bereits identifiziertes Risiko für eine Portalvenenthrombose (siehe Abschnitt 4.4).

Falls die Gabe von Eltrombopag an ITP-Patienten mit Leberfunktionsstörung für notwendig erachtet wird, muss die anfängliche Dosis 25 mg einmal täglich betragen. Nach Therapiebeginn mit dieser Eltrombopag-Dosierung sollten bei ITP-Patienten mit Leberfunktionsstörung ein Zeitraum von 3 Wochen abgewartet werden, bevor die Dosis erhöht wird.

Bei thrombozytopenischen Patienten mit chronischer HCV und leichten Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Wert ≤ 6) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit chronischer HCV sowie Patienten mit SAA und Leberfunktionsstörungen sollten die Behandlung mit Eltrombopag mit einer Dosis von 25 mg einmal täglich beginnen (siehe Abschnitt 5.2). Nach Beginn der Behandlung mit Eltrombopag bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte ein Zeitraum von 2 Wochen abgewartet werden, bevor die Dosis erhöht wird.

Bei thrombozytopenischen Patienten mit fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung besteht unter der Behandlung mit Eltrombopag ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse, einschließlich hepatischer Dekompensation und thromboembolischer Ereignisse (TEEs), sowohl bei Vorbereitung für elektive Eingriffe als auch bei HCV-Patienten, die sich einer antiviralen Therapie unterziehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Ältere Patienten
Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Eltrombopag bei ITP-Patienten ab einem Alter von 65 Jahren und keine klinische Erfahrung bei ITP-Patienten über 85 Jahre vor. Insgesamt gesehen wurden in klinischen Studien mit Eltrombopag keine klinisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Sicherheit von Eltrombopag bei mindestens 65-jährigen und jüngeren Patienten gefunden. Auch andere berichtete klinische Erfahrungen fanden keine Unterschiede im Ansprechen zwischen älteren und jüngeren Patienten, jedoch kann eine größere Empfindlichkeit einzelner älterer Patienten nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Eltrombopag bei HCV- und SAA-Patienten über 75 Jahre vor. Bei diesen Patienten ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten ost-/südostasiatischer Abstammung
Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ost-/südostasiatischer Abstammung, auch bei solchen mit Leberfunktionsstörungen, sollte die Behandlung mit Eltrombopag in einer Dosis von 25 mg einmal täglich eingeleitet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Thrombozytenzahl der Patienten sollte weiterhin regelmäßig kontrolliert und die Standardkriterien für weitere Dosisanpassungen beachtet werden.

Kinder und Jugendliche
Revolade wird für die Anwendung bei Kindern mit ITP im Alter von weniger als 1 Jahr wegen unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eltrombopag bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) mit einer mit der chronischen HCV-Infektion verbundenen Thrombozytopenie ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eltrombopag bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) mit SAA ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Die Tabletten sollten entweder mindestens zwei Stunden vor oder frühestens vier Stunden nach der Einnahme von allen Mitteln, die polyvalente Kationen enthalten (z. B. Eisen, Kalzium, Magnesium, Aluminium, Selen und Zink) wie Antazida, Milchprodukte (oder andere Kalzium enthaltende Nahrungsmittel) oder Mineralergänzungsmittel, eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Eltrombopag oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei thrombozytopenischen HCV-Patienten mit fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung, definiert anhand niedriger Albuminwerte ≤ 35 g/l oder einem „*Model for End Stage Liver Disease*“ (MELD)-Score ≥ 10, die mit Eltrombopag in Kombination mit einer Interferon-basierten Therapie behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen, einschließlich einer potenziell tödlichen hepatischen Dekompensation und thromboembolischer Ereignisse. Ferner war der Nutzen der Behandlung, gemessen am Anteil der Patienten mit anhaltendem virologischen Ansprechen (SVR), im Vergleich zu Placebo bescheiden (insbesondere bei denjenigen mit einem Albumin-Ausgangswert ≤ 35 g/l), verglichen mit der Gesamtgruppe. Die Behandlung mit Eltrombopag sollte bei diesen Patienten nur von Ärzten, die im Management einer fortgeschrittenen HCV erfahren sind, eingeleitet werden, und auch nur, wenn das Thrombozytopenie-Risiko oder das durch die Vorenthaltung der antiviralen Therapie bedingte Risiko eine Intervention notwendig macht. Wenn die Behandlung für klinisch notwendig erachtet wird, ist eine engmaschige Überwachung dieser Patienten erforderlich.

Kombination mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln

Sicherheit und Wirksamkeit in Kombination mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimit-

teln, die für die Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion zugelassen sind, sind bisher nicht erwiesen.

Hepatotoxizitätsrisiko

Die Gabe von Eltrombopag kann zu Leberfunktionsstörungen führen, die unter Umständen lebensbedrohlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.8).

Alanin-Aminotransferase (ALAT, GPT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT, GOT) und Bilirubin im Serum sollten vor Beginn der Behandlung mit Eltrombopag, alle 2 Wochen während der Dosiseinstellungsphase und nach Festlegung einer stabilen Dosis monatlich bestimmt werden. Eltrombopag inhibiert UGT1A1 und OATP1B1, die zu einer indirekten Hyperbilirubinämie führen können. Falls das Bilirubin erhöht sein sollte, sollte eine Fraktionierung durchgeführt werden. Abnormale Leberwerte sollten mittels Wiederholungsanalysen innerhalb von 3 bis 5 Tagen überprüft werden. Falls Abweichungen bestätigt werden, sollten die Serum-Leberwerte engmaschig überprüft werden, bis sich die abweichenden Werte wieder normalisiert oder stabilisiert haben bzw. die Ausgangswerte wieder erreicht sind. Eltrombopag sollte abgesetzt werden, wenn die ALAT (GPT)-Werte ansteigen (bei Patienten mit normaler Leberfunktion ≥ dem 3-Fachen des oberen Grenzwerts des Normalbereichs (× ULN *[upper limit of normal]*) oder bei Patienten mit vor Behandlungsbeginn erhöhten Transaminasen entweder ≥ dem 3-Fachen des Ausgangswerts oder > 5 × ULN, je nachdem welcher Wert niedriger ist) und dabei folgenden Verlauf nehmen:

- progredient, oder
- über ≥ 4 Wochen persistierend, oder
- von einem Anstieg des direkten Bilirubins begleitet, oder
- von klinischen Symptomen begleitet sind, die auf eine Leberschädigung oder eine hepatische Dekompensation hinweisen

Patienten mit Lebererkrankungen sollte Eltrombopag nur mit Vorsicht gegeben werden. Wenn Eltrombopag ITP- und SAA-Patienten mit Leberfunktionsstörungen gegeben wird, sollte eine niedrigere Eltrombopag-Anfangsdosis verwendet und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatische Dekompensation (Anwendung mit Interferon)

Hepatische Dekompensation bei Patienten mit chronischer Hepatitis C: Bei Patienten mit niedrigen Albuminwerten (≤ 35 g/l) oder mit MELD-Score ≥ 10 vor Behandlungsbeginn ist eine engmaschige Überwachung notwendig.

Für Patienten mit chronischer HCV und Leberzirrhose, die eine Interferon-alpha-Therapie erhalten, besteht ein Risiko einer hepatischen Dekompensation. In zwei kontrollierten klinischen Studien trat bei thrombozytopenischen HCV-Patienten eine hepatische Dekompensation (Aszites, hepatische Enzephalopathie, Varizenblutung, spontane bakterielle Peritonitis) häufiger im Eltrombopag-Arm (11 %) als im Placebo-Arm (6 %) auf. Bei Patienten mit niedrigen Albuminwerten ≤ 35 g/l oder mit einem MELD-Score ≥ 10 vor Behandlungsbeginn war das Risiko einer hepatischen Dekompensation um das 3-Fache und das Risiko eines tödlich verlaufenden unerwünschten Ereignisses im Vergleich zu Patienten mit einer weniger fortgeschrittenen Lebererkrankung erhöht. Ferner war der Nutzen der Behandlung, gemessen am Anteil der Patienten mit anhaltendem virologischen Ansprechen (SVR), im Vergleich zu Placebo bescheiden (insbesondere bei denjenigen mit einem Albumin-Ausgangswert ≤ 35 g/l), verglichen mit der Gesamtgruppe. Eltrombopag sollte diesen Patienten nur nach sorgfältiger Betrachtung des zu erwartenden Nutzens im Vergleich zu den Risiken gegeben werden. Patienten mit diesen Befunden sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer hepatischen Dekompensation hin überwacht werden. Bezüglich der Abbruchkriterien wird auf die einschlägige Fachinformation zu Interferon verwiesen. Die Behandlung mit Eltrombopag ist zu beenden, wenn die antivirale Therapie wegen einer hepatischen Dekompensation abgebrochen wird.

Thrombotische/thromboembolische Komplikationen

In kontrollierten Studien bei thrombozytopenischen HCV-Patienten (n = 1 439), die eine Interferon-basierte Therapie erhielten, hatten 38 von 955 mit Eltrombopag behandelten Patienten (4 %) im Vergleich zu 6 von 484 Patienten (1 %) in der Placebo-Gruppe TEEs. Berichtete thrombotische/thromboembolische Komplikationen beinhalteten sowohl venöse als auch arterielle Ereignisse. Die Mehrzahl der TEEs war nicht schwerwiegender Natur und bildete sich zum Ende der Studie zurück. Portalvenenthrombosen waren die häufigsten TEEs in beiden Behandlungsgruppen (2 % der Patienten unter der Behandlung mit Eltrombopag im Vergleich zu < 1 % unter Placebo). Es wurde kein spezifischer zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Behandlungsbeginn und den TEEs beobachtet. Patienten mit niedrigen Albuminwerten ≤ 35 g/l oder einem MELD-Score ≥ 10 vor Behandlungsbeginn hatten ein 2-fach erhöhtes Risiko eines TEE im Vergleich zu denjenigen mit höheren Albuminwerten; Patienten in einem Alter ≥ 60 Jahre hatten ebenfalls ein zweifach erhöhtes Risiko eines TEE im Vergleich zu jüngeren Patienten. Eltrombopag sollte solchen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung des zu erwartenden Nutzens gegen die Risiken gegeben werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines TEE hin überwacht werden.

Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung (CLD), die mit 75 mg Eltrombopag einmal täglich über 2 Wochen zur Vorbereitung elektiver Eingriffe behandelt worden waren, wurde ein erhöhtes Risiko für TEEs gefunden. Bei sechs von 143 (4 %) erwachsenen Patienten mit CLD, die Eltrombopag erhalten hatten, traten TEEs auf (alle im portalvenösen System), ebenso bei zwei von 145 (1 %) Patienten in der Placebo-Gruppe (davon eines im portalvenösen System und ein Myokardinfarkt). Bei fünf der 6 mit Eltrombopag behandelten Patienten trat das thrombotische Ereignis bei einer Thrombozytenzahl > 200 000/µl und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Eltrombopag-Dosis auf. Eltrombopag ist nicht für die Behandlung von Thrombozytopenien bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung in Vorbereitung auf invasive Eingriffe angezeigt.

In klinischen ITP-Studien mit Eltrombopag wurden thromboembolische Ereignisse bei niedrigen oder normalen Thrombozytenzahlen beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Eltrombopag Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien gegeben wird, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf vererbte (z. B. Faktor V Leiden) oder erworbene Risikofaktoren (z. B. ATIII-Mangel, Antiphospholipid-Syndrom), fortgeschrittenes Alter, Patienten mit längeren Immobilisierungszeiten, Malignomen, Kontrazeptiva oder Hormonersatzbehandlung, Operationen/Verletzungen, Übergewicht und Rauchen. Die Thrombozytenzahl sollte engmaschig überwacht sowie eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung mit Eltrombopag in Betracht gezogen werden, wenn die Thrombozytenzahl die Zielwerte überschreitet (siehe Abschnitt 4.2). Das Nutzen-Risiko-Verhältnis sollte bei Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Ereignisse (TEEs) jeglicher Ätiologie abgewogen werden.

In einer klinischen Studie bei refraktärer SAA wurde kein Fall von TEE identifiziert; jedoch kann das Risiko für diese Ereignisse in dieser Patientenpopulation aufgrund der geringen Anzahl behandelter Patienten nicht ausgeschlossen werden. Da die höchste zugelassene Dosis für Patienten mit SAA (150 mg/Tag) indiziert ist und aufgrund der Art der Reaktion, sind in dieser Patientenpopulation TEEs zu erwarten.

Eltrombopag sollte nicht bei ITP-Patienten mit Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Wert ≥ 5) angewendet werden, es sei denn, der Nutzen übersteigt ein bereits identifiziertes Risiko für eine Portalvenenthrombose. Falls eine Behandlung als angemessen eingestuft wird, ist Vorsicht bei der Anwendung von Eltrombopag bei Patienten mit Leberfunktionsstörung geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Blutungen nach Absetzen von Eltrombopag

Nach Abbruch der ITP-Behandlung mit Eltrombopag ist ein Wiederauftreten der Thrombozytopenie wahrscheinlich. Nach Abbruch der Behandlung mit Eltrombopag kehren die Thrombozytenwerte bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb von 2 Wochen auf die Ausgangswerte zurück, wodurch das Blutungsrisiko erhöht sein und es in einigen Fällen zu Blutungen kommen kann. Dieses Risiko ist insbesondere erhöht, wenn die Behandlung mit Eltrombopag in Gegenwart von Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern abgebrochen wird. Wenn die Behandlung mit Eltrombopag abgebrochen wird, wird empfohlen, die ITP-Behandlung nach den derzeitigen Behandlungsleitlinien wieder aufzunehmen. Zusätzliche medizinische Interventionen können ein Absetzen der Behandlung mit Antikoagulantien und/oder Thrombozytenaggregationshemmern, eine Aufhebung der Antikoagulation oder Thrombozyteninfusionen sein. Nach Absetzen von Eltrombopag muss die Thrombozytenzahl

über 4 Wochen hinweg wöchentlich kontrolliert werden.

In klinischen HCV-Studien wurde über eine höhere Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen, einschließlich schwerwiegender und tödlich verlaufender Fälle, nach Absetzen von Peginterferon, Ribavirin und Eltrombopag berichtet. Nach Absetzen der Therapie sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer gastrointestinalen Blutung hin überwacht werden.

Retikulinbildung im Knochenmark und Risiko einer Knochenmarkfibrose

Eltrombopag kann das Risiko einer Entwicklung oder Progression von Retikulinfasern im Knochenmark erhöhen. Die Relevanz dieses Befundes ist wie bei anderen Thrombopoetin-Rezeptoragonisten (TPO-R) noch nicht bestimmt.

Vor Beginn der Behandlung mit Eltrombopag sollte ein peripherer Blutausstrich genau untersucht werden, um einen Ausgangswert für zelluläre morphologische Anomalien festzulegen. Nach Bestimmung einer stabilen Eltrombopag-Dosis sollte das große Blutbild einschließlich Differentialblutbild monatlich untersucht werden. Wenn unreife oder dysplastische Zellen beobachtet werden, sollten periphere Blutausstriche auf neue oder zunehmende morphologische Anomalien (z. B. tränenförmige oder kernhaltige rote Blutkörperchen, unreife weiße Blutkörperchen) oder Zytopenien hin untersucht werden. Wenn der Patient neue oder zunehmende morphologische Anomalien oder Zytopenie(n) entwickelt, sollte die Behandlung mit Eltrombopag abgebrochen und eine Knochenmarkbiopsie einschließlich einer Färbung zur Fibrose-Erkennung in Betracht gezogen werden.

Progression vorbestehender myelodysplastischer Syndrome (MDS)

Es besteht die theoretische Befürchtung, dass TPO-R-Agonisten das Fortschreiten bestehender hämatologischer Malignome wie MDS stimulieren können. TPO-Rezeptoragonisten sind Wachstumsfaktoren, die zu Expansion und Differenzierung thrombopoetischer Vorläuferzellen und zur Thrombozytenbildung führen können. Der TPO-Rezeptor wird vorwiegend auf der Oberfläche von Zellen der myeloischen Zelllinie exprimiert.

In klinischen Studien zur Behandlung von MDS-Patienten mit einem TPO-Rezeptoragonisten wurden Fälle von vorübergehenden Blastenanstiegen beobachtet und es wurden Fälle einer Krankheitsprogression von MDS zu einer akuten myeloischen Leukämie (AML) berichtet.

Die Diagnose der ITP oder SAA bei Erwachsenen und älteren Patienten sollte durch den Ausschluss von anderen mit Thrombozytopenie einhergehenden klinischen Entitäten bestätigt worden sein. Insbesondere muss die Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms ausgeschlossen sein. Eine Knochenmarkpunktion und -biopsie sollte während der Dauer der Erkrankung und Behandlung in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten über 60 Jahre und bei solchen mit systemischen Symptomen oder abnormen Zeichen, wie z. B. erhöhte periphere Blastenzellen.

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Revolade wurde für die Behandlung von MDS-bedingter Thrombozytopenie nicht ausreichend geprüft. Außerhalb von klinischen Studien darf Revolade nicht zur Behandlung einer durch MDS-bedingten Thrombozytopenie angewendet werden.

Zytogenetische Anomalien und Progression zu MDS/AML bei Patienten mit SAA

Es ist bekannt, dass bei SAA-Patienten zytogenetische Anomalien auftreten. Nicht bekannt ist dagegen, ob Eltrombopag bei SAA-Patienten das Risiko zytogenetischer Anomalien erhöht. In der klinischen Phase-II-Studie mit Eltrombopag bei refraktärer SAA mit einer Anfangsdosis von 50 mg/Tag (alle 2 Wochen eskaliert bis zu einem Maximum von 150 mg/Tag) (ELT112523) wurde bei 17,1 % der erwachsenen Patienten ein Auftreten neuer zytogenetischer Anomalien beobachtet [7/41 (wobei 4 dieser Patienten Veränderungen des Chromosoms 7 aufwiesen)]. Der mediane Zeitraum bis zum Auftreten einer zytogenetischen Anomalie in der Studie betrug 2,9 Monate.

In der klinischen Phase-II-Studie mit Eltrombopag bei refraktärer SAA mit einer Dosis von 150 mg/Tag (mit ethnischen oder altersbedingten Modifikationen wie angegeben) (ELT116826) wurde bei 22,6 % der erwachsenen Patienten ein Auftreten neuer zytogenetischer Anomalien beobachtet [7/31 (wobei 3 von diesen Patienten Veränderungen im Chromosom 7 aufwiesen)]. Alle 7 Patienten hatten zu Behandlungsbeginn eine normale Zytogenetik. Sechs Patienten hatten zytogenetische Anomalien im Monat 3 der Eltrombopag-Therapie und ein Patient hatte zytogenetische Anomalien im Monat 6.

In klinischen Studien mit Eltrombopag bei SAA wurde bei 4 % der Patienten (5/133) ein MDS diagnostiziert. Der mediane Zeitraum zwischen Beginn der Eltrombopag-Behandlung und der Diagnose betrug 3 Monate.

Bei SAA-Patienten, die refraktär auf immunsuppressive Therapie sind oder stark mit immunsuppressiver Therapie vorbehandelt wurden, wird vor Beginn einer Therapie mit Eltrombopag, nach 3 Behandlungsmonaten sowie 6 Monate danach zu einer Knochenmarkaspiration zur zytogenetischen Untersuchung geraten. Falls neue zytogenetische Anomalien festgestellt werden, muss überprüft werden, ob eine weitere Therapie mit Eltrombopag geeignet ist.

Augenveränderungen

Katarakte wurden in toxikologischen Studien mit Eltrombopag an Nagern beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). In kontrollierten klinischen Studien bei thrombozytopenischen HCV-Patienten (n = 1 439), die eine Interferon-Therapie erhielten, wurde über eine Progression von vor Beginn der Behandlung bestehender Katarakte oder neuaufgetretene Katarakte bei 8 % der Patienten in der Eltrombopag-Gruppe und bei 5 % in der Placebo-Gruppe berichtet. Über Netzhautblutungen, meist vom Grad 1 oder 2, wurde bei HCV-Patienten, die Interferon, Ribavirin und Eltrombopag erhielten, berichtet (2 % in der Eltrombopag-Gruppe und 2 % in der Placebo-Gruppe). Die Blutungen traten auf der Netzhautoberfläche (präretinal), unter der Netzhaut (subretinal) oder innerhalb des Netzhautgewebes auf. Eine regelmäßige ophthalmologische Überwachung der Patienten wird empfohlen.

QT/QTc-Verlängerung

Eine QTc-Studie bei gesunden Freiwilligen, die 150 mg Eltrombopag pro Tag erhalten haben, hat keine klinisch signifikante Auswirkung auf die kardiale Repolarisation gezeigt. Eine QTc-Intervallverlängerung wurde in klinischen Studien bei Patienten mit ITP und thrombozytopenischen Patienten mit HCV berichtet. Die klinische Bedeutung dieser Ereignisse einer QTc-Verlängerung ist nicht bekannt.

Verlust des Ansprechens auf Eltrombopag

Ein Verlust des Ansprechens oder ein Versagen, die Thrombozyten durch die Behandlung mit Eltrombopag innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches zu erhalten, sollte eine Suche nach ursächlichen Faktoren einschließlich erhöhtem Retikulin im Knochenmark nach sich ziehen.

Kinder und Jugendliche

Die oben aufgeführten Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise für ITP gelten auch für Kinder und Jugendliche.

Beeinträchtigung von Laboruntersuchungen

Eltrombopag ist stark gefärbt und hat daher das Potenzial einige Laboruntersuchungen zu beeinträchtigen. Es existieren Berichte über Serumverfärbungen sowie Störungen der Gesamtbilirubin- und Kreatininbestimmung bei Patienten, die Revolade einnehmen. Wenn die Laborwerte inkonsistent mit den klinischen Beobachtungen sind, kann eine erneute Laboruntersuchung mit einer anderen Testmethode helfen, die Richtigkeit des Testergebnisses festzustellen.

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Eltrombopag auf andere Arzneimittel

HMG-CoA-Reduktasehemmer

Eine Gabe von 75 mg Eltrombopag einmal täglich über 5 Tage mit einer 10 mg Einzeldosis des OATP1B1- und BCRP-Substrats Rosuvastatin an 39 gesunden Erwachsenen führte zu einer Erhöhung der C_{max} von Rosuvastatin im Plasma um 103 % (90%-Konfidenzintervall [KI]: 82 %, 126 %) und der $AUC_{0-\infty}$ um 55 % (90%-KI: 42 %, 69 %). Wechselwirkungen werden auch mit anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern einschließlich Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin erwartet. Wenn diese zusammen mit Eltrombopag gegeben werden, sollte eine reduzierte Dosis der Statine in Betracht gezogen und eine sorgfältige Überwachung auf Statin-Nebenwirkungen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 5.2).

OATP1B1- und BCRP-Substrate

Die gemeinsame Gabe von Eltrombopag mit OATP1B1- (z. B. Methotrexat) und BCRP-Substraten (z. B. Topotecan und Methotrexat) sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Cytochrom-P450-Substrate

In Studien mit menschlichen Lebermikrosomen *in vitro* zeigte Eltrombopag (bis zu 100 µM) keine Hemmwirkung auf die Cytochrom-P450-(CYP)-Enzyme 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 und 4A9/11, hemmte jedoch CYP2C8 und CYP2C9, anhand von Paclitaxel und Diclofenac als Referenzsubstrate gemessen. Eine Gabe von 75 mg Eltrombopag einmal täglich über 7 Tage an 24 männlichen Probanden führte weder zu einer Hemmung noch zu einer Induktion der Verstoffwechselung der Modellsubstrate für 1A2 (Coffein), 2C19 (Omeprazol), 2C9 (Flurbiprofen) oder 3A4 (Midazolam) beim Menschen. Klinisch signifikante Wechselwirkungen werden nicht erwartet, wenn Eltrombopag und CYP450-Substrate gemeinsam gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

HCV-Proteasehemmer

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn Eltrombopag zusammen mit Telaprevir oder Boceprevir gegeben wird. Die gemeinsame Gabe einer Einzeldosis von 200 mg Eltrombopag mit 750 mg Telaprevir alle 8 Stunden führte zu keiner Veränderung der Telaprevir-Exposition im Plasma.

Die gemeinsame Gabe einer Einzeldosis von 200 mg Eltrombopag mit 800 mg Boceprevir alle 8 Stunden führte zu keiner Veränderung der Boceprevir-$AUC_{(0-\tau)}$ im Plasma, aber zu einer Erhöhung der C_{max} um 20 % und zu einer Verringerung der C_{min} um 32 %. Die klinische Bedeutung der Verringerung der C_{min} ist nicht bekannt, eine verstärkte klinische und labortechnische Überwachung der HCV-Suppression wird empfohlen.

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Eltrombopag

Ciclosporin

Bei gemeinsamer Gabe von 200 mg bzw. 600 mg Ciclosporin (einem BCRP-Inhibitor) wurde eine Abnahme der Eltrombopag-Exposition beobachtet. Die gleichzeitige Verabreichung von 200 mg Ciclosporin verringerte C_{max} und $AUC_{0-\infty}$ von Eltrombopag um 25 % bzw. 18 %. Die gleichzeitige Verabreichung von 600 mg Ciclosporin verringerte C_{max} und $AUC_{0-\infty}$ von Eltrombopag um 39 % bzw. 24 %. Eine Dosisanpassung von Eltrombopag im Laufe der Behandlung, basierend auf der Thrombozytenzahl des Patienten, ist zulässig (siehe Abschnitt 4.2). Die Thrombozytenzahl sollte mindestens wöchentlich über 2 bis 3 Wochen überwacht werden, wenn Eltrombopag gemeinsam mit Ciclosporin gegeben wird. Es könnte notwendig sein, dass die Dosis von Eltrombopag auf Basis dieser Thrombozytenzahl erhöht wird.

Polyvalente Kationen (Komplexbildung)

Eltrombopag bildet Komplexe mit polyvalenten Kationen wie Eisen, Kalzium, Magnesium, Aluminium, Selen und Zink. Eine Gabe einer Einzeldosis von 75 mg Eltrombopag mit einem polyvalente Kationen enthaltenden Antazidum (1 524 mg Aluminiumhydroxid und 1 425 mg Magnesiumcarbonat) führte zu einer Reduktion der $AUC_{0-\infty}$ von Eltrombopag im Plasma um 70 % (90%-KI: 64 %, 76 %) und C_{max} um 70 % (90%-KI: 62 %, 76 %). Eltrombopag sollte entweder mindestens zwei Stunden vor oder frühestens vier Stunden nach der Einnahme von jeglichen Mitteln wie Antazida, Milchprodukte oder polyvalente Kationen enthaltende Mineralergänzungsmittel eingenommen werden, um eine signifikante Reduktion der Resorption von Eltrombopag durch Komplexbildung zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Lopinavir/Ritonavir

Die gemeinsame Gabe von Eltrombopag mit Lopinavir/Ritonavir kann zu einer Verringerung der Eltrombopag-Konzentration führen. Eine Studie an 40 gesunden Probanden zeigte, dass die gemeinsame Gabe einer Einzeldosis von 100 mg Eltrombopag mit einer wiederholten Gabe von Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich zu einer Verringerung der $AUC_{0-\infty}$ um 17 % führte (90%-KI: 6,6 %, 26,6 %). Daher ist Vorsicht geboten, wenn Eltrombopag mit Lopinavir/Ritonavir gemeinsam gegeben wird. Die Thrombozytenzahl sollte engmaschig überwacht werden, um eine geeignete medizinische Dosisbestimmung von Eltrombopag sicherzustellen, wenn eine Lopinavir/Ritonavir-Therapie begonnen beziehungsweise beendet wird.

CYP1A2- und CYP2C8-Inhibitoren und Induktoren

Eltrombopag wird über verschiedene Stoffwechselwege einschließlich CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 und UGT1A3 verstoffwechselt (siehe Abschnitt 5.2). Bei Arzneimitteln, die ein einzelnes Enzym inhibieren oder induzieren, ist es unwahrscheinlich, dass sie die Plasmakonzentrationen von Eltrombopag signifikant beeinflussen; dagegen haben Arzneimittel, die mehrere Enzyme inhibieren oder induzieren, das Potenzial, die Eltrombopag-Konzentrationen zu erhöhen (z. B. Fluvoxamin) oder zu erniedrigen (z. B. Rifampicin).

HCV-Proteasehemmer

Die Ergebnisse einer pharmakokinetischen (PK)-Arzneimittelwechselwirkungsstudie zeigen, dass die gemeinsame Gabe wiederholter 800 mg Boceprevir-Dosen alle 8 Stunden oder Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden mit einer Einzeldosis von 200 mg Eltrombopag die Eltrombopag-Exposition im Plasma nicht signifikant verändert.

Arzneimittel zur Behandlung der ITP

Arzneimittel zur Behandlung der ITP, die in klinischen Studien in Kombination mit Eltrombopag gegeben wurden, beinhalteten Kortikosteroide, Danazol und/oder Azathioprin, intravenös gegebene Immunglobuline (IVIG) und Anti-D-Immunglobulin. Wenn Eltrombopag mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der ITP kombiniert wird, sollte die Thrombozytenzahl kontrolliert werden, um Thrombozytenzahlen außerhalb des empfohlenen Bereichs zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Die Gabe von Eltrombopag Tabletten oder als Zubereitungen des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer kalziumreichen Mahlzeit (z. B. eine Mahlzeit, die Milchprodukte beinhaltet) führte zu einer signifikant verringerten $AUC_{0-\infty}$ und C_{max} von Eltrombopag im Plasma. Im Gegensatz dazu führte die Gabe von Eltrombopag 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach einer Mahlzeit mit hohem oder geringem [< 50 mg Kalzium] Kalziumgehalt zu keiner klinisch signifikanten Veränderung der Eltrombopag-Exposition im Plasma (siehe Abschnitte 4.2).

Die Gabe einer einzelnen 50 mg Dosis von Eltrombopag in Tablettenform mit einem kalorienreichen, fettreichen Frühstück, das auch Milchprodukte beinhaltete, reduzierte die Plasma-Eltrombopag-Mittelwerte von $AUC_{0-\infty}$ um 59 % und von C_{max} um 65 %.

Die Gabe einer einzelnen 25 mg Dosis von Eltrombopag als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zusammen mit einer kalziumreichen, mäßig fetthaltigen und kalorienarmen Mahlzeit reduzierten die mittlere $AUC_{0-\infty}$ von Eltrombopag im Plasma um 75 % und die mittlere C_{max} um 79 %. Dieser Rückgang der Exposition wurde abgeschwächt, wenn eine einzige Dosis von 25 mg Eltrombopag-Pulver zur Herstellung einer Suspension 2 Stunden vor einer kalziumreichen Mahlzeit verabreicht wurde (die mittlere $AUC_{0-\infty}$ wurde um 20 % und die mittlere C_{max} um 14 % reduziert).

Lebensmittel mit niedrigem Kalziumgehalt (< 50 mg Kalzium), einschließlich Obst, magerem Schinken, Rindfleisch und nicht angereichertem (ohne Zusatz von Kalzium, Magnesium oder Eisen) Fruchtsaft, nicht angereicherter Sojamilch und nicht angereichertem Getreide, hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Eltrombopag-Exposition im Plasma, unabhängig von Kalorien- und Fettgehalt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Eltrombopag bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Die Anwendung von Revolade während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Die Anwendung von Revolade bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eltrombopag/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Eltrombopag wahrscheinlich in die Muttermilch (siehe Abschnitt 5.3) übergeht; daher kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Es muss

eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Revolade verzichtet werden soll / die Behandlung mit Revolade zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Fertilität wurde bei männlichen und weiblichen Ratten im humantherapeutischen Expositionsbereich nicht beeinflusst. Jedoch kann ein Risiko für den Menschen nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eltrombopag hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Eltrombopag, einschließlich Schwindel und mangelnde Aufmerksamkeit, sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, Tätigkeiten zu verrichten, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fertigkeiten erfordern, in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Immunthrombozytopenie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten

Die Sicherheit von Revolade bei erwachsenen Patienten (N = 763) wurde anhand der gepoolten doppelblinden, placebokontrollierten Studien TRA100773A und B, TRA102537 (RAISE) und TRA113765, in denen 403 Patienten mit Revolade und 179 mit Placebo behandelt wurden, sowie anhand von Daten aus den abgeschlossenen Open-Label-Studien (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) und TRA112940 bewertet (siehe Abschnitt 5.1). Die Patienten erhielten die Studienmedikation für bis zu 8 Jahre (in EXTEND). Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Hepatotoxizität und thrombolytische/thromboembolische Ereignisse. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten, beinhalteten Übelkeit, Durchfall, erhöhte Alanin-Aminotransferase und Rückenschmerzen.

Die Sicherheit von Revolade bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 1 bis 17 Jahren) mit zuvor behandeltem ITP wurde in zwei Studien gezeigt (N = 171) (siehe Abschnitt 5.1). PETIT2 (TRA115450) war eine zweiteilige, doppelblinde und offene, randomisierte, placebokontrollierte Studie. Die Patienten wurden im Verhältnis 2 : 1 randomisiert und erhielten Revolade (n = 63) oder Placebo (n = 29) für bis zu 13 Wochen im randomisierten Zeitraum der Studie. PETIT (TRA108062) war eine dreiteilige, offene und doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie mit gestaffelten Kohorten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2 : 1 randomisiert und erhielten Revolade (n = 44) oder Placebo (n = 21) für bis zu 7 Wochen. Das Nebenwirkungsprofil war dem von Erwachsenen vergleichbar, wobei hier einige zusätzliche Nebenwirkungen auftraten, die in der Tabelle auf Seite 8 mit ♦ markiert sind. Die häufigsten Nebenwirkungen bei pädiatrischen ITP-Patienten im Alter von 1 Jahr und älter (Häufigkeit mindestens 3 % sowie häufiger als Placebo) waren Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Husten, Fieber, Bauchschmerzen, Schmerzen im Mund- und Rachenraum, Zahnschmerzen und Rhinorrhö.

Mit HCV assoziierte Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 mit Eltrombopag behandelt) und ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) waren randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Revolade bei thrombozytopenischen Patienten mit HCV-Infektion, die ansonsten eine antivirale Therapie erhalten hätten. In den HCV-Studien bestand die Sicherheitspopulation aus allen randomisierten Patienten, die im zweiten Teil von ENABLE 1 (Revoladebehandlung n = 450, Placebobehandlung n = 232) und ENABLE 2 (Revoladebehandlung n = 506, Placebobehandlung n = 252) doppelverblindet Studienmedikation erhielten. Die Patienten werden entsprechend der erhaltenen Behandlung analysiert (gesamte doppelblinde Sicherheitspopulation, Revolade n = 955 und Placebo n = 484). Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Hepatotoxizität und thrombotische/thromboembolische Ereignisse. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten, beinhalteten Kopfschmerzen, Anämie, Appetitlosigkeit, Husten, Übelkeit, Durchfall, Hyperbilirubinämie, Haarausfall, Juckreiz, Muskelschmerzen, Fieber, Fatigue, grippeartige Erkrankung, Asthenie, Schüttelfrost und Ödeme.

Schwere aplastische Anämie bei erwachsenen Patienten

Die Bewertung der Sicherheit von Revolade bei erwachsenen Patienten mit SAA erfolgte im Rahmen einer einarmigen offenen Studie (N = 43), in der 11 Patienten (26 %) über einen Zeitraum von > 6 Monaten und 7 Patienten (16 %) über einen Zeitraum von > 1 Jahr behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten, beinhalteten Kopfschmerzen, Schwindel, Husten, oropharyngeale Schmerzen, Rhinorrhö, Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen, erhöhte Transaminasenwerte, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, Fatigue und Fieber.

Schwere aplastische Anämie in pädiatrischen Patientengruppen

Die Sicherheit von Revolade bei pädiatrischen Patienten mit refraktärer/rezidivierter (Kohorte A; n = 14) oder unbehandelter (Kohorte B; n = 37) SAA wird im Rahmen einer laufenden offenen, unkontrollierten, patientenindividuellen Dosis-Eskalationsstudie (Gesamtzahl N = 51) bewertet (siehe auch Abschnitt 5.1 zu Studiendetails). Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, einschließlich akuter Nierenschädigung, Hepatotoxizität, thromboembolischer Ereignisse sowie klonaler Evolution oder zytogenetischer Anomalien, wurden bei 29 (56,9 %), 39 (76,5 %), 2 (3,9 %) bzw. 1 (2,0 %) Patienten gemeldet. Insgesamt entsprachen Häufigkeit, Art und Schweregrad der für Eltrombopag bei pädiatrischen Patienten mit SAA beobachteten Nebenwirkungen denen, die bei erwachsenen Patienten mit SAA beobachtet wurden.

Auflistung der Nebenwirkungen

Weiter unten sind die Nebenwirkungen in den ITP-Studien bei Erwachsenen (N = 763), ITP-Studien bei Kindern und Jugendlichen (N = 171), den HCV-Studien (N = 1 520), der SAA-Studie bei Erwachsenen (N = 43), der SAA-Studie bei Kindern und Jugendlichen (N = 51) sowie aus Berichten nach Markteinführung nach MedDRA-Organsystemklassen und Häufigkeit aufgelistet (Tabellen 4, 5 und 6 auf Seite 8 bis 10). Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt. Die den einzelnen Nebenwirkungen zugeordneten Häufigkeitskategorien sind gemäß der folgenden Konvention (CIOMS III) definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thrombotische/thromboembolische Ereignisse (TEEs)

Von den erwachsenen Patienten mit ITP aus den 3 kontrollierten und 2 unkontrollierten klinischen Studien, die Eltrombopag (n = 446) erhielten, traten bei 17 Patienten insgesamt 19 TEEs auf, die (in abnehmender Häufigkeit) tiefe Venenthrombose (n = 6), Lungenembolie (n = 6), akuten Herzinfarkt (n = 2), Zerebralinfarkt (n = 2) und Embolie (n = 1) umfassten (siehe Abschnitt 4.4).

In einer placebokontrollierten Studie (n = 288, Sicherheitspopulation), erlitten 6 von 143 (4 %) erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, die Eltrombopag erhielten, nach zweiwöchiger Behandlung zur Vorbereitung auf invasive Verfahren 7 TEEs im portalvenösen System, und 2 von 145 (1 %) der Patienten in der Placebo-Gruppe erlitten 3 TEEs. Bei fünf der 6 mit Eltrombopag behandelten Patienten trat das TEE bei einer Thrombozytenzahl > 200 000/µl auf.

Mit Ausnahme von Thrombozytenzahlen ≥ 200 000/µl konnten keine spezifischen Risikofaktoren bei den Patienten, bei denen ein TEE auftrat, identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

In kontrollierten Studien bei thrombozytopenischen HCV-Patienten (n = 1 439) hatten 38 von 955 mit Eltrombopag behandelte Patienten (4 %) im Vergleich zu 6 von 484 Patienten (1 %) in der Placebo-Gruppe TEEs. Portalvenenthrombosen waren die häufigsten TEEs in beiden Behandlungsgruppen (2 % der Patienten unter der Behandlung mit Eltrombopag im Vergleich zu < 1 % unter Placebo) (siehe Abschnitt 4.4). Patienten mit niedrigen Albuminwerten ≤ 35 g/l oder einem MELD-Score ≥ 10 vor Behandlungsbeginn hatten ein 2-fach er-

Tabelle 4 Nebenwirkungen in der ITP-Studienpopulation

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Nasopharyngitis♦, Infektionen der oberen Atemwege♦
	Häufig	Pharyngitis, Influenza, Herpes im Mund-Rachen-Raum, Pneumonie, Sinusitis, Tonsillitis, Infektion der Atemwege, Gingivitis
	Gelegentlich	Hautinfektionen
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Rektosigmoidales Karzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie, Eosinophilie, Leukozytose, Thrombozytopenie, erniedrigte Hämoglobin-Werte, verringerte Zahl an weißen Blutkörperchen
	Gelegentlich	Anisozytose, hämolytische Anämie, Myelozytose, erhöhte Zahl stabkerniger Granulozyten, Anwesenheit von Myelozyten, erhöhte Thrombozytenzahl, erhöhte Hämoglobin-Werte
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypokaliämie, Appetitlosigkeit, erhöhte Harnsäurewerte im Blut
	Gelegentlich	Anorexie, Gicht, Hypokalzämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlafstörungen, Depressionen
	Gelegentlich	Apathie, veränderter Gemütszustand, Traurigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Parästhesie, Hypoästhesie, Schläfrigkeit, Migräne
	Gelegentlich	Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Dysästhesie, Hemiparese, Migräne mit Aura, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Sprachschwierigkeiten, toxische Neuropathie, vaskuläre Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Häufig	Augentrockenheit, verschwommene Sicht, Augenschmerzen, verringerte Sehschärfe
	Gelegentlich	Linsentrübung, Astigmatismus, kortikaler Katarakt, erhöhte Tränensekretion, Netzhautblutung, retinale Pigmentepitheliopathie, Sehstörung, abnormale Ergebnisse bei Sehschärfetests, Blepharitis und Keratokonjunktivitis sicca
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ohrenschmerzen, Schwindel
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Tachykardie, akuter Herzinfarkt, Herz-Kreislauf-Störungen, Zyanose, Sinustachykardie, verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm
Gefäßerkrankungen	Häufig	Tiefe Venenthrombose, Hämatome, Hitzewallungen
	Gelegentlich	Embolie, oberflächliche Thrombophlebitis, Hautrötungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten♦
	Häufig	Oropharyngeale Schmerzen♦, Rhinorrhö♦
	Gelegentlich	Lungenembolie, Lungeninfarkt, nasale Beschwerden, oropharyngeale Bläschenbildung, Nasennebenhöhlenbeschwerden, Schlaf-Apnoe-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Durchfall
	Häufig	Geschwüre im Mund, Zahnschmerzen♦, Erbrechen, Bauchschmerzen*, Blutungen im Mund, Blähungen * Sehr häufig bei pädiatrischer ITP
	Gelegentlich	Mundtrockenheit, Glossodynie, Bauchdeckenspannung, verfärbter Stuhl, Lebensmittelvergiftung, häufiger Stuhlgang, Hämatemesis, unangenehmes Gefühl im Mund
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte†
	Häufig	Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte†, Hyperbilirubinämie, abnormale Leberfunktion
	Gelegentlich	Cholestase, Leberläsion, Hepatitis, Arzneimittel-induzierte Leberschädigung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag, Haarausfall, Hyperhidrose, generalisierter Juckreiz, Petechien
	Gelegentlich	Nesselsucht, Dermatose, Kaltschweißigkeit, Erythem, Melanose, Pigmentstörungen, Hautverfärbung, Hautschuppung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Rückenschmerzen
	Häufig	Myalgie, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Knochenschmerzen
	Gelegentlich	Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Proteinurie, erhöhte Serum-Kreatinin-Werte, thrombotische Mikroangiopathie mit Nierenversagen‡
	Gelegentlich	Nierenversagen, Leukozyturie, Lupusnephritis, Nykturie, erhöhte Blutharnstoff-Werte, erhöhtes Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Menorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fieber*, Brustschmerzen, Asthenie * Sehr häufig bei pädiatrischer ITP
	Gelegentlich	Hitzewallungen, Blutung an der Einstichstelle, inneres Unruhegefühl, Wundentzündungen, Unwohlsein, Fremdkörpergefühl

Fortsetzung Tabelle auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte alkalische Phosphatase-Werte im Blut
	Gelegentlich	Erhöhte Serum-Albuminwerte, erhöhtes Gesamtprotein, verminderte Serum-Albuminwerte, erhöhter pH-Wert des Urins
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Sonnenbrand

♦ Zusätzliche Nebenwirkungen, die in den pädiatrischen Studien (Alter 1 bis 17 Jahre) beobachtet worden sind.
† Alanin-Aminotransferase- und Aspartat-Aminotransferase-Erhöhungen können gleichzeitig auftreten, wenn auch seltener.
‡ Sammelbegriff für die bevorzugten Begriffe akute Nierenschädigung und Nierenversagen.

Tabelle 5 Nebenwirkungen in der HCV-Studienpopulation (in Kombination mit antiviraler Therapie mit Interferon und Ribavirin)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Harnwegsinfektionen, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Nasopharyngitis, Influenza, Herpes im Mund-Rachen-Raum
	Gelegentlich	Gastroenteritis, Pharyngitis
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Maligne Neoplasie der Leber
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie
	Häufig	Lymphopenie
	Gelegentlich	Hämolytische Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetitlosigkeit
	Häufig	Hyperglykämie, anormaler Gewichtsverlust
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depressionen, Angstzustände, Schlafstörungen
	Gelegentlich	Verwirrtheit, Agitation
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel, Aufmerksamkeitsstörungen, Dysgeusie, hepatische Enzephalopathie, Lethargie, Gedächtnisstörungen, Parästhesie
Augenerkrankungen	Häufig	Katarakt, Netzhautexsudate, Augentrockenheit, Gelbfärbung des Augapfels, Netzhautblutungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
	Häufig	Dyspnoe, oropharyngeale Schmerzen, Belastungsdyspnoe, produktiver Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Durchfall
	Häufig	Erbrechen, Aszites, Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Verstopfung, Blähbauch, Zahnschmerzen, Stomatitis, gastroösophageale Refluxkrankheit, Hämorrhoiden, Bauchbeschwerden, Ösophagusvarizen
	Gelegentlich	Ösophageale Varizenblutungen, Gastritis, aphtöse Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hyperbilirubinämie, Gelbsucht, Arzneimittel-induzierte Leberschädigung
	Gelegentlich	Portalvenenthrombose, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Juckreiz
	Häufig	Hautausschlag, trockene Haut, Ekzem, juckender Hautausschlag, Erythem, Hyperhidrose, generalisierter Juckreiz, Haarausfall
	Gelegentlich	Hautläsionen, Verfärbung der Haut, Hyperpigmentierung der Haut, Nachtschweiß
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie
	Häufig	Arthralgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskeletale Schmerzen, Knochenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Thrombotische Mikroangiopathie mit akutem Nierenversagen†, Dysurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber, Fatigue, grippeartige Erkrankung, Asthenie, Schüttelfrost
	Häufig	Reizbarkeit, Schmerzen, Unwohlsein, Reaktionen an der Injektionsstelle, nicht kardial bedingte Brustschmerzen, Ödem, peripheres Ödem
	Gelegentlich	Juckreiz an der Injektionsstelle, Exanthem an der Injektionsstelle, Brustbeschwerden
Untersuchungen	Häufig	Erhöhter Bilirubinwert im Blut, Gewichtsabnahme, Abnahme der Zahl der weißen Blutkörperchen, Abnahme des Hämoglobins, Abnahme der Neutrophilenzahl, Erhöhung der INR (International Normalized Ratio), Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit, Erhöhung der Glukose im Blut, Abnahme des Albumins im Blut
	Gelegentlich	Verlängerung der QT-Zeit im Elektrokardiogramm

† Sammelbegriff für die bevorzugten Begriffe Oligurie, Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung.

Tabelle 6 Nebenwirkungen in der SAA-Studienpopulation

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Neutropenie, Milzinfarkt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Eisenüberladung, Appetitlosigkeit, Hypoglykämie, vermehrter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Angstzustände, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
	Häufig	Synkope
Augenerkrankungen	Häufig	Augentrockenheit, Katarakt, Gelbfärbung des Augapfels, verschwommenes Sehen, beeinträchtigtes Sehvermögen, Mouches volantes
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten, oropharyngeale Schmerzen, Rhinorrhö
	Häufig	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Häufig	Bläschenbildung der Mundschleimhaut, Schmerzen in der Mundhöhle, Erbrechen, abdominelle Beschwerden, Verstopfung, Zahnfleischbluten, Blähbauch, Dysphagie, verfärbter Stuhl, Schwellung der Zunge, Störung der gastrointestinalen Motilität, Blähungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhte Transaminasenwerte
	Häufig	Erhöhter Bilirubinwert im Blut (Hyperbilirubinämie), Gelbsucht
	Nicht bekannt	Arzneimittel-induzierte Leberschädigung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Petechien, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Hautläsion, makulöser Hautausschlag
	Nicht bekannt	Verfärbung der Haut, Hyperpigmentierung der Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe
	Häufig	Rückenschmerzen, Myalgie, Knochenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Chromaturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue, Fieber, Schüttelfrost
	Häufig	Asthenie, peripheres Ödem, Unwohlsein
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte Kreatinphosphokinasewerte im Blut

höhtes Risiko eines TEE im Vergleich zu denjenigen mit höheren Albuminwerten; Patienten in einem Alter ≥ 60 Jahre hatten ebenfalls ein 2-fach erhöhtes Risiko eines TEE im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Hepatische Dekompensation (Anwendung mit Interferon)

Für Patienten mit chronischer HCV und Leberzirrhose, die eine Interferon-alpha-Therapie erhalten, besteht ein Risiko einer hepatischen Dekompensation. In 2 kontrollierten klinischen Studien bei thrombozytopenischen HCV-Patienten wurde über eine hepatische Dekompensation (Aszites, hepatische Enzephalopathie, Varizenblutung, spontane bakterielle Peritonitis) häufiger im Eltrombopag-Arm (11 %) als im Placebo-Arm (6 %) berichtet. Bei Patienten mit niedrigen Albuminwerten ≤ 35 g/l oder einem MELD-Score ≥ 10 vor Behandlungsbeginn war im Vergleich zu Patienten mit einer weniger fortgeschrittenen Lebererkrankung das Risiko einer hepatischen Dekompensation um das 3-Fache erhöht und das Risiko eines tödlich verlaufenden unerwünschten Ereignisses größer. Eltrombopag sollte diesen Patienten nur nach sorgfältiger Betrachtung des zu erwartenden Nutzens im Vergleich zu den Risiken gegeben werden. Patienten mit diesen Befunden sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer hepatischen Dekompensation hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hepatotoxizität

In den kontrollierten klinischen Studien mit Eltrombopag bei chronischer ITP wurden Anstiege von ALAT (GPT), ASAT (GOT) und Bilirubin im Serum beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Diese Befunde waren meist schwach ausgeprägt (Grad 1 – 2), reversibel und nicht von klinisch signifikanten Symptomen, die auf eine eingeschränkte Leberfunktion hinweisen könnten, begleitet. In allen 3 placebokontrollierten Studien bei Erwachsenen mit ITP trat bei je einem Patienten in der Placebo-Gruppe und einem Patienten in der Eltrombopag-Gruppe eine Leberwertveränderung 4. Grades auf. In zwei placebokontrollierten Studien bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 1 Jahr bis 17 Jahren) mit chronischer ITP wurde über ALAT (GPT)-Anstiege ≥ dem 3-Fachen des oberen Grenzwerts des Normalbereichs (× ULN *[upper limit of normal]*) bei 4,7 % in der Eltrombopag- und bei 0 % in der Placebo-Gruppe berichtet.

In 2 kontrollierten klinischen Studien bei HCV-Patienten wurde über erhöhte ALAT (GPT)- oder ASAT (GOT)-Werte ≥ 3 × ULN bei 34 % in der Eltrombopag- bzw. 38 % in der Placebo-Gruppe berichtet. Die meisten Patienten, die Eltrombopag in Kombination mit einer Peginterferon-/Ribavirin-Therapie erhielten, entwickelten auch eine indirekte Hyperbilirubinämie. Insgesamt wurde bei 76 % im Eltrombopag-Arm bzw. bei 50 % im Placebo-Arm ein Gesamtbilirubin ≥ 1,5 × ULN berichtet.

In der einarmigen Phase-II-Monotherapie-Studie bei refraktärer SAA wurden gleichzeitige ALAT (GPT)- oder ASAT (GOT)-Werte > 3 × ULN bei einem Gesamtbilirubin (indirekt) > 1,5 × ULN bei 5 % der Patienten berichtet. Ein Gesamtbilirubin-Wert > 1,5 × ULN trat bei 14 % der Patienten auf.

Thrombozytopenie nach Abbruch der Behandlung

In den 3 kontrollierten klinischen ITP-Studien wurden nach Absetzen der Behandlung vorübergehende Erniedrigungen der Thrombozytenzahl unter den vor Beginn der Behandlung bestimmten Ausgangswert bei 8 % der Patienten in der Eltrombopag- und bei 8 % in der Placebo-Gruppe beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhtes Retikulin im Knochenmark

Über das Studienprogramm hinweg gab es keinen Beleg für klinisch relevante Knochenmarkveränderungen oder klinische Befunde, die auf eine Knochenmarkdysfunktion hinweisen würden. Bei einer kleinen Anzahl von ITP-Patienten wurde die Behandlung mit Eltrombopag wegen Retikulin im Knochenmark abgesetzt (siehe Abschnitt 4.4).

Zytogenetische Anomalien

In der klinischen Phase-II-Studie mit Eltrombopag bei refraktärer SAA mit einer Anfangsdosis von 50 mg/Tag (alle 2 Wochen eskaliert bis zu einem Maximum von 150 mg/Tag) (ELT112523) wurde bei 17,1 % der erwachsenen Patienten ein Auftreten neuer zytogenetischer Anomalien beobachtet [7/41 (wobei 4 von diesen Patienten Ver-

änderungen im Chromosom 7 aufwiesen)]. Der mediane Zeitraum bis zum Auftreten einer zytogenetischen Anomalie in der Studie betrug 2,9 Monate.

In der klinischen Phase-II-Studie mit Eltrombopag bei refraktärer SAA mit einer Dosis von 150 mg/Tag (mit ethnischen oder altersbedingten Modifikationen wie angegeben) (ELT116826) wurde ein Auftreten neuer zytogenetischer Anomalien bei 22,6 % der erwachsenen Patienten beobachtet [7/31 (wobei 3 von diesen Patienten Veränderungen im Chromosom 7 aufwiesen)]. Alle 7 Patienten hatten zu Behandlungsbeginn eine normale Zytogenetik. Sechs Patienten hatten zytogenetische Anomalien im Monat 3 der Eltrombopag-Therapie und ein Patient hatte zytogenetische Anomalien im Monat 6.

Hämatologische maligne Erkrankungen

In der einarmigen offenen Studie bei SAA wurde bei 3 (7 %) Patienten nach der Behandlung mit Eltrombopag ein MDS diagnostiziert. In den beiden derzeit laufenden Studien (ELT116826 und ELT116643) wurde bei jeweils 1/28 (4 %) bzw. 1/62 (2 %) Patienten ein MDS oder eine AML diagnostiziert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung können die Thrombozytenwerte übermäßig ansteigen und zu thrombotischen/thromboembolischen Komplikationen führen. Im Falle einer Überdosierung sollte die orale Gabe von Metall-Kationen enthaltenden Mitteln wie z. B. Kalzium, Aluminium oder Magnesium enthaltende Mittel in Betracht gezogen werden, um Eltrombopag zu komplexieren und dadurch die Resorption zu begrenzen. Die Thrombozytenzahl sollte engmaschig überwacht werden. Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Eltrombopag sollte im Einklang mit den Dosierungs- und Anwendungsempfehlungen erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

In klinischen Studien wurde über einen Fall einer Überdosierung berichtet, wobei der Patient 5 000 mg Eltrombopag eingenommen hatte. Die berichteten Nebenwirkungen beinhalteten leichten Hautausschlag, vorübergehende Bradykardie, ALAT (GPT)- und ASAT (GOT)-Erhöhungen und Fatigue. An den Tagen 2 und 18 nach der Einnahme wurden erhöhte Leberenzyme gemessen, wobei ASAT maximal auf das 1,6-Fache, ALAT auf das 3,9-Fache und das Gesamt-Bilirubin auf das 2,4-Fache des oberen Normalwerts anstieg. Die Thrombozytenwerte betrugen 672 000/µl am Tag 18 nach der Einnahme und der Maximalwert war 929 000/µl. Nach Behandlung klangen alle Ereignisse ohne klinische Folgen ab.

Da Eltrombopag nicht signifikant über die Nieren ausgeschieden wird und stark an Plasma-Proteine gebunden ist, stellt eine Hämodialyse erwartungsgemäß keine wirksame Methode zur Steigerung der Elimination von Eltrombopag dar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, andere systemische Hämostatika, ATC-Code: B02BX 05.

Wirkmechanismus

TPO ist das Hauptzytokin in der Regulation der Megakaryopoese und Thrombozytenproduktion, und ist der endogene Ligand für den Thrombopoetinrezeptor (TPO-R). Eltrombopag interagiert mit der Transmembran-Domäne des menschlichen TPO-Rezeptors und leitet die Signalkaskade in ähnlicher, aber nicht gleicher Art und Weise wie das endogene Thrombopoetin (TPO) ein, wodurch die Proliferation und Differenzierung aus den Vorläuferzellen im Knochenmark induziert wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studien bei primärer Immunthrombozytopenie (ITP)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eltrombopag bei erwachsenen Patienten mit vorbehandelter ITP wurde in zwei randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studien der Phase III, RAISE (TRA102537) und TRA100773B, und zwei offenen Studien, REPEAT (TRA108057) und EXTEND (TRA105325), geprüft. Insgesamt wurde Eltrombopag 277 ITP-Patienten über mindestens 6 Monate und 202 Patienten über mindestens 1 Jahr gegeben. Die einarmige Phase-II-Studie TAPER (CETB115J2411) untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Eltrombopag und seine Fähigkeit, nach Absetzen der Behandlung ein dauerhaftes Ansprechen zu bewirken, bei 105 erwachsenen ITP-Patienten, die nach einer Erstlinienbehandlung mit Kortikosteroiden einen Rückfall erlitten hatten oder kein Ansprechen zeigten.

Doppelblinde placebokontrollierte Studien
RAISE:
197 ITP-Patienten erhielten 2:1 randomisiert entweder Eltrombopag (n = 135) oder Placebo (n = 62); die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Splenektomiestatus, Arzneimittel gegen ITP vor Beginn der Behandlung und Thrombozyten-Ausgangswerten. Die Eltrombopag-Dosis wurde während der 6-monatigen Behandlungszeit auf Basis der individuellen Thrombozytenwerte angepasst. Alle Patienten erhielten initial 50 mg Eltrombopag. Vom Tag 29 an bis zum Ende des Behandlungszeitraums erhielten 15 bis 28 % der mit Eltrombopag behandelten Patienten eine Erhaltungsdosis von ≤ 25 mg, 29 bis 53 % erhielten 75 mg.

Ferner konnten die Patienten gleichzeitig einzunehmende ITP-Arzneimittel ausschleichen und Notfalltherapien nach lokalen Behandlungsleitlinien erhalten. Mehr als die Hälfte aller Patienten in jeder Behandlungsgruppe hatte ≥ 3 ITP-Vortherapien und 36 % hatten eine vorangegangene Splenektomie.

Die medianen Ausgangs-Thrombozytenwerte betrugen 16 000/µl für beide Behandlungsarme, wobei im Eltrombopag-Arm Werte über 50 000/µl an allen Visiten während der Behandlung ab Tag 15 aufrechterhalten werden konnten, im Gegensatz dazu blieben im Placebo-Arm die Thrombozytenwerte unter 30 000/µl während der Studie.

Ein Ansprechen anhand einer Thrombozytenzahl zwischen 50 000 und 400 000/µl ohne Notfallbehandlung wurde bei signifikant mehr Patienten im Eltrombopag-Behandlungsarm während des 6-monatigen Behandlungszeitraums erreicht ($p < 0{,}001$) (Tabelle 7 auf Seite 12). Vierundfünfzig Prozent der mit Eltrombopag behandelten Patienten und 13 % der mit Placebo behandelten Patienten erreichten dieses Ansprechniveau nach 6 Wochen Behandlung. Ein vergleichbares Ansprechen der Thrombozytenwerte wurde während der Studie aufrechterhalten, wobei 52 % bzw. 16 % der Patienten am Ende des 6 monatigen Behandlungszeitraums ansprachen.

Zu Beginn der Studie berichteten mehr als 70 % der ITP-Patienten in jeder Behandlungsgruppe über irgendeine Blutung (WHO Grad 1 bis 4) bzw. mehr als 20 % über klinisch bedeutsame Blutungen (WHO Grad 2 bis 4). Gegenüber dem Ausgangswert war der Anteil der mit Eltrombopag behandelten Patienten mit irgendeiner Blutung (Grad 1 bis 4) und klinisch bedeutsamen Blutungen (Grad 2 bis 4) vom Tag 15 an bis zum Ende des 6-monatigen Behandlungszeitraums um ungefähr 50 % verringert.

TRA100773B:
Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Ansprechrate, definiert als die Zahl der ITP-Patienten mit einem Ansteigen der Thrombozytenwerte auf ≥ 50 000/µl am Tag 43 bei einem Ausgangswert von < 30 000/µl; Patienten, die vorzeitig wegen Thrombozytenwerten > 200 000/µl aus der Studie genommen wurden, wurden als Ansprecher betrachtet, während diejenigen, die aus irgendeinem Grund aus der Studie genommen wurden, unabhängig vom Thrombozytenwert als Nicht-Ansprecher eingestuft wurden. Insgesamt erhielten 114 Patienten mit vorbehandelter ITP randomisiert entweder Eltrombopag (n = 76) oder Placebo (n = 38) im Verhältnis 2:1 (Tabelle 8 auf Seite 12).

Sowohl in der RAISE als auch in der TRA100773B war das Ansprechen auf Eltrombopag relativ zu Placebo ähnlich, unabhängig von gleichzeitig verwendeten Arzneimitteln zur Behandlung der ITP, dem Splenektomie-Status und dem Thrombozyten-Ausgangswert (≤ 15 000/µl bzw. > 15 000/µl) bei Randomisierung.

In den Studien RAISE und TRA100773B erreichten die medianen Thrombozytenwerte in der Subgruppe der ITP-Patienten mit Thrombozyten-Ausgangswerten von ≤ 15 000/µl nicht den Zielwert (> 50 000/µl), jedoch sprachen in beiden Studien 43 % dieser Patienten nach 6 Wochen auf die Behandlung mit Eltrombopag an. In der RAISE-Studie sprachen weitere 42 % der Patienten mit einem Thrombozyten-Ausgangswert ≤ 15 000/µl am Ende des 6-mo-

Tabelle 7 Ergebnisse der sekundären Wirksamkeitsparameter aus der Studie RAISE

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
Wesentliche sekundäre Endpunkte		
Anzahl der kumulativen Wochen mit Thrombozytenwerten ≥ 50 000 bis 400 000/µl, Mittelwert (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Patienten mit ≥ 75 % der Beurteilungen im Zielbereich (50 000 bis 400 000/µl), n (%)	51 (38)	4 (7)
P-Wert[a]	< 0,001	
Patienten mit Blutungen (WHO-Grad 1 bis 4) zu irgendeinem Zeitpunkt während der 6 Monate, n (%)	106 (79)	56 (93)
P-Wert[a]	0,012	
Patienten mit Blutungen (WHO-Grad 2 bis 4) zu irgendeinem Zeitpunkt während der 6 Monate, n (%)	44 (33)	32 (53)
P-Wert[a]	0,002	
Patienten, die Notfalltherapien benötigten, n (%)	24 (18)	25 (40)
P-Wert[a]	0,001	
Patienten, die ITP-Therapien zu Beginn der Behandlung erhielten (n)	63	31
Patienten, bei denen versucht wurde, die gleichzeitig angewendete ITP-Ausgangstherapie zu reduzieren oder abzusetzen, n (%)[b]	37 (59)	10 (32)
P-Wert[a]	0,016	

[a] Logistisches Regressionsmodel, bzgl. Randomisierungsstratifikationsvariablen adjustiert
[b] 21 von 63 (33 %) Patienten, die mit Eltrombopag behandelt wurden und ein ITP-Arzneimittel zu Beginn einnahmen, setzten alle zu Beginn eingenommenen ITP-Arzneimittel dauerhaft ab.

Tabelle 8 Ergebnisse der Studie TRA100773B zur Wirksamkeit

	Eltrombopag N = 76	Placebo N = 38
Wesentliche primäre Endpunkte		
Für die Wirksamkeitsanalyse auswertbar, n	73	37
Patienten mit einer Thrombozytenzahl ≥ 50 000/µl nach bis zu 42 Tagen Behandlung (im Vergleich zu einem Ausgangswert von < 30 000/µl), n (%)	43 (59)	6 (16)
P-Wert[a]	< 0,001	
Wesentliche sekundäre Endpunkte		
Patienten mit einer Beurteilung der Blutungsneigung am Tag 43, n	51	30
Blutungen (WHO Grad 1 bis 4) n (%)	20 (39)	18 (60)
P-Wert[a]	0,029	

[a] Logistisches Regressionsmodel, bzgl. Randomisierungsstratifikationsvariablen adjustiert.

natigen Behandlungszeitraums auf Eltrombopag an. 42 bis 60 % der mit Eltrombopag behandelten Patienten in der RAISE-Studie erhielten 75 mg vom Tag 29 an bis zum Ende des Behandlungszeitraums.

Offene, nicht-kontrollierte Studien
REPEAT (TRA108057):
Diese offene Studie mit wiederholter Gabe (3 Zyklen à 6 Wochen Behandlung, gefolgt von jeweils 4 Wochen ohne Behandlung) zeigte, dass die intermittierende Anwendung von Eltrombopag in mehreren Zyklen keinen Verlust des Ansprechens mit sich zieht.

EXTEND (TRA105325):
In dieser offenen Fortsetzungsstudie erhielten 302 ITP-Patienten Eltrombopag, davon vollendeten 218 Patienten eine Behandlung über 1 Jahr, 180 über 2 Jahre, 107 über 3 Jahre, 75 über 4 Jahre, 34 über 5 Jahre und 18 über 6 Jahre. Der mediane Thrombozyten-Ausgangswert betrug 19 000/µl vor der Eltrombopag-Gabe. Die medianen Thrombozytenwerte betrugen nach 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 7 Jahren 85 000/µl, 85 000/µl, 105 000/µl, 64 000/µl, 75 000/µl, 119 000/µl bzw. 76 000/µl.

TAPER (CET115J2411):
Hierbei handelt es sich um eine einarmige Phase-II-Studie, in die mit Eltrombopag behandelte ITP-Patienten nach Versagen einer Erstlinien-Kortikosteroid-Therapie unabhängig von der Zeit seit der Diagnosestellung eingeschlossen waren. Insgesamt nahmen 105 Patienten an der Studie teil und begannen die Eltrombopag-Behandlung mit täglich 50 mg (25 mg einmal täglich für Patienten ost-/südostasiatischer Abstammung). Die Eltrombopag-Dosis wurde während der Behandlungszeit auf Basis der individuellen Thrombozytenwerte angepasst, mit dem Ziel, eine Thrombozytenzahl ≥ 100 000/µl zu erreichen.

Von den 105 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden und die mindestens eine Dosis Eltrombopag erhielten, schlossen 69 Patienten (65,7 %) die Behandlung ab und 36 Patienten (34,3 %) brachen die Behandlung vorzeitig ab.

Analyse des anhaltenden Ansprechens nach Absetzen der Therapie *(sustained response off treatment)*
Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einem anhaltenden Ansprechen nach Absetzen der Therapie bis Monat 12. Patienten, die eine Thrombozytenzahl von ≥ 100 000/µl erreichten und eine Thrombozytenzahl um 100 000/µl für 2 Monate aufrechterhalten konnten (kein Wert unter 70 000/µl), kamen für ein Ausschleichen von Eltrombopag und das Absetzen der Behandlung infrage. Um als Patient bewertet zu werden, der das anhaltende Ansprechen nach Absetzen der Behandlung erreicht hat, musste der Patient während des Ausschleichens der Behandlung und nach Absetzen der Therapie bis Monat 12 eine Thrombozytenzahl von ≥ 30 000/µl aufweisen, ohne dass Blutungsereignisse auftraten oder eine Notfalltherapie erforderlich war.

Die Dauer des Ausschleichens war individuell abhängig von der Anfangsdosis und dem Ansprechen des Patienten. Das Absetzschema empfahl eine Dosisreduktion von 25 mg alle 2 Wochen, wenn die Thrombozytenzahl stabil war. Nachdem die Tagesdosis für 2 Wochen auf 25 mg reduziert worden war, wurde die Dosis von 25 mg dann für 2 Wochen nur jeden 2. Tag bis zum Absetzen der Behandlung verabreicht. Bei Patienten ost-/südostasiatischer Abstammung erfolgte das Ausschleichen in kleineren Schritten von 12,5 mg jede zweite Woche. Wenn es zu einem Rückfall (definiert als Thrombozytenzahl < 30 000/µl) kam, wurde den Patienten ein neuer Behandlungszyklus mit Eltrombopag in der geeigneten Anfangsdosis angeboten.

Neunundachzig Patienten (84,8 %) erreichten ein komplettes Ansprechen (Thrombozytenzahl ≥ 100 000/µl) (Schritt 1, Tabelle 9 auf Seite 13) und 65 Patienten (61,9 %) konnten das komplette Ansprechen für mindestens 2 Monate aufrechterhalten, ohne dass die Thrombozytenzahlen unter 70 000/µl gesunken waren (Schritt 2, Tabelle 9 auf Seite 13). Vierundvierzig Patienten (41,9 %) konnten die Behandlung mit Eltrombopag ausschleichen und bis zum Absetzen der Behandlung die Thrombozytenzahl von ≥ 30 000/µl in Abwesenheit von Blutungsereignissen oder der Anwendung einer Notfalltherapie aufrechterhalten (Schritt 3, Tabelle 9 auf Seite 13).

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und zeigte, dass Eltrombopag bei 32 der 105 eingeschlossenen Patienten (30,5 %; p < 0,0001; 95%-KI: 21,9; 40,2) ein anhaltendes Ansprechen nach Absetzen der Therapie in Abwesenheit von Blutungsereignisse und ohne Einsatz einer Notfalltherapie bis Monat 12 erreichen konnte (Schritt 4, Tabelle 9 auf Seite 13).

Tabelle 9 Anteil der Patienten mit anhaltendem Ansprechen ohne Behandlung im Monat 12 und im Monat 24 (Gesamtpopulation [full analysis set]) in der Studie TAPER)

		Alle Patienten N = 105		Hypothesentest	
		n (%)	95%-KI	p-Wert	H0 abgelehnt
Schritt 1:	Patienten, die eine Thrombozytenzahl ≥ 100 000/µl mindestens einmal erreichten	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Schritt 2:	Patienten, die eine stabile Thrombozytenzahl nach Erreichen eines Wertes von 100 000/µl für 2 Monate aufrechterhielten (keine Werte < 70 000/µl)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
Schritt 3:	Patienten, bei denen Eltrombopag bis zum Absetzen der Behandlung ausgeschlichen werden konnte, unter Beibehalten einer Thrombozytenzahl von ≥ 30 000/µl in Abwesenheit von Blutungsereignissen oder der Anwendung einer Notfalltherapie	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
Schritt 4:	Patienten mit anhaltendem Ansprechen ohne Behandlung bis Monat 12, unter Beibehalten einer Thrombozytenzahl von ≥ 30 000/µl in Abwesenheit von Blutungsereignissen oder der Anwendung einer Notfalltherapie	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	< 0,0001*	Ja
Schritt 5:	Patienten mit anhaltendem Ansprechen ohne Behandlung von Monat 12 bis Monat 24, unter Beibehalten einer Thrombozytenzahl von ≥ 30 000/µl in Abwesenheit von Blutungsereignissen oder der Anwendung einer Notfalltherapie	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N: Gesamtzahl der Patienten im Behandlungsarm. Dies ist der Nenner für die Berechnung des Prozentsatzes (%).
n: Anzahl der Patienten in der entsprechenden Kategorie.
Das 95%-KI für die Häufigkeitsverteilung wurde mit der exakten Clopper-Pearson-Methode berechnet. Der Clopper-Pearson-Test wurde verwendet, um zu prüfen, ob der Anteil der Responder > 15 % war. KI und p-Werte sind angegeben.
* Gibt die statistische Signifikanz (einseitig) auf dem Niveau von 0,05 an.

Bis Monat 24 hielten 20 der 105 eingeschlossenen Patienten (19,0 %; 95%-KI: 12,0; 27,9) ein anhaltendes Ansprechen nach Absetzen der Therapie in Abwesenheit von Blutungsereignissen oder der Anwendung einer Notfalltherapie aufrecht (Schritt 5, Tabelle 9).

Die mediane Dauer des anhaltenden Ansprechens nach Absetzen der Behandlung bis Monat 12 betrug 33,3 Wochen (min – max: 4 – 51), und die mediane Dauer des anhaltenden Ansprechens nach Absetzen der Behandlung bis Monat 24 betrug 88,6 Wochen (min – max: 57 – 107).

Nach Ausschleichen und Absetzen der Eltrombopag-Behandlung zeigten 12 Patienten einen Verlust des Ansprechens, 8 von ihnen begannen erneut mit der Eltrombopag-Behandlung und 7 zeigten ein Wiederansprechen.

Während der 2-jährigen Nachbeobachtung kam es bei 6 von 105 Patienten (5,7 %) zu thromboembolischen Ereignissen, davon hatten 3 Patienten (2,9 %) eine tiefe Venenthrombose, 1 Patient (1,0 %) eine oberflächliche Venenthrombose, 1 Patient (1,0 %) eine Thrombose des Sinus cavernosus, 1 Patient (1,0 %) ein zerebrovaskuläres Ereignis und 1 Patient (1,0 %) eine Lungenembolie. Von den 6 Patienten erlitten 4 Patienten thromboembolische Ereignisse, die als Grad 3 oder höher berichtet wurden, und 4 Patienten erlitten thromboembolische Ereignisse, die als schwerwiegend berichtet wurden. Es wurden keine Todesfälle gemeldet.

Bei 20 von 105 Patienten (19,0 %) traten leichte bis schwere Blutungsereignisse während der Behandlung vor Beginn des Ausschleichens auf. Fünf von 65 Patienten (7,7 %), die mit dem Ausschleichen begannen, erlitten leichte bis mittelschwere Blutungen während des Ausschleichens. Es kam zu keinem schwerwiegenden Blutungsereignis während des Ausschleichens. Bei zwei von 44 Patienten (4,5 %), die die Behandlung mit Eltrombopag reduzierten und abbrachen, traten nach Absetzen der Behandlung bis Monat 12 leichte bis mittelschwere Blutungen auf. In diesem Zeitraum trat kein schwerwiegendes Blutungsereignis auf. Bei keinem der Patienten, die die Behandlung mit Eltrombopag abbrachen und in das zweite Jahr der Nachbeobachtung eintraten, kam es während des zweiten Jahres zu Blutungen. Während der 2-jährigen Nachbeobachtungszeit wurden zwei tödliche intrakranielle Blutungen berichtet. Beide Ereignisse traten während der Behandlung auf und nicht im Zusammenhang mit dem Ausschleichen der Behandlung. Die Ereignisse wurden nicht als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend angesehen.

Die allgemeine Sicherheitsanalyse stimmt mit den zuvor berichteten Daten überein, und die Nutzen-Risiko-Bewertung blieb für die Anwendung von Eltrombopag bei Patienten mit ITP unverändert.

Ergebnisse der Analyse des Ansprechens auf die Behandlung nach der Zeit seit der ITP-Diagnose

Eine Ad-hoc-Analyse wurde bei den n = 105 Patienten nach der Zeit seit der ITP-Diagnosestellung durchgeführt, um ein Ansprechen auf Eltrombopag über vier verschiedene ITP-Stadien nach der Zeit seit der Diagnose hinweg zu untersuchen (neu diagnostizierte ITP < 3 Monate, persistierende ITP 3 bis < 6 Monate, persistierende ITP 6 bis ≤ 12 Monate und chronische ITP > 12 Monate). Bei 49 % der Patienten (n = 51) lag die Zeit seit der ITP-Diagnosestellung bei < 3 Monaten, bei 20 % (n = 21) zwischen 3 und < 6 Monaten, bei 17 % (n = 18) zwischen 6 und ≤ 12 Monaten und bei 14 % (n = 15) bei > 12 Monaten.

Bis zum Datenschnitt (22. Oktober 2021) wurden die Patienten mit einer medianen (Q1 – Q3) Behandlungsdauer von 6,2 Monaten (2,3 – 12,0 Monate) mit Eltrombopag behandelt. Der mediane (Q1 – Q3) Thrombozytenausgangswert betrug 16 000/µl (7 800 – 28 000/µl).

Ein Ansprechen der Thrombozytenzahl, definiert als Thrombozytenzahl ≥ 50 000/µl mindestens einmal bis Woche 9 ohne Notfalltherapie, wurde bei 84 % (95%-KI: 71 % bis 93 %) der neu diagnostizierten ITP-Patienten, bei 91 % (95%-KI: 70 % bis 99 %) bzw. 94 % (95%-KI: 73 % bis 100 %) der Patienten mit persistierender ITP (d. h. mit einer ITP-Diagnosestellung zwischen 3 und < 6 Monaten bzw. zwischen 6 und ≤ 12 Monaten) und bei 87 % (95%-KI: 60 % bis 98 %) der chronischen ITP-Patienten erreicht.

Die Rate für vollständiges Ansprechen, definiert als Thrombozytenzahl ≥ 100 000/µl mindestens einmal bis Woche 9 ohne Notfalltherapie, betrug 75 % (95%-KI: 60 % bis 86 %) bei neu diagnostizierten ITP-Patienten, 76 % (95%-KI: 53 % bis 92 %) bzw. 72 % (95%-KI: 47 % bis 90 %) bei Patienten mit persistierender ITP (ITP-Diagnosestellung zwischen 3 und < 6 Monaten bzw. zwischen 6 und ≤ 12 Monaten) und 87 % (95%-KI: 60 % bis 98 %) bei chronischen ITP-Patienten.

Die Rate für dauerhaftes Ansprechen, definiert als Thrombozytenzahl ≥ 50 000/µl bei mindestens 6 von 8 aufeinanderfolgenden Untersuchungen ohne Notfalltherapie in den ersten 6 Monaten der Studie, betrug 71 % (95%-KI: 56 % bis 83 %) bei neu diagnostizierten ITP-Patienten, 81 % (95%-KI: 58 % bis 95 %) bzw. 72 % (95%-KI: 47 % bis 90,3 %) bei Patienten mit persistierender ITP (ITP- Diagnosestellung zwischen 3 und < 6 Monaten bzw. zwischen 6 und ≤ 12 Monaten), und 80 % (95%-KI: 52 % bis 96 %) bei chronischen ITP-Patienten.

Bei der Bewertung nach WHO-Blutungsgraden lag der Anteil von neu diagnostizierten und persitierenden ITP-Patienten ohne Blutungen in Woche 4 bei 88 % bis 95 % im Vergleich zu 37 % bis 57 % bei Behandlungsbeginn. Bei den chronischen ITP-Pa-

tienten waren es 93 % im Vergleich zu 73 % zu Beginn.

Die Sicherheit von Eltrombopag war über alle ITP-Stadien hinweg konsistent und entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil.

Klinische Studien zum Vergleich von Eltrombopag mit anderen Behandlungsoptionen (z. B. Splenektomie) wurden nicht durchgeführt. Vor Beginn der Therapie sollte die Langzeit-Sicherheit von Eltrombopag in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche (im Alter von 1 bis 17 Jahren)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eltrombopag bei pädiatrischen Patienten wurden in zwei Studien geprüft.

TRA115450 (PETIT2):
Der primäre Endpunkt war das anhaltende Ansprechen, definiert als der Anteil der Patienten, die Eltrombopag erhielten, mit Thrombozytenwerten ≥ 50 000/µl über mindestens 6 von 8 Wochen (in Abwesenheit von Notfalltherapien) im Vergleich zu Placebo zwischen den Wochen 5 bis 12 der randomisierten doppelblinden Behandlungsphase. Die Patienten hatten die Diagnose einer chronischen ITP seit mindestens 1 Jahr und waren entweder refraktär, hatten ein Rezidiv auf mindestens eine vorausgegangene ITP-Therapie oder konnten andere ITP-Therapien aus medizinischen Gründen nicht fortsetzen und hatten Thrombozytenwerte < 30 000/µl. Zweiundneunzig Patienten wurden, stratifiziert nach 3 Alterskohorten, (2:1) auf Eltrombopag (n = 63) oder Placebo (n = 29) randomisiert. Die Eltrombopag-Dosis konnte auf Basis individueller Thrombozytenwerte adjustiert werden.

Insgesamt erreichte ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Eltrombopag (40 %) im Vergleich zu Placebo (3 %) den primären Endpunkt (Odds Ratio: 18,0 [95%-KI: 2,3; 140,9]; p < 0,001), wobei der Anteil in den drei Alterskohorten vergleichbar war (Tabelle 10).

Während der randomisierten Phase benötigten statistisch weniger Patienten unter Eltrombopag eine Notfallbehandlung als unter Placebo (19 % [12/63] versus 24 % [7/29], p = 0,032).

Zum Ausgangszeitpunkt berichteten 71 % der Patienten in der Eltrombopag-Gruppe und 69 % in der Placebo-Gruppe über irgendeine Blutung (WHO Grad 1 bis 4). In Woche 12 war der Anteil der Patienten in der Eltrombopag-Gruppe, die über irgendeine Blutung berichteten, auf die Hälfte des Ausgangswerts abgefallen (36 %). Zum Vergleich berichteten 55 % der Patienten in der Placebo-Gruppe in Woche 12 über irgendeine Blutung.

Den Patienten war erlaubt, die ITP-Ausgangstherapie während der offenen Phase der Studie zu reduzieren oder abzusetzen; 53 % (8/15) der Patienten waren in der Lage, die ITP-Ausgangstherapie, die hauptsächlich Kortikosteroide beinhaltete, zu reduzieren (n = 1) oder abzusetzen (n = 7), ohne dass eine Notfalltherapie erforderlich war.

Tabelle 10 Werte für das anhaltende Ansprechen anhand der Thrombozytenzahlen bei pädiatrischen Patienten mit chronischer ITP nach Alterskohorten

	Eltrombopag n/N (%) [95%-KI]	Placebo n/N (%) [95%-KI]
Kohorte 1 (12 bis 17 Jahre)	9/23 (39 %) [20 %, 61 %]	1/10 (10 %) [0 %, 45 %]
Kohorte 2 (6 bis 11 Jahre)	11/26 (42 %) [23 %, 63 %]	0/13 (0 %) [Nicht zutreffend]
Kohorte 3 (1 bis 5 Jahre)	5/14 (36 %) [13 %, 65 %]	0/6 (0 %) [Nicht zutreffend]

TRA108062 (PETIT):
Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die mindestens einmal Thrombozytenwerte ≥ 50 000/µl zwischen den Wochen 1 und 6 der randomisierten Behandlungsphase aufwiesen. Bei den Patienten wurde ITP seit mindestens 6 Monaten diagnostiziert und sie waren entweder refraktär oder hatten ein Rezidiv auf mindestens eine vorausgegangene ITP-Therapie mit Thrombozytenwerten < 30 000/µl (n = 67). Während der randomisierten Phase der Studie wurden die Patienten, stratifiziert nach drei Alterskohorten, (2:1) auf Eltrombopag (n = 45) oder Placebo (n = 22) randomisiert. Die Eltrombopag-Dosis konnte auf Basis individueller Thrombozytenwerte adjustiert werden.

Insgesamt erreichte ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Eltrombopag (62 %) den primären Endpunkt (Odds Ratio: 4,3 [95%-KI: 1,4; 13,3]; p = 0,011) im Vergleich zu Placebo (32 %).

Ein anhaltendes Ansprechen wurde bei 50 % der initial Ansprechenden während 20 von 24 Wochen in der PETIT2-Studie und 15 von 24 Wochen in der PETIT-Studie beobachtet.

Studien bei mit chronischer Hepatitis-C-assoziierter Thrombozytopenie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eltrombopag in der Behandlung der Thrombozytopenie bei Patienten mit einer HCV-Infektion wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien geprüft. In der ENABLE 1 wurden Peginterferon alpha-2a plus Ribavirin als antivirale Therapie und in der ENABLE 2 Peginterferon alpha-2b plus Ribavirin eingesetzt. Die Patienten erhielten keine direkt wirkenden antiviralen Mittel. In beiden Studien wurden Patienten mit Thrombozytenzahlen von < 75 000/µl eingeschlossen und stratifiziert anhand der Thrombozytenzahlen (< 50 000/µl und ≥ 50 000/µl bis < 75 000/µl), der HCV-RNA beim Screening (< 800 000 IE/ml und ≥ 800 000 IE/ml) und dem HCV-Genotyp (Genotyp 2/3 und Genotyp 1/4/6).

Die Krankheitsausprägung vor Beginn der Behandlung war in beiden Studien vergleichbar und vereinbar mit einer Patientenpopulation mit kompensierter zirrhotischer HCV. Die Mehrzahl der Patienten hatte den HCV-Genotyp 1 (64 %) und hatte eine Brückenfibrose/Zirrhose. Einunddreißig Prozent der Patienten hatten vorangegangene HCV-Therapien erhalten, in erster Linie pegyliertes Interferon plus Ribavirin. Der mediane Thrombozytenausgangswert betrug 59 500/µl in beiden Behandlungsgruppen: 0,8 %, 28 % bzw. 72 % der eingeschlossenen Patienten hatten Thrombozytenzahlen < 20 000/µl, < 50 000/µl bzw. ≥ 50 000/µl.

Die Studien bestanden aus zwei Phasen – eine Phase vor der antiviralen Behandlung und die Phase mit der antiviralen Behandlung. In der Phase vor der antiviralen Behandlung erhielten die Patienten Eltrombopag nicht verblindet, um die Thrombozytenzahlen auf ≥ 90 000/µl in der ENABLE 1 und ≥ 100 000/µl in der ENABLE 2 zu erhöhen. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des Thrombozytenzielwerts ≥ 90 000/µl (ENABLE 1) bzw. ≥ 100 000/µl (ENABLE 2) betrug 2 Wochen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für beide Studien war das anhaltende virologische Ansprechen (sustained virological response, SVR), definiert als der Prozentsatz von Patienten mit nicht-detektierbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Abschluss des geplanten Behandlungszeitraums.

In beiden HCV-Studien erreichte ein signifikant höherer Anteil der mit Eltrombopag behandelten Patienten (n = 201, 21 %) ein SVR im Vergleich zu den mit Placebo behandelten (n = 65, 13 %) (siehe Tabelle 11 auf Seite 15). Die Verbesserung im Anteil der Patienten, die ein SVR erreichten, war über alle Subgruppen in den Randomisierungsstrata (Thrombozytenausgangswerte (< 50 000/µl versus ≥ 50 000/µl), Viruslast (< 800 000 IE/ml versus ≥ 800 000 IE/ml) und Genotyp (2/3 versus 1/4/6)) hinweg konsistent.

Andere sekundäre Befunde aus den Studien beinhalteten Folgendes: signifikant weniger der mit Eltrombopag behandelten Patienten brachen vorzeitig die antivirale Therapie ab im Vergleich zu Placebo (45 % versus 60 %, p < 0,0001). Ein größerer Anteil der Patienten unter Eltrombopag benötigte keinerlei Reduzierung der antiviralen Dosis im Vergleich zu Placebo (45 % vs. 27 %). Die Eltrombopag-Behandlung führte zu einer Verzögerung und einer Verringerung der Zahl der Peginterferon-Dosisreduktionen.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eltrombopag eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in sekundärer Thrombozytopenie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Schwere aplastische Anämie

Eltrombopag wurde im Rahmen einer einarmigen, monozentrischen offenen Studie

an 43 Patienten mit SAA und refraktärer Thrombozytopenie nach mindestens einer vorangegangenen immunsuppressiven Therapie (IST) und einer Thrombozytenzahl von ≤ 30 000/µl untersucht.

Bei den meisten Patienten, nämlich bei 33 (77 %), wurde vom Vorliegen einer „primär refraktären Erkrankung" ausgegangen, definiert als Fehlen eines vorherigen ausreichenden Ansprechens jeglicher Zelllinie auf eine IST. Die restlichen 10 Patienten zeigten in vorhergehenden Therapien ein ungenügendes Ansprechen bezüglich der Thrombozyten. Alle 10 Patienten hatten davor mindestens 2 IST-Regime, davon 50 % mindestens 3 IST-Regime, erhalten. Patienten mit einer diagnostizierten Fanconi-Anämie, einer auf eine geeignete Therapie nicht ansprechenden Infektion, einer PNH-Klongröße in Neutrophilen von ≥ 50 % waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Zu Studienbeginn lagen die Thrombozytenzahlen im Median bei 20 000/µl, die Hämoglobinwerte bei 8,4 g/dl, die ANC bei 0,58 × 10^9/l und die absoluten Retikulozytenzahlen bei 24,3 × 10^9/l. 86 % der Patienten waren von Erythrozytentransfusionen und 91 % von Thrombozytentransfusionen abhängig. Die meisten Patienten (84 %) hatten sich zuvor mindestens 2 immunsuppressiven Therapien unterzogen. Bei 3 Patienten lagen zu Studienbeginn zytogenetische Anomalien vor.

Der primäre Studienendpunkt bestand im hämatologischen Ansprechen, beurteilt nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Eltrombopag. Ein hämatologisches Ansprechen lag definitionsgemäß dann vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war: 1) Anstieg der Thrombozytenzahl auf 20 000/µl oberhalb des Ausgangswerts oder stabile Thrombozytenzahl bei einer Unabhängigkeit von Transfusionen über einen Mindestzeitraum von 8 Wochen; 2) Anstieg des Hämoglobinwerts um > 1,5 g/dl oder Reduktion der Erythrozytentransfusionen um ≥ 4 Einheiten über 8 aufeinander folgende Wochen; 3) Anstieg der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) um 100 % oder Anstieg der ANC von > 0,5 × 10^9/l.

Die Rate des hämatologischen Ansprechens belief sich auf 40 % (17/43 Patienten; 95%-KI 25, 56). Nach 12 Wochen wurde mehrheitlich ein Ansprechen einer Zelllinie (13/17; 76 %) sowie 3-mal in zwei Zelllinien und 1-mal in drei Zelllinien beobachtet. Eltrombopag wurde nach 16 Wochen abgesetzt, wenn kein hämatologisches Ansprechen beobachtet oder weiterhin Transfusionen benötigt wurden. Patienten, die ansprachen, konnten die Behandlung in einer Expansionsphase der Studie fortführen. An der Extensionsphase der Studie nahmen insgesamt 14 Patienten teil. Bei 9 dieser Patienten wurde ein Ansprechen multipler Zelllinien dokumentiert; 4 dieser 9 Patienten führten die Behandlung fort, wohingegen bei 5 Patienten die Behandlung mit Eltrombopag bei anhaltendem Ansprechen ausgeschlichen wurde (mediane Nachbeobachtung: 20,6 Monate, Bereich: 5,7 bis 22,5 Monate). Bei den restlichen 5 Patienten wurde die Behandlung beendet, in 3 dieser Fälle aufgrund eines Rezidivs, das bei der Studienvisite in Monat 3 der Extensionsphase festgestellt wurde.

Tabelle 11 Virologisches Ansprechen bei HCV-Patienten in ENABLE 1 und ENABLE 2

	Gepoolte Daten		**ENABLE 1[a]**		**ENABLE 2[b]**	
Patienten, die die Thrombozytenzielwerte erreichten und bei denen die antivirale Therapie initiiert wurde[c]	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	**Placebo**	**Eltrombopag**	**Placebo**	**Eltrombopag**	**Placebo**
Gesamtzahl der Patienten, die in die Phase mit antiviraler Behandlung eingeschlossen wurden	**n = 956**	**n = 485**	**n = 450**	**n = 232**	**n = 506**	**n = 253**
	% Patienten, die ein virologisches Ansprechen erreichten					
Gesamt-SVR[d]	21	13	23	14	19	13
HCV-RNA-Genotyp						
Genotyp 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotyp 1/4/6 [e]	15	8	18	10	13	7
Albuminwerte [f]						
≤ 35 g/l	11	8				
> 35 g/l	25	16				
MELD-Score [f]						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

[a] Eltrombopag-Gabe in Kombination mit Peginterferon alpha-2a (180 µg einmal wöchentlich über 48 Wochen bei den Genotypen 1/4/6; 24 Wochen bei den Genotypen 2/3) plus Ribavirin (800 bis 1 200 mg oral als 2 geteilte Dosen täglich)
[b] Eltrombopag-Gabe in Kombination mit Peginterferon alpha-2b (1,5 µg/kg einmal wöchentlich über 48 Wochen bei den Genotypen 1/4/6; 24 Wochen bei den Genotypen 2/3) plus Ribavirin (800 bis 1 400 mg oral als 2 geteilte Dosen täglich)
[c] Der Thrombozytenzielwert betrug ≥ 90 000/µl in ENABLE 1 und ≥ 100 000/µl in ENABLE 2. In ENABLE 1 wurden 682 Patienten für die Phase der antiviralen Behandlung randomisiert; jedoch zogen 2 Patienten ihre Einwilligung zurück, bevor sie die antivirale Therapie erhalten konnten.
[d] *P*-Wert < 0,05 für Eltrombopag versus Placebo
[e] 64 % der Patienten in ENABLE 1 und ENABLE 2 hatten Genotyp 1
[f] Post-hoc-Analyse

Während der Behandlung mit Eltrombopag erreichten 59 % (23/39) der Patienten eine Unabhängigkeit von Thrombozytentransfusionen (28 Tage ohne Thrombozytentransfusion) und 27 % (10/37) eine Unabhängigkeit von Erythrozytentransfusionen (56 Tage ohne Erythrozytentransfusion). Bei Non-Respondern betrug die längste Zeit ohne Thrombozytentransfusion 27 Tage (Median). Die längste Zeit ohne Thrombozytentransfusion betrug bei Respondern 287 Tage (Median). Bei Non-Respondern betrug die längste Zeit ohne Erythrozytentransfusionen 29 Tage (Median). Bei Respondern betrug die längste Zeit ohne Erythrozytentransfusionen 266 Tage (Median).

Bei mehr als 50 % der Responder, die zu Studienbeginn transfusionsabhängig waren, zeigte sich eine Reduktion des Bedarfs an Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen um > 80 % gegenüber Studienbeginn.

Vorläufige Ergebnisse einer unterstützenden, laufenden, nicht-randomisierten, einarmigen, offenen, Phase-II-Studie (Studie ELT116826) bei Patienten mit refraktärer SAA zeigen konsistente Ergebnisse. Die Daten sind beschränkt auf 21 von geplanten 60 Patienten. Ein hämatologisches Ansprechen wurde bei 52 % der Patienten nach 6 Monaten beobachtet. Ein Ansprechen multipler Zelllinien wurde bei 45 % der Patienten beobachtet.

Kinder und Jugendliche
Die Wirksamkeit von oralem Eltrombopag bei pädiatrischen Patienten von 2 bis 17 Jahren mit refraktärer/rezidivierter (Kohorte A; n = 14) oder unbehandelter (Kohorte B; n = 37) SAA wird im Rahmen einer laufenden offenen, unkontrollierten, patientenindividuellen Dosis-Eskalationsstudie (Gesamtzahl N = 51) untersucht (Studie CETB115E2201) (siehe auch Abschnitt 4.2). Kohorte A umfasste 14 Patienten mit refraktärer (6 Patienten) oder rezidivierter (8 Patienten) SAA. Diese 14 Patienten erhielten eine von zwei Behandlungsoptionen: 1) Eltrombopag plus Antithymozytenglobulin vom Pferd (hATG)/Ciclosporin A (CsA) oder 2) Eltrombopag plus CsA. In Kohorte B wurden 37 IST-naive SAA-Patienten mit hATG und CsA zusätzlich zu Eltrombopag behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 26 Wochen mit einer zusätzlichen 52-wöchigen Nachbeobachtungszeit.

Die Anfangsdosis von Eltrombopag betrug 25 mg täglich bei Patienten im Alter von 1 bis < 6 Jahren und 50 mg täglich bei Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren, unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit. Patientenindividuelle Dosissteigerungen waren alle 2 Wochen zulässig, bis der

Patient entweder die angestrebte Thrombozytenzahl oder die Höchstdosis (150 mg) erreicht hatte, je nachdem, was zuerst eintrat.

Das primäre Ziel war die Charakterisierung der PK von Eltrombopag bei der höchsten individuellen Steady-State-Dosis (siehe Abschnitt 5.2). Sekundäre Wirksamkeitsziele waren die Bewertung der Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) und der Thrombozytenansprechrate (*platelet response rate*, PRR) sowie die Beurteilung der Unabhängigkeit von Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen.

Die ORR wurde definiert als der Anteil der Patienten, die entweder ein vollständiges Ansprechen (*complete response*, CR) oder ein teilweises Ansprechen (*partial response*, PR) hatten. CR wurde definiert als Erfüllung der Kriterien Unabhängigkeit von Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen, normaler altersangepasster Hämoglobinwert, Thrombozytenzahl > 100 × 10^9/l und absolute Neutrophilenzahl > 1,5 × 10^9/l. PR wurde definiert als Erfüllung von mindestens zwei oder mehr der folgenden Kriterien: absolute Retikulozytenzahl > 30 × 10^9/l, Thrombozytenzahl > 30 × 10^9/l, absolute Neutrophilenzahl > 0,5 × 10^9/l über dem Ausgangswert mit einer Transfusionsunabhängigkeit für mindestens 28 Tage bei Thrombozytentransfusion und 56 Tage bei Erythrozytentransfusion. PRR wurde ebenfalls definiert als der Anteil der Patienten, die entweder ein vollständiges Ansprechen (CR) oder ein teilweises Ansprechen (PR) hatten. CR wurde definiert als Erfüllung des Kriteriums Thrombozytenzahl > 100 × 10^9/l. PR wurde definiert als Erfüllung des Kriteriums Thrombozytenzahl > 30 × 10^9/l.

Das Durchschnittsalter der Gesamtpopulation betrug 10 Jahre (Spanne: 2 bis 17 Jahre), 54,9 % der Patienten waren männlich und 58,8 % der Patienten waren kaukasischer Abstammung. Der mediane Body-Mass-Index (BMI) betrug 17,9 kg/m^2. Es gab 12 Patienten im Alter von < 6 Jahren und 39 Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren.

Die ORR betrug 19,6 % in Woche 12, 52,9 % in Woche 26, 45,1 % in Woche 52 und 45,1 % in Woche 78 für alle Patienten. Die ORR war in Kohorte A generell höher als in Kohorte B (z. B. 71,4 % vs. 45,9 % in Woche 26). Die PRR betrug 47,1 % in Woche 12, 56,9 % in Woche 26, 51,0 % in Woche 52 und 49,0 % in Woche 78.

Achtundzwanzig (7 Patienten in Kohorte A und 21 Patienten in Kohorte B) der 42 Patienten, die zu Beginn der Studie auf Erythrozyten-Transfusionen angewiesen waren, erreichten im Laufe der Studie eine Unabhängigkeit von Erythrozytentransfusionen für mindestens 56 Tage. Bis zum Datenschnitt (22. April 2022) betrug der Median des längsten Zeitraums ohne Erythrozyten-Transfusionen 264 Tage für 34 Patienten (Spanne: 58 bis 1 074 Tage), 321 Tage (Spanne: 185 bis 860 Tage) für Kohorte A und 259 Tage (Spanne: 58 bis 1 074 Tage) für Kohorte B. Dreiunddreißig (8 Patienten in Kohorte A und 25 Patienten in Kohorte B) der 43 Patienten, die zu Beginn der Studie auf Thrombozytentransfusionen angewiesen waren, wurden während der Studie für mindestens 28 Tage transfusionsunabhängig. Bis zum Datenschnitt betrug der Median der längsten thrombozytentransfusionsfreien Zeit 263 Tage (Spanne: 34 bis 1 067 Tage) für 40 Patienten, 268 Tage (Spanne: 36 bis 860 Tage) für Kohorte A und 250 Tage (Spanne: 34 bis 1 067 Tage) für Kohorte B.

Die Sicherheitsergebnisse stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Eltrombopag überein (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit reichten nicht aus, um auf die Wirksamkeit von Eltrombopag bei pädiatrischen Patienten zu schließen.

Tabelle 12 Geometrisches Mittel (95%-Konfidenzintervalle) der pharmakokinetischen Parameter im Steady State von Eltrombopag im Plasma bei Erwachsenen mit ITP

Eltrombopag-Dosis, einmal täglich	N	$AUC_{(0-\tau)}$[a], µg·h/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] $AUC_{(0-\tau)}$ und C_{max} basierend auf populationspharmakokinetischen Post-hoc-Analysen.

Tabelle 13 Mittlere geometrische (95%-KI) pharmakokinetische Parameter von Eltrombopag im Plasma im Steady State bei chronischen HCV-Patienten

Eltrombopag-Dosis (einmal täglich)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ (µg·h/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)

$AUC_{(0-\tau)}$ und C_{max} basieren auf Post-hoc-Schätzwerten einer Populationspharmakokinetik aus den Daten für die höchste Dosis bei jedem Patient.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik

Die bei 88 ITP-Patienten in den Studien TRA100773A und TRA100773B gesammelten Daten zu Konzentrations-Zeit-Verläufen von Eltrombopag im Plasma wurden zusammen mit Daten von 111 gesunden Freiwilligen im Rahmen einer Populationskinetikanalyse kombiniert. Die berechneten $AUC_{(0-\tau)}$- und C_{max}-Plasmawerte von Eltrombopag bei ITP-Patienten sind obenstehend dargestellt (Tabelle 12).

Die bei 590 HCV-Patienten, die in die Phase-III-Studien TPL103922/ENABLE 1 und TPL108390/ENABLE 2 eingeschlossen wurden, gesammelten Daten zum Eltrombopag-Konzentrationsverlauf im Plasma wurden mit Daten von HCV-Patienten, die in die Phase-II-Studie TPL102357 eingeschlossen wurden, und mit gesunden erwachsenen Probanden in einer populationskinetischen Analyse kombiniert. Die Schätzwerte für die C_{max} und $AUC_{(0-\tau)}$ von Eltrombopag im Plasma für erwachsene HCV-Patienten, die in den Phase-III-Studien eingeschlossen waren, sind für jede geprüfte Dosis in der Tabelle 13 dargestellt.

Resorption und Bioverfügbarkeit

Maximale Konzentrationen von Eltrombopag traten 2 bis 6 Stunden nach oraler Gabe auf. Eine Gabe von Eltrombopag zusammen mit Antazida oder anderen polyvalente Kationen enthaltenden Produkten wie Milchprodukte und Mineralergänzungsmittel verringert die Eltrombopag-Exposition signifikant (siehe Abschnitt 4.2). In einer Studie zur relativen Bioverfügbarkeit bei Erwachsenen führte die Gabe von Eltrombopag in Form des Pulvers zu Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu einer um 22 % höheren $AUC_{(0-\infty)}$ im Plasma als nach Gabe der Filmtabletten-Darreichungsform. Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von Eltrombopag beim Menschen ist nicht bestimmt worden. Auf Basis der renalen Exkretion und der über die Faeces eliminierten Metaboliten wurde die orale Resorption von vom Arzneimittel stammenden Material nach Gabe einer Einzeldosis von 75 mg Eltrombopag in Form einer Lösung auf mindestens 52 % geschätzt.

Verteilung

Eltrombopag ist stark an Plasma-Proteine gebunden (> 99,9 %), vorwiegend an Albumin. Eltrombopag ist ein Substrat für BCRP, aber nicht für P-Glycoprotein oder OATP1B1.

Biotransformation

Eltrombopag wird primär durch Spaltung, Oxidation und Konjugation mit Glucuronsäure, Glutathion oder Cystein verstoffwechselt. In einer klinischen Studie mit radioaktiv markierter Substanz betrug der Anteil von Eltrombopag, gemessen anhand der $AUC_{0-\infty}$, an der Radioaktivität im Plasma ungefähr 64 %. Auch wurden durch Glucuronidierung und Oxidation entstandene Metaboliten in kleinen Mengen gefunden.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass CYP1A2 und CYP2C8 für die oxidative Verstoffwechselung von Eltrombopag verantwortlich sind. Die Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferasen UGT1A1 und UGT1A3 sind für die Glucuronidierung verantwortlich, während Bakterien im unteren Gastrointestinaltrakt für den Spaltungsstoffwechselweg verantwortlich sein können.

Elimination

Resorbiertes Eltrombopag wird umfassend verstoffwechselt. Der Hauptausscheidungsweg von Eltrombopag ist über den Stuhl (59 %), weitere 31 % der gegebenen Dosis wurden im Urin in Form von Metaboliten gefunden. Im Urin wurde kein unveränderter Wirkstoff (Eltrombopag) gefunden. In die Faeces ausgeschiedenes unverändertes Eltrombopag macht ungefähr 20 % der Gesamt-Dosis aus. Die Eliminations-Halbwertszeit von Eltrombopag im Plasma beträgt ungefähr 21 bis 32 Stunden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Basierend auf einer klinischen Studie mit radioaktiv markiertem Eltrombopag spielt die Glucuronidierung eine untergeordnete Rolle in der Verstoffwechselung von Eltrombopag. In Studien mit menschlichen Mikrosomen wurden UGT1A1 und UGT1A3 als die für die Glucuronidierung von Eltrombopag verantwortlichen Enzyme identifiziert. Eltrombopag war ein Hemmstoff bei einer Zahl von UGT-Enzymen *in vitro*. Klinisch signifikante Wechselwirkungen über die Glucuronidierung sind wegen des begrenzten Beitrags der einzelnen UGT-Enzyme zur Glucuronidierung von Eltrombopag nicht zu erwarten.

Ungefähr 21 % einer Eltrombopag-Dosis könnte oxidativ verstoffwechselt werden. In Studien mit menschlichen Mikrosomen wurden CYP1A2 und CYP2C8 als die für die oxidative Verstoffwechselung von Eltrombopag verantwortlichen Enzyme identifiziert. Auf Basis von *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten hemmt oder induziert Eltrombopag nicht CYP-Enzyme (siehe Abschnitt 4.5).

In-vitro-Studien zeigten, dass Eltrombopag ein Hemmstoff des Transportproteins OATP1B1 und des Transportproteins BCRP ist; eine klinische Interaktionsstudie zeigte, dass Eltrombopag die Exposition des OATP1B1- und BCRP-Substrats Rosuvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.5). In klinischen Studien mit Eltrombopag wurde eine Dosisreduktion der Statine um 50 % empfohlen.

Eltrombopag bildet Komplexe mit polyvalenten Kationen wie Eisen, Kalzium, Magnesium, Aluminium, Selen und Zink (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

In-vitro-Studien zeigten, dass Eltrombopag kein Substrat für den Organo-Anion-Transporter OATP1B1 ist, sondern ein Inhibitor für dieses Transportprotein (IC_{50} Wert: 2,7 µM [1,2 µg/ml]). *In-vitro*-Studien zeigten ebenfalls, dass Eltrombopag sowohl ein Substrat als auch ein Inhibitor des Brustkrebsresistenz-Proteins (BCRP) ist (IC_{50} Wert: 2,7 µM [1,2 µg/ml]).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Eltrombopag wurde nach Gabe von Eltrombopag bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geprüft. Nach Gabe einer Einzeldosis von 50 mg war die $AUC_{0-\infty}$ von Eltrombopag bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung um 32 % bis 36 % und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um 60 % im Vergleich zu gesunden Freiwilligen verringert. Es war eine starke Variabilität und eine signifikante Überlappung in der Exposition bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung und gesunden Freiwilligen zu beobachten. Die Konzentrationen an nicht-gebundenem (aktiven) Eltrombopag für dieses stark an Proteine gebundene Arzneimittel wurden nicht gemessen. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollten Eltrombopag mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung anwenden, zum Beispiel unter Durchführung von Serum-Kreatinin- und/oder Urinanalysen (siehe Abschnitt 4.2). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eltrombopag bei Patienten mit sowohl mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung als auch Leberfunktionsstörung sind bisher nicht erwiesen.

Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Eltrombopag wurde nach Gabe von Eltrombopag bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion geprüft. Nach Gabe einer Einzeldosis von 50 mg war die $AUC_{0-\infty}$ von Eltrombopag bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 41 % und bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung um 80 % bis 93 % im Vergleich zu gesunden Freiwilligen erhöht. Es war eine starke Variabilität und eine signifikante Überlappung in der Exposition zwischen Patienten mit Leberfunktionsstörung und gesunden Freiwilligen zu beobachten. Die Konzentrationen an nicht-gebundenem (aktiven) Eltrombopag für dieses stark an Proteine gebundene Arzneimittel wurden nicht gemessen.

Der Einfluss von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Eltrombopag nach wiederholter Gabe wurde mittels einer populationskinetischen Analyse bei 28 gesunden Erwachsenen und 714 Patienten mit Leberfunktionsstörungen (673 HCV-Patienten und 41 Patienten mit chronischer Lebererkrankung anderer Ätiologie) untersucht. Von den 714 Patienten hatten 642 eine leichte, 67 eine mäßige und 2 eine schwere Leberfunktionsstörung. Im Vergleich zu gesunden Freiwilligen hatten Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen um ungefähr 111 % (95%-KI: 45 % bis 283 %) höhere $AUC_{(0-\tau)}$-Werte von Eltrombopag im Plasma und Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen um ungefähr 183 % (95%-KI: 90 % bis 459 %) höhere $AUC_{(0-\tau)}$-Werte von Eltrombopag im Plasma.

Deshalb sollte Eltrombopag nicht bei ITP-Patienten mit Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Wert ≥ 5) angewendet werden, es sei denn, der Nutzen übersteigt ein bereits identifiziertes Risiko für eine Portalvenenthrombose (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei HCV-Patienten sollte die Behandlung mit Eltrombopag in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich initiiert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ethnische Gruppen

Der Einfluss einer ostasiatischen Abstammung auf die Pharmakokinetik von Eltrombopag wurde in einer populationspharmakokinetischen Analyse bei 111 gesunden Erwachsenen (31 Ostasiaten) und 88 ITP-Patienten (18 Ostasiaten) untersucht. Basierend auf Schätzungen aus der populationspharmakokinetischen Analyse hatten ITP-Patienten ostasiatischer Abstammung um ungefähr 49 % höhere $AUC_{(0-\tau)}$-Werte von Eltrombopag im Plasma im Vergleich zu Patienten nicht-ostasiatischer Abstammung, die vorwiegend kaukasischer Abstammung waren (siehe Abschnitt 4.2).

Der Einfluss einer ost-/südostasiatischen Abstammung auf die Pharmakokinetik von Eltrombopag wurde in einer populationskinetischen Analyse bei 635 HCV-Patienten (145 Ostasiaten und 69 Südostasiaten) untersucht. Basierend auf Schätzungen aus der populationspharmakokinetischen Analyse hatten ost-/südostasiatische Patienten um ungefähr 55 % höhere $AUC_{(0-\tau)}$-Werte von Eltrombopag im Plasma im Vergleich zu Patienten anderer ethnischer Gruppen, die vorwiegend kaukasischer Abstammung waren (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Eltrombopag wurde in einer populationspharmakokinetischen Analyse bei 111 gesunden Erwachsenen (14 Frauen) und 88 ITP-Patienten (57 Frauen) untersucht. Basierend auf Schätzungen aus der populationspharmakokinetischen Analyse hatten weibliche ITP-Patienten ohne Korrektur der Körpergewichtsunterschiede um etwa 23 % höhere $AUC_{(0-\tau)}$-Werte von Eltrombopag im Plasma im Vergleich zu männlichen Patienten.

Der Einfluss des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Eltrombopag wurde in einer populationskinetischen Analyse bei 635 HCV-Patienten (davon 260 Frauen) untersucht. Basierend auf einer Modellschätzung hatten weibliche HCV-Patienten um ungefähr 41 % höhere $AUC_{(0-\tau)}$-Werte von Eltrombopag im Plasma im Vergleich zu männlichen Patienten.

Alter

Der Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Eltrombopag wurde in einer populationskinetischen Analyse bei 28 Probanden, 673 HCV-Patienten und 41 Patienten mit chronischer Lebererkrankung anderer Ätiologie im Alter von 19 bis 74 Jahren untersucht. Es liegen keine PK-Daten zur Gabe von Eltrombopag an Patienten ≥ 75 Jahre vor. Basierend auf einer Modellschätzung hatten ältere Patienten (≥ 65 Jahre) um ungefähr 41 % höhere $AUC_{(0-\tau)}$-Werte von Eltrombopag im Plasma im Vergleich zu jüngeren Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche (im Alter von 1 bis 17 Jahren)

Die Pharmakokinetik von Eltrombopag wurde bei 168 pädiatrischen ITP-Patienten nach einmal täglicher Gabe in zwei Studien, TRA108062/PETIT und TRA115450/PETIT2, untersucht. Die scheinbare Plasma-Clearance von Eltrombopag nach oraler Gabe (CL/F) stieg mit steigendem Körpergewicht an. Ethnische und Alters-Einflüsse auf die CL/F von Eltrombopag im Plasma stimmten zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten überein. Ost-/Südostasiatische pädiatrische ITP-Patienten hatten um ungefähr 43 % höhere $AUC_{(0-\tau)}$-Werte von Eltrombopag im Plasma im Vergleich zu nicht-asiatischen Patienten. Pädiatrische ITP-Patientinnen hatten um ungefähr 25 % höhere $AUC_{(0-\tau)}$-Werte von Eltrombopag im Plasma im Vergleich zu männlichen Patienten.

Die pharmakokinetischen Parameter von Eltrombopag bei pädiatrischen Patienten mit ITP sind in der Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14 Geometrische Mittelwerte (95%-KI) der pharmakokinetischen Parameter von Eltrombopag bei pädiatrischen Patienten mit ITP (Dosierungsschema 50 mg einmal täglich)

Alter	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{(0-\tau)}$ (µg·h/ml)
12 bis 17 Jahre (n = 62)	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6 bis 11 Jahre (n = 68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1 bis 5 Jahre (n = 38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139, 187)
Daten dargestellt als geometrische Mittelwerte (95%-KI); $AUC_{(0-\tau)}$ und C_{max} basieren auf populationskinetischen Post-hoc-Schätzungen.		

Plasma-PK-Daten für Eltrombopag, die bei der höchsten individuellen Steady-State-Dosis von 38 in die Studie CETB115E2201 eingeschlossenen pädiatrischen Patienten mit Erstlinien(Kohorte B)- oder Zweitlinien(Kohorte A)-SAA gesammelt wurden, sind nach Anpassung an eine übliche Dosis von 50 mg in Tabelle 15 dargestellt. Insgesamt waren bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren die Eltrombopag-Clearance niedriger und die Eltrombopag-Plasmaexposition höher als bei Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren.

Tabelle 15 Steady-State-PK-Parameter von Eltrombopag in CETB115E2201, angepasst an eine Dosis von 50 mg, bei der höchsten individuellen Dosis (Woche 12 oder später) nach Kohorte und Altersgruppe

Behandlung	Altersgruppe	Statistik	$AUC_{(0-\tau)}$ (µg.hr/ml)	C_{max} (µg/ml)
Kohorte A (N = 11)	2 bis < 6 Jahre	n	1	1
		Geo-Mittel	272	16,1
		Geo-CV%		
	6 bis < 18 Jahre	n	5	7
		Geo-Mittel	306	14,5
		Geo-CV%	63,8	58,2
Kohorte B (N = 27)	2 bis < 6 Jahre	n	6	8
		Geo-Mittel	502	27,1
		Geo-CV%	65,6	40,6
	6 bis < 18 Jahre	n	10	15
		Geo-Mittel	275	15,6
		Geo-CV%	52,6	47,2
Patienten gesamt (N = 38)	2 bis < 6 Jahre	n	7	9
		Geo-Mittel	460	25,6
		Geo-CV%	64,9	42,2
	6 bis < 18 Jahre	n	15	22
		Geo-Mittel	285	15,2
		Geo-CV%	54,2	49,5
Kohorte A: Eltrombopag verabreicht als Zweitlinien-Behandlung, Kohorte B: Eltrombopag verabreicht als Erstlinien-Behandlung.				

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe

Aufgrund der besonderen TPO-Rezeptorspezifität stimuliert Eltrombopag nicht die Thrombozytenproduktion bei Mäusen, Ratten oder Hunden. Deshalb können die Daten an diesen Tierspezies potenzielle unerwünschte Wirkungen, die mit der Pharmakologie von Eltrombopag beim Menschen in Zusammenhang stehen, einschließlich der reproduktionstoxikologischen und Karzinogenitätsstudien, nicht vollständig widerspiegeln.

Behandlungsbedingte Katarakte wurden bei Nagern beobachtet und waren dosis- und zeitabhängig. Bei Mäusen wurden Katarakte nach 6-wöchiger und bei Ratten nach 28-wöchiger Dosierung beobachtet, die dem ≥ 6-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei erwachsenen ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und dem 3-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei erwachsenen HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der AUC entsprach. Bei Mäusen wurden Katarakte nach 13-wöchiger und bei Ratten nach 39-wöchiger Dosierung beobachtet, die dem ≥ 4-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und dem 2-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der AUC entsprach. Im toxischen Dosisbereich, nach dem 9-Fachen der maximalen humantherapeutischen Exposition auf Basis der AUC im Vergleich zu pädiatrischen ITP-Patienten (75 mg/Tag), wurden an den Tagen 4 bis 32 bei juvenilen Ratten vor der Entwöhnung (das entspricht am Ende des Dosierungszeitraums einem ungefähr 2-jährigen Kind) okulare Trübungen beobachtet (eine Histologie wurde nicht durchgeführt). Im unteren Dosisbereich wurden bei juvenilen Ratten jedoch keine Katarakte beobachtet (nach dem 5-Fachen der humantherapeutischen Exposition auf Basis der AUC im Vergleich zu pädiatrischen ITP-Patienten). Bei erwachsenen Hunden wurden nach 52-wöchiger Dosierung keine Katarakte beobachtet (2-Faches der humantherapeutischen Exposition bei erwachsenen oder pädiatrischen ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und vergleichbar der humantherapeutischen Exposition bei HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der AUC).

Eine Toxizität auf die renalen Tubuli wurde in Studien an Mäusen und Ratten mit bis zu 14-tägiger Behandlungsdauer bei Expositionen beobachtet, die im Allgemeinen mit Morbidität und Mortalität assoziiert waren. Eine tubuläre Toxizität wurde auch in der 2-jährigen Karzinogenitätsstudie nach oraler Gabe von Eltrombopag an Mäusen in Dosen von 25, 75 und 150 mg/kg/Tag beobachtet. Die Wirkungen waren bei niedrigeren Dosen weniger stark ausgeprägt und waren durch ein Spektrum regenerativer Veränderungen charakterisiert. Die Exposition in der niedrigsten Dosis entsprach dem 1,2- oder 0,8-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei erwachsenen oder pädiatrischen ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und dem 0,6-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der AUC. Effekte auf die Nieren wurden weder bei Ratten nach 28 Wochen noch bei Hunden nach 52 Wochen bei Expositionen, die dem 4- bzw. 2-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei erwachsenen ITP-Patienten und dem 3- bzw. 2-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei pädiatrischen ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und dem 2-Fachen bzw. vergleichbar der humantherapeutischen Exposition bei HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der AUC entsprachen, beobachtet.

Bei Mäusen, Ratten und Hunden wurde bei Dosen, die mit Morbidität und Mortalität verbunden waren oder schlecht vertragen wurden, eine Degeneration der Hepatozyten und/oder Nekrosen, oft in Verbindung mit Leberenzymerhöhungen, beobachtet. Keine Effekte auf die Leber wurden nach chronischer Gabe an Ratten (28 Wochen) und Hunden (52 Wochen) nach Expositionen beobachtet, die dem 4- bzw. 2-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei erwachsenen ITP-Patienten und dem 3- bzw. 2-Fachen der humantherapeutischen Ex-

position bei pädiatrischen ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und dem 2-Fachen oder vergleichbar der humantherapeutischen Exposition bei HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der AUC entsprachen.

Nach Gabe schlecht tolerierter Dosen an Ratten und Hunden (dem > 10- oder 7-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei erwachsenen oder pädiatrischen ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und dem > 4-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der AUC) wurden erniedrigte Retikulozytenwerte und regenerative Erythrozytenhyperplasien des Knochenmarks (nur bei Ratten) in Kurzzeitstudien beobachtet. Es waren keine nennenswerte Effekte auf das rote Blutbild oder auf die Retikulozytenwerte nach Anwendung über bis zu 28 Wochen an Ratten, 52 Wochen an Hunden und 2 Jahren an Mäusen und Ratten von maximal tolerierbaren Dosen, die dem 2- bis 4-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei erwachsenen oder pädiatrischen ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und dem ≤ 2-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der AUC entsprechen, zu beobachten.

Eine endostale Hyperostose wurde in einer Toxizitätsstudie über 28 Wochen an Ratten nach einer nicht-tolerierten Dosis von 60 mg/kg/Tag (dem 6- oder 4-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei erwachsenen oder pädiatrischen ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und dem 3-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der AUC) beobachtet. Es wurden keine Knochenveränderungen bei Mäusen oder Ratten nach einer lebenslangen (2 Jahre) Exposition des 4- oder 2-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei erwachsenen oder pädiatrischen ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und dem 2-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der AUC beobachtet.

Karzinogenität und Mutagenität

Eltrombopag war nicht karzinogen bei Mäusen in Dosen bis 75 mg/kg/Tag oder bei Ratten in Dosen bis zu 40 mg/kg/Tag (bis zu dem 4- oder 2-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei erwachsenen oder pädiatrischen ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und dem 2-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der AUC). Eltrombopag war nicht mutagen oder klastogen in einem bakteriellen Mutationstest oder in zwei *In-vivo*-Tests an Ratten (Mikrokern-Test und unplanmäßige DNA-Synthese, nach dem 10- oder 8-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei erwachsenen oder pädiatrischen ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und dem 7-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der C_{max}). Im Maus-Lymphom-Test *in vitro* war Eltrombopag geringfügig positiv (Anstieg der Mutationsfrequenz um das < 3-Fache). Diese Befunde *in vitro* und *in vivo* lassen vermuten, dass Eltrombopag kein genotoxisches Risiko für den Menschen darstellt.

Reproduktionstoxizität

Eltrombopag beeinflusste weder die weibliche Fertilität, die frühe embryofetale Entwicklung noch die embryofetale Entwicklung von Ratten in Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag (dem 2-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei erwachsenen oder heranwachsenden (Alter 12 bis 17 Jahre) ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und vergleichbar der humantherapeutischen Exposition bei HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der AUC). Ebenso war kein Effekt auf die embryofetale Entwicklung bei Kaninchen in Dosen bis zu 150 mg/kg/Tag, der höchsten getesteten Dosis (dem 0,3- bis 0,5-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und bei HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der AUC), zu beobachten. Bei einer maternal-toxischen Dosis von 60 mg/kg/Tag (dem 6-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und dem 3-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der AUC) war jedoch die Behandlung mit Eltrombopag mit Embryoletalität (erhöhter Prä- und Postimplantationsverlust), verringertem fetalen Körpergewicht und graviden Uterusgewicht in der Fertilitätsstudie an weiblichen Ratten sowie mit einem geringen Auftreten von Halsrippen und verringertem fetalen Körpergewicht in der Studie zur embryofetalen Entwicklung verbunden. Eltrombopag sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt (siehe Abschnitt 4.6). Eltrombopag beeinflusste nicht die Fertilität von männlichen Ratten in Dosen bis zu 40 mg/kg/Tag, der höchsten getesteten Dosis (dem 3-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und dem 2-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der AUC). In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten waren keine unerwünschten Wirkungen auf die Schwangerschaft, Geburt und Laktation der weiblichen Ratten der F_0-Generation nach Gabe maternal-toxischer Dosen (10 und 20 mg/kg/Tag) und keine Wirkungen auf das Wachstum, die Entwicklung, das neurologisch bedingte Verhalten und die Fortpflanzungsfunktion der Nachkommenschaft (F_1) zu beobachten. Bei Ratten wurde Eltrombopag im Plasma aller Jungtiere der F_1-Generation über den gesamten Zeitraum von 22 Stunden der Probennahme nach Gabe des Arzneimittels an die Muttertiere der F_0-Generation nachgewiesen, was auf eine Eltrombopag-Exposition der Jungtiere wahrscheinlich über die Muttermilch hindeutet.

Phototoxizität

In-vitro-Studien mit Eltrombopag deuten auf ein mögliches Phototoxizitätspotenzial hin; bei Nagern gab es jedoch keine Hinweise auf eine kutane Phototoxizität (bis zum 10- bzw. 7-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei erwachsenen bzw. pädiatrischen ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und dem 5-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei HCV-Patienten unter 100 mg/ Tag auf Basis der AUC) oder eine okuläre Phototoxizität (dem ≥ 4-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei erwachsenen bzw. pädiatrischen ITP-Patienten unter 75 mg/Tag und dem 3-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei HCV-Patienten unter 100 mg/Tag auf Basis der AUC). Weiterhin zeigte eine klinisch-pharmakologische Studie an 36 Probanden keinen Hinweis auf eine mögliche Erhöhung der Phototoxizität nach Gabe von 75 mg Eltrombopag. Dies wurde anhand des verzögerten Phototoxizitätsindexes gemessen. Dennoch kann ein potenzielles Risiko einer Photoallergie nicht ausgeschlossen werden, da keine spezifische präklinische Studie durchgeführt werden konnte.

Studien mit Jungtieren

Im toxischen Dosisbereich wurden bei Ratten vor der Entwöhnung okuläre Trübungen beobachtet. Im unteren Dosisbereich wurden keine okulären Trübungen beobachtet (siehe oben Unterabschnitt „Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe“). Zusammenfassend lässt sich unter Berücksichtigung der auf AUC basierenden Expositionsgrenzwerte ein Risiko für Eltrombopag-bedingte Katarakte bei pädiatrischen Patienten nicht ausschließen. Es gibt keine Befunde bei juvenilen Ratten, die auf ein größeres Toxizitätsrisiko einer Eltrombopag-Behandlung von pädiatrischen im Vergleich zu erwachsenen ITP-Patienten hinweisen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Revolade 12,5 mg Filmtabletten

Tablettenkern
Magnesiumstearat
Mannitol (E421)
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Carboxymethylstärke-Natrium

Filmüberzug
Hypromellose (E464)
Macrogol 400 (E1521)
Polysorbat 80 (E433)
Titandioxid (E171)

Revolade 25 mg Filmtabletten

Tablettenkern
Magnesiumstearat
Mannitol (E421)
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Carboxymethylstärke-Natrium

Filmüberzug
Hypromellose (E464)
Macrogol 400 (E1521)
Polysorbat 80 (E433)
Titandioxid (E171)

Revolade 50 mg Filmtabletten

Tablettenkern
Magnesiumstearat
Mannitol (E421)
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Carboxymethylstärke-Natrium

Filmüberzug
Hypromellose (E464)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172)

Macrogol 400 (E1521)
Titandioxid (E171)

Revolade 75 mg Filmtabletten

Tablettenkern
Magnesiumstearat
Mannitol (E421)
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Carboxymethylstärke-Natrium

Filmüberzug
Hypromellose (E464)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Macrogol 400 (E1521)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Filmtabletten

Aluminium-Blisterpackungen (PA/Alu/PVC/Alu) in einem Umkarton mit 14 oder 28 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 84 (3 Packungen à 28) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Revolade 12,5 mg Filmtabletten

EU/1/10/612/010
EU/1/10/612/011
EU/1/10/612/012

Revolade 25 mg Filmtabletten

EU/1/10/612/001
EU/1/10/612/002
EU/1/10/612/003

Revolade 50 mg Filmtabletten

EU/1/10/612/004
EU/1/10/612/005
EU/1/10/612/006

Revolade 75 mg Filmtabletten

EU/1/10/612/007
EU/1/10/612/008
EU/1/10/612/009

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. März 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Januar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

---

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService
Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

NOVARTIS

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt