

Bezpečnostní průvodce použití přípravku **REVLADE**[®] (eltrombopag) při léčbě chronické trombocytopenie asociované s hepatitidou typu C (HCVaT)

**Důležité bezpečnostní informace pro lékaře
týkající se sledování a léčby pacientů
léčených přípravkem **REVLADE**[®]**

Tato příručka tvoří součást programu řízení rizik pro přípravek **REVLADE**[®]. Bezpečnostní informace o používání přípravku **REVLADE**[®] k léčbě imunní (idiopatické) trombocytopenické purpury (ITP) jsou obsaženy v bezpečnostní příručce pro **REVLADE**[®] v ITP.

REVOLADE® – PRO LÉČBU TROMBOCYTOPENIE U DOSPĚLÝCH OSOB S HEPATITIDOU C

Přípravek *REVOLADE*® je určen k léčbě trombocytopenie u dospělých pacientů s chronickou infekcí virem hepatitidy C (HCV), u kterých je stupeň trombocytopenie hlavním faktorem zabraňujícím zahájení nebo omezujícím možnost pokračovat v optimální terapii založené na interferonu.¹ Aktivní látka, eltrombopag olamin, je orální agonista trombopoetinového (TPO) receptoru, která stimuluje tvorbu destiček zvýšením diference a proliferace megakaryocytů.¹ Cílem léčby přípravkem *REVOLADE*® by mělo být dosažení počtu destiček dostatečného pro zahájení antivirové terapie nebo pro udržení počtu destiček na úrovni, která zabraňuje riziku krvácení nebo nutnosti snížení dávek interferonu (50,000/ μ L).¹

Bezpečnost a tolerabilita přípravku *REVOLADE*® byla vyhodnocena u 1 576 pacientů s HCV v rámci klinického vývojového programu přípravku *REVOLADE*®.^{2,3}

Shrnutí klinických studií přípravku *REVOLADE*® u pacientů s HCV¹⁻³

Studie	Fáze	N	Koncepce studie	Skupina dávkování	Cíle a stav studie
2357	II	Část 1: <i>REVOLADE</i> ®: 56 Placebo: 18 Část 2: <i>REVOLADE</i> ®: 45 Placebo: 4	16týdenní dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná, s paralelními skupinami	Část 1: <i>REVOLADE</i> ® 30 mg, 50 mg, 75 mg nebo placebo Část 2: <i>REVOLADE</i> ® 30 mg, 50 mg, 75 mg nebo placebo; ve spojení s antivirovou terapií pIFN (alfa 2a nebo alfa 2b) a ribavirinem	Účinnost v rozsahu dávek, bezpečnost a farmakokinetika <i>Dokončeno</i>
ENABLE-1	III	Část 1: <i>REVOLADE</i> ®: 716 Část 2: <i>REVOLADE</i> ®: 449 Placebo: 232	Část 1: Otevřená, s eskalací dávky Část 2: 48týdenní dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná	Část 1: <i>REVOLADE</i> ® 25 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg Část 2: Dávka <i>REVOLADE</i> ® z části 1 nebo placebo; ve spojení s antivirovou terapií pIFN (alfa 2a) a ribavirinem	Účinnost a bezpečnost <i>Dokončeno</i>
ENABLE-2	III	Část 1: <i>REVOLADE</i> ®: 805 Část 2: <i>REVOLADE</i> ®: 506 Placebo: 252	Část 1: Otevřená, s eskalací dávky Část 2: 48týdenní dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná	Část 1: <i>REVOLADE</i> ® 25 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg Část 2: Dávka <i>REVOLADE</i> ® z části 1 nebo placebo; ve spojení s antivirovou terapií pIFN (alfa 2b) a ribavirinem	Účinnost a bezpečnost <i>Dokončeno</i>

N = celkový počet pacientů

Přípravek *REVOLADE*® je obecně dobře tolerován. Zde jsou probírány některé důležité bezpečnostní otázky zjištěné v průběhu klinického vývoje a poskytujeme návod pro správné řešení těchto problémů, pokud vyvstanou v klinické praxi.

HEPATÁLNÍ DEKOMPENZACE

Pacienti s chronickou HCV mohou být při aplikaci antivirové terapie na bázi pIFN vystaveni riziku hepatální dekompenzace.¹ V rámci klinického hodnocení fáze III byla incidence hepatální dekompenzace (ascites, hepatální encefalopatie, krvácení z varixů a spontánní bakteriální peritonitida) vyšší u pacientů léčených přípravkem *REVOLADE*[®], než u pacientů s placebem.¹ Doporučuje se časná léčba příhod naznačujících hepatální dekompenzaci. Trombocytopenické pacienty s chronickou HCV je nezbytné poučit, že bezpečnostní nálezy podezření na jaterní dekompenzaci byly hlášeny častěji u pacientů léčených kombinací interferon ribavirin a eltrombopag v porovnání s pacienty léčenými kombinací interferon ribavirin a placebo.

Pacienti by měli být poučeni o riziku hepatální dekompenzace při podávání přípravku *REVOLADE*[®]. Pacienti by měli vědět, že mají vysadit *REVOLADE*[®] a antivirovou terapii a vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, jestliže se u nich objeví některý z následujících příznaků:

Ospalost	Leukonychie
Hyperventilace	Periferní edém
Metabolický třes/asterixis	Podlitiny
Zhoršující se žloutenka	Jakékoliv krvácení (především hematemaze naznačující esofageální varixy)
Ascites	

Incidence

V rámci programu klinického hodnocení přípravku *REVOLADE*[®] byly případy ascitu a hepatální encefalopatie klasifikovány jako „běžné“ při výskytu u nejméně 1 %, nejvýše však u 10 % pacientů.¹ V případě hodnocení fáze III byla hepatální dekompenzace hlášena u 11 % pacientů léčených přípravkem *REVOLADE*[®], v porovnání se 6 % pacientů s placebem.¹

Kdo je ohrožen?

Pacienti s chronickou HCV a s cirhózou mohou být ohroženi hepatální dekompenzací při aplikaci alfa-interferonové terapie. U trombocytopenických pacientů s chronickou infekcí HCV a nízkou hladinou albuminu (≤ 35 g/l) nebo s MELD [Model for End-Stage Liver Disease] skóre ≥ 10 ve výchozím stavu je vyšší riziko jaterní dekompenzace, pokud jsou léčeni kombinací interferon ribavirin a eltrombopag v porovnání s pacienty léčenými kombinací interferon ribavirin a placebo. Hodnocení fáze III s přípravkem *REVOLADE*[®] prokázalo trojnásobně větší riziko hepatální dekompenzace a vyšší riziko fatálních nežádoucích příhod u pacientů s pokročilou jaterní chorobou (podle definice nízkých hladin albuminu [≤ 35 g/l] nebo při MELD skóre ≥ 10 před vstupem do studie).¹ Kromě toho, výhody léčby v rámci této populace ve smyslu dosažení trvalé virologické odpovědi (SVR – sustained virologic response) byly malé ve srovnání s pacienty bez pokročilé jaterní choroby.¹ Přípravek *REVOLADE*[®] by měli podávat těmto pacientům pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou pokročilé HCV a po pečlivém zvážení očekávaných výhod a rizik. Pacienti s těmito rizikovými faktory by měli být pečlivě sledováni pro příznaky jaterní dekompenzace.

Léčba

Pacienti s příznaky naznačujícími hepatální dekompenzaci by měli být sledováni na hepatologickém oddělení, kde mají zkušenosti s pokročilými jaterními chorobami. Jestliže je antivirová terapie ukončena z důvodu hepatální dekompenzace, léčba přípravkem *REVOLADE*[®] by měla být také ukončena.

TROMBOEMBOLICKÉ PŘÍHODY

Tromboembolické příhody (thromboembolic events – TEE) mohou nastat u pacientů s chronickou HCV a pacienti s pokročilou jaterní chorobou jsou vystaveni většímu riziku portální trombózy.³ Trombocytopenické pacienti s chronickou infekcí HCV je nezbytné poučit o riziku tromboembolických příhod, zejména zvýšeném výskytu trombózy portální žíly. Dále je nutné pacienty poučit dalších možných rizikových faktorech pro vznik tromboembolie podrobnosti viz níže v odstavci „Kdo je ohrožen“.

Pacienti by měli být informováni o zvýšeném riziku TEE a o rizikových faktorech. Pacienti by měli vědět, že mají vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, jestliže se i nich objeví příznaky TEE, jako například:

Otok, bolest a citlivost nohou

Náhlá dechové nedostatečnosti doprovázená bolestí na hrudi a zrychleným dechem

Bolest břicha, zvětšené břicho nebo krev ve stolici

Incidence

V rámci klinického hodnocení fáze III byly příhody TEE zjištěny u 4 % pacientů léčených přípravkem *REVOLADE*[®] v porovnání s 1 % pacientů s placebem.¹ Nebyl zjištěn žádný specifický časový vztah mezi léčbou a TEE.¹ Nejčastější zjištěnou TEE byla portální trombóza, ke které docházelo u 2 % pacientů léčených přípravkem *REVOLADE*[®] a < 1 % u pacientů léčených placebem.¹

Kdo je ohrožen?

Mezi rizikové faktory TEE patří především zděděné (např. Faktor V Leiden) nebo získané rizikové trombofilní stavy (např. nedostatečnost ATIII, antifosfolipidový syndrom), pokročilý věk, dlouhodobá imobilizace, zhoubné nádory, hormonální antikoncepce a hormonální substituční terapie, chirurgické zákroky, úrazy, obezita a kouření.¹ V rámci klinického hodnocení fáze III bylo u pacientů s nízkými hladinami albuminu (≤ 35 g/l) nebo MELD ≥ 10 dvakrát větší riziko TEE než u pacientů s vyššími hladinami albuminu; u osob s věkem ≥ 60 let bylo dvakrát větší riziko TEE v porovnání s mladšími pacienty.¹ Přípravek *REVOLADE*[®] by měl být těmto pacientům podáván pouze po pečlivém zvážení očekávaných přínosů a rizik a tito pacienti by měli být pečlivě sledováni. Předávkování přípravkem *REVOLADE*[®] může značně zvýšit počet destiček a zvýšit tak riziko TEE.¹

Další sledování

V průběhu léčby by měl být sledován počet destiček pacientů každý týden, dokud není dosaženo stabilního počtu (obvykle 50 000–75 000/ μ l), a poté každý měsíc.¹ Dávka *REVOLADE*[®] by měla být snížena na 25 mg, jestliže počet destiček stoupne nad 100 000/ μ l, a léčba by měla být přerušena, jestliže stoupne nad 150 000/ μ l.¹ Léčbu je možné obnovit sníženou dávkou, když počet destiček dosáhne hodnoty $\leq 100 000$ / μ l.¹

Léčba

U pacientů s příznaky TEE by měla být přípravek *REVOLADE*[®] okamžitě vysazen. Tito pacienti by měli být sledováni na hepatologickém oddělení, které má zkušenosti s pacienty s cirhózou a portální trombózou nebo jinou TEE. Léčba TEE zahrnuje antagonisty vitamínu K nebo nízkomolekulární heparin a/nebo intervenční terapii. Léčba by měla být znovu zahájena s nejnižší možnou dávkou přípravku *REVOLADE*[®] po pečlivé klinické úvaze a po pečlivém zvážení očekávaných výhod pokračující terapie *REVOLADE*[®] v porovnání s riziky dalších TEE a/nebo jiných nepříznivých příhod. Eltrombopag není indikován k léčbě trombocytopenie u pacientů s chronickým jaterním onemocněním připravovaných na invazivní zákrok.

HEPATOTOXICITA

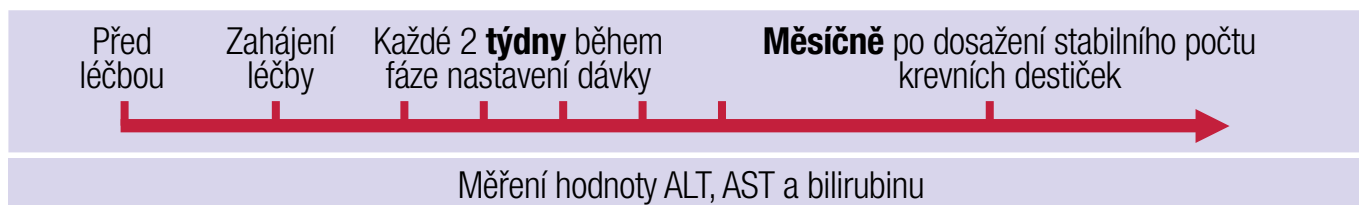
Běžným nežádoucím účinkem ribavirinu je hyperbilirubinemie⁴ a klinické hodnocení prokázalo, že přípravek *REVOLADE*[®] může způsobit změny hepatobiliárních funkcí.¹ Většina pacientů, kteří dostávají *REVOLADE*[®] v kombinaci s antivirovou terapií, se setká s nepřímou hyperbilirubinemií¹. Pacienti by měli vědět o možném zhoršení jaterních funkcí, o důležitosti pravidelného sledování laboratorních hodnot v níže popsáných intervalech. Pacienti by měli být poučeni o příznacích jaterního poškození (např. žloutence a jiných).

Incidence

Četnost hyperbilirubinemie a žloutenky byla v rámci klinického vývoje přípravku *REVOLADE*[®] klasifikovaná jako „běžná“ a vyskytovala se u nejméně 1 %, nejvýše však u 10 % pacientů.¹ V rámci klinického hodnocení fáze III byl celkový bilirubin $\geq 1,5$ x nad horním limitem normy (ULN – upper limit of normal) zjištěn u 76 % pacientů léčených přípravkem *REVOLADE*[®] a u 50 % pacientů s placebem.¹

Další sledování

Pacienti, kterým je podáván *REVOLADE*[®], musí podstupovat pravidelné sledování jaterních funkcí dle následujícího doporučení:¹



Jsou-li zjištěny abnormální hodnoty, testy se zopakují za **3 až 5 dnů**. Jsou-li změny potvrzeny, sledujte jaterní hodnoty, dokud se změny neupraví, nestabilizují nebo dokud se nevrátí na původní hodnoty.

Terapie eltrombopagem by se měla přerušit, pokud se hladiny ALT zvýší (≥ 3 násobek horní hranice normy u pacientů s normálními jaterními funkcemi nebo ≥ 3 násobek výchozí hodnoty u pacientů s transaminázami zvýšenými již před léčbou) a pokud:

- progredují nebo
- přetrvávají po dobu ≥ 4 týdnů, nebo
- jsou doprovázeny zvýšením hladiny přímého bilirubinu, nebo
- jsou doprovázeny klinickými příznaky jaterního poškození nebo průkazem jaterní dekompenzace

OČNÍ ZMĚNY

V rámci klinických studií pacientů s HCV, kteří podstupují interferonovou terapii, byla zjištěna progresse již existujícího šedého očního zákalu u 8 % pacientů léčených přípravkem *REVOLADE*[®] a u 5 % pacientů s placebem.¹ Retinální hemoragie, většinou stupně 1 nebo 2, byla zjištěna u pacientů podstupujících léčbu přípravkem *REVOLADE*[®] a terapií na bázi pIFN.¹ Všichni pacienti léčení přípravkem *REVOLADE*[®] by měli mít pravidelné oční vyšetření.

KRVÁCENÍ PO VYSAZENÍ

Po přerušení léčby přípravkem *REVOLADE*[®] se počty destiček u většiny pacientů vrací na původní hodnotu během dvou týdnů, což zvyšuje riziko krvácení a může vést ke krvácení. V rámci klinického hodnocení fáze III bylo zjištěno gastrointestinální krvácení po vysazení pIFN, ribavirinu a přípravku *REVOLADE*[®].¹ Po vysazení terapie by měli být pacienti sledováni pro známky nebo příznaky gastrointestinálního krvácení. Po vysazení přípravku *REVOLADE*[®] by měly být sledovány počty destiček týdně, po dobu 4 týdnů. Pacienty je zapotřebí poučit o možném riziku krvácení po ukončení léčby (včetně incidence v klinických studiích a pravděpodobnosti opětovného výskytu trombocytopenie po přerušení léčby)

TVORBA RETIKULINU V KOSTNÍ DŘENI A RIZIKO FIBRÓZY KOSTNÍ DŘENĚ

Stejně jako ostatní antagonisté TPO receptoru může také přípravek *REVOLADE*[®] zvyšovat riziko tvorby nebo progresu retikulinových vláken v kostní dřeni.¹ Pacienty je zapotřebí poučit o možnosti tvorby retikulinových vláken v kostní dřeni během léčby přípravkem *REVOLADE*[®].

Incidence

V rámci studií pacientů s HCV léčených přípravkem *REVOLADE*[®] nebyly u žádného z pacientů nalezeny důkazy o klinicky významných změnách kostní dřene ani klinické nálezy, které by poukazovaly na dysfunkci kostní dřene.¹

Další sledování

Pacienti, kterým je podáván *REVOLADE*[®], musí podstupovat pravidelné sledování počtu destiček:¹



FATÁLNÍ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY

Trombocytopeničtí pacienti s chronickou HCV, kteří podstupují terapii na bázi pIFN v kombinaci s přípravkem *REVOLADE*[®], mohou být vystaveni vyššímu riziku fatálních nežádoucích příhod.¹

Pacienty s nejhorší prognózou (tj. albumin \leq 35 g/l, skóre MELD \geq 10) je nezbytné poučit o zvýšeném riziku fatálních nežádoucích účinků, zejména hepatální dekompenzace (selhání jater, ascites, encefalopatie a krvácení z varixů), infekce a ischemické komplikace.

Kdo je ohrožen?

Obzvláště ohrožení jsou pacienti s nejhorší prognózou, například s pokročilou jaterní chorobou (skóre MELD \geq 10 a hladina albuminu \leq 35 g/l).¹

Léčba

V rámci klinického hodnocení fáze III byly výhody léčby přípravkem *REVOLADE*[®] u pacientů s nejhorší prognózou (obzvláště s hodnotou albuminu před vstupem do studie \leq 35 g/l) malé v porovnání s celou skupinou.¹ Léčbu přípravkem *REVOLADE*[®] by u těchto pacientů měli zahájit pouze lékaři se zkušenostmi s pokročilou HCV a pouze v případech, kdy riziko trombocytopenie nebo odepření antivirové terapie vyváží rizika léčby přípravkem *REVOLADE*[®].¹ Léčba přípravkem *REVOLADE*[®] by měla být zastavena, jestliže se objeví známky nebo příznaky naznačující TEE nebo hepatální dekompenzaci (viz části o hepatální dekompenzaci a TEE).

DALŠÍ INFORMACE DŮLEŽITÉ PRO PŘEDEPISOVÁNÍ PŘÍPRAVKU REVOLADE®

Léčba přípravkem REVOLADE® by měla být zahájena a vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s chronickou HCV a jejími komplikacemi.

Kdo je vhodným kandidátem na léčbu přípravkem REVOLADE®?

Přípravek REVOLADE® se nehodí pro pacienty, kteří na základě posouzení lékaře nejsou vhodní pro interferonovou terapii. Přípravek REVOLADE® se nedoporučuje dětem nebo mladistvým mladším než 18 let.¹ REVOLADE® se nedoporučuje těhotným a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.¹

Není známo, zda se aktivní látky nebo metabolity přípravku REVOLADE® neuvolňují do lidského mateřského mléka a riziko pro kojené děti nelze vyloučit.¹ Je potřeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit terapii přípravkem REVOLADE®, se zvážením výhod kojení pro dítě a výhod terapie přípravkem REVOLADE® pro ženu.

Jsou nějaké úpravy dávkování pro specifické populace?

Byla zjištěna vyšší plazmatická expozice přípravku REVOLADE® u pacientů východoasijského původu (např. Japonci, Číňané, Tchaj-wanci a Korejci).¹ Pacienti východoasijského původu by měli být blíže sledováni, pro tuto populaci však nejsou vyžadovány žádné specifické úpravy dávkování.¹

Jaké úpravy dávkování jsou vyžadovány?

Používejte nejnižší dávku přípravku REVOLADE® pro dosažení a zachování počtu destiček nezbytného pro zahájení a zachování antivirové terapie.¹ Po nasazení přípravku REVOLADE® nebo po následném zvýšení dávky by měly uplynout 2 týdny před dalším zvážením zvýšení dávky.¹



* Při zahájení antivirové terapie může počet destiček poklesnout, proto by se neměla dávka snižovat okamžitě.

† U pacientů s dávkou 25 mg jednou denně zvažte opětovné zahájení dávkou 25 mg obden.

MÁ PŘÍPRAVEK *REVOLADE*[®] NĚJAKÉ VÝZNAMNÉ INTERAKCE S POTRAVINAMI NEBO LÉKY?

Inhibitory reductázy HMG CoA

Přípravek *REVOLADE*[®] je inhibitor přenašeče OATP1B1 a substrát a inhibitor proteinu BCRP (breast cancer resistance protein).¹ Při současném podávání přípravku *REVOLADE*[®] a inhibitorů reductázy HMG CoA, jako je rosuvastatin, pravastatin, simvastatin a lovastatin je potřeba postupovat opatrně, protože expozice těmto látkám se může zvýšit.¹ Při současném podávání s přípravkem *REVOLADE*[®] by mělo být zváženo snížení dávky statinů a pečlivé monitorování jejich nežádoucích reakcí.¹

Substráty OATP1B1 a BCRP

Současné podávání přípravku *REVOLADE*[®] a substrátů OATP1B1 a BCRP (např. metotrexát a topotecan) by mělo být pečlivě zváženo.¹

Inhibitory a induktory CYP1A2 a CYP2C8

Přípravky, které inhibují nebo indukují více metabolických drah, mají potenciál zvýšit (fluvoxamin) nebo snížit (rifampicin) expozici přípravkem *REVOLADE*[®].¹

Lopinavir/ritonavir

Současné podávání přípravku *REVOLADE*[®] s lopinavirem nebo ritonavirem může snížit expozici přípravkem *REVOLADE*[®]. Při současném podávání těchto produktů je potřeba postupovat opatrně a je potřeba sledovat počet destiček při zahájení nebo vysazení léčby lopinavirem/ritonavirem.¹

Polyvalentní kationty

Polyvalentní kationty, například železo, vápník, hořčík, hliník, selen a zinek výrazně snižují absorpci přípravku *REVOLADE*[®].¹ Antacida s obsahem polyvalentních kationtů a další produkty obsahující polyvalentní kationty, například minerální doplňky stravy, nesmí být podávány v rozmezí 4 hodiny před podáním až 4 hodiny po podání přípravku *REVOLADE*[®].¹ U pacientů, kteří potřebují antacida, je vhodné zvážit alternativní načasování nebo aplikaci antacid neobsahujících tyto kationty, například blokátory H₂ nebo inhibitory protonové pumpy.

Interakce s potravinami

U potravin s mírným nebo vyšším obsahem vápníku se prokázalo snížení expozice přípravkem *REVOLADE*[®].¹ Pacienti by měli být informováni, že v období 4 hodiny před podáním až 4 hodiny po podání přípravku *REVOLADE*[®] by měli konzumovat pouze potraviny s malým (< 50 mg) nebo nulovým obsahem vápníku. Může být užitečné pomoci pacientům s vytvořením individuálního plánu užívání přípravku *REVOLADE*[®] v určitou denní dobu, která bude zapadat do jejich denního rozvrhu.

REVOLADE® – ZÁKLADY BEZPEČNÉHO POUŽITÍ

INDIKACE:

Přípravek *REVOLADE*® je určen k léčbě trombocytopenie u dospělých pacientů s chronickou infekcí virem hepatitidy C (HCV), u kterých je stupeň trombocytopenie hlavním faktorem zabraňujícím zahájení nebo omezujícím možnost pokračovat v optimální terapii založené na interferonu.¹

POUŽITÍ PŘÍPRAVKU MIMO INDIKACE VYMEZENÉ SOUHRNEM ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU:

Poměr přínosu a rizika použití přípravku *REVOLADE*® k léčbě trombocytopenie mimo indikace vymezené Souhrnem údajů o přípravku nebyl stanoven. Přípravek není určen k použití mimo indikace vymezené v Souhrnu údajů o přípravku. Vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti není přípravek *REVOLADE*® doporučen k užití u dětí a mladistvých do 18 let věku.

DÁVKOVÁNÍ A ÚPRAVY DÁVEK

Začněte s dávkou přípravku *REVOLADE*® 25 mg/den.¹ Upravte dávku každé dva týdny, maximálně na hodnotu 100 mg/den, podle potřeby, tak aby bylo dosaženo počtu destiček, který umožní zahájení antivirové terapie.¹ Použijte minimální dávku nezbytnou pro dosažení cílového počtu destiček, který umožní zahájení antivirové terapie. Během interferonové terapie používejte nejnižší dávku přípravku *REVOLADE*® nezbytnou pro udržení počtu destiček na úrovni potřebné pro prevenci rizika krvácení nebo pro zamezení redukce antivirové terapie.¹ Měly byste se vyvarovat počtů destiček > 75 000/μl.¹ Přípravek *REVOLADE*® by neměl být používán k normalizaci počtu destiček.¹

PRAVIDELNÉ SLEDOVÁNÍ

Fáze před léčbou	Zahájení léčby <i>REVOLADE</i> ®	Fáze úpravy dávkování	Fáze stabilního dávkování
		Kompletní krevní obraz (týdně)	Kompletní krevní obraz (měsíčně) [†]
Testy jaterních funkcí *		Testy jaterních funkcí (každé dva týdny)	Testy jaterních funkcí (měsíčně)
Nátěry periferní krve		Nátěry periferní krve (týdně)	Nátěry periferní krve (měsíčně)

* Sérové hladiny ALT, AST a bilirubinu. Kompletní krevní obraz = úplný počet krevních elementů včetně krevních destiček.

[†] Po vysazení terapie přípravkem *REVOLADE*® by měly být sledovány počty destiček po dobu 4 týdnů. Počty destiček mohou zůstat zvýšené po dobu několika týdnů před návratem na hladiny před léčbou.

INTERAKCE

Je potřeba zvýšené opatrnosti při současném podávání přípravku <i>REVOLADE</i> ® a následujících látek:	
Inhibitory reductázy HMG CoA	Polyvalentní kationty
Substráty OATP1B1 a BCRP	Lopinavir/ritonavir
Inhibitory a induktory CYP1A2 a CYP2C8	

PŘEDÁVKOVÁNÍ



* Přípravky obsahující kationty, například vápník, hořčík nebo hliník, tvoří chelátovou vazbu s přípravkem *REVOLADE*® a zabraňují absorpci.

VYSAZENÍ

Léčba přípravkem *REVOLADE*[®] by měla být vysazena při přerušení antivirové terapie, pokud není zdůvodněna jinak. Nadměrné počty destiček nebo abnormality důležitých jaterních testů jsou rovněž důvodem vysazení léčby. Jestliže po 2 týdnech terapie přípravkem *REVOLADE*[®] s dávkou 100 mg není dosaženo cílového počtu destiček, léčba přípravkem *REVOLADE*[®] by měla být přerušena.¹

Použitá literatura

1. Souhrn údajů o přípravku *REVOLADE*[®], červenec 2013.
2. McHutchison JG, et al. N Engl J Med 2007;357:2227–2236.
3. Giannini EG, et al. Expert Opin Pharmacother 2013;14:669–678.
4. Souhrn údajů o přípravku *RIBAVIRIN*, květen 2009.

Zkrácené informace o léčivém přípravku

Název přípravku: REVOLADE® 25 mg, 50 mg a 75 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje eltrombopagum olaminum v množství odpovídajícím 25 mg, 50 mg nebo 75 mg eltrombopagu. **Indikace:** Přípravek REVOLADE® je určen k léčbě dospělých pacientů s chronickou imunitní (idiopatickou) trombocytopenickou purpurou (ITP) po splenektomii, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (eg. kortikosteroidy, imunoglobuliny). Podání přípravku REVOLADE® lze zvážit jako druhou linii léčby u dospělých pacientů bez splenektomie, u kterých je chirurgický zákrok kontraindikován. Přípravek REVOLADE® je určen k léčbě trombocytopenie u dospělých pacientů s chronickou infekcí virem hepatitidy C (HCV), u kterých je stupeň trombocytopenie hlavním faktorem zabraňujícím zahájení nebo omezujícím možnost pokračovat v optimální terapii založené na interferonu. Eltrombopag není indikován k léčbě trombocytopenie u pacientů s chronickým jaterním onemocněním připravovaných na invazivní zákrok.* **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na eltrombopag nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka u pacientů s ITP je 50 mg a u pacientů s HCV nebo pacientů východoasijského původu 25 mg jednou denně. Podrobněji viz Souhrn údajů o přípravku (SPC). **Zvláštní upozornění:** Eltrombopag by měl být užit nejméně čtyři hodiny před nebo nejméně čtyři hodiny po užití jakéhokoliv produktu obsahujícího vápník, nebo jiné polyvalentní kationty (hlavně antacida a mléčné výrobky). Více viz SPC. Při přerušení léčby eltrombopagem se pravděpodobně znovu objeví trombocytopenie. Je doporučeno sledovat pacienty s ohledem na rozvoj katarakty. Eltrombopag může zvyšovat riziko rozvoje nebo progresu tvorby retikulinových vláken v kostní dřeni. Eltrombopag nemá být používán k léčbě trombocytopenie způsobené MDS. U trombocytopenických pacientů s HCV a s pokročilým jaterním onemocněním, které je definováno hladinami albuminu ≤ 35 g/l nebo MELD skóre ≥ 10 , existuje zvýšené riziko nežádoucích reakcí včetně potenciálně fatální jaterní dekompenzace a tromboembolických příhod pokud jsou léčeni eltrombopagem v kombinaci s terapií založenou na interferonu.* Podrobněji viz SPC. **Zvláštní skupiny pacientů:** Pacientům se středně závažnou až závažnou poruchou jaterních funkcí a pacientům s chronickým onemocněním jater by měla být podávána nižší úvodní dávka eltrombopagu za pečlivého sledování. Eltrombopag by neměl být užíván u pacientů s Child-Pugh skóre ≥ 5 . Zvýšené riziko nežádoucích účinků, včetně jaterní dekompenzace a tromboembolických příhod je u trombocytopenických pacientů s pokročilým chronickým onemocněním jater léčených eltrombopagem při přípravě na invazivní zákrok nebo podstupujících antivirovou terapii.* Opatrnosti je třeba také u pacientů se známými tromboembolickými rizikovými faktory. Více viz SPC. **Těhotenství a kojení:** Přípravek REVOLADE® není doporučen v průběhu těhotenství ani u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. **Interakce:** Eltrombopag tvoří s polyvalentními kationty cheláty, což může snižovat absorpci léku. Eltrombopag interaguje s inhibitory HMG-CoA reductázy, při současném podávání by mělo být zváženo snížení dávky statinů. Je zapotřebí rovněž zvýšená pozornost při jeho současném podávání s lopinavirem/ritonavirem, s vhodnou úpravou dávky eltrombopagu. Více viz SPC. **Nežádoucí účinky:** hepatotoxicita, zvýšení AST a/nebo ALT, hyperbilirubinémie, trombotické/tromboembolické příhody, katarakta, anémie, bolest hlavy, insomnie, parestezie, suché oko, nauzea, průjem, zácpa, bolest v nadbřišku, vyrážka, pruritus, alopecie, artralgie, myalgie, svalové spazmy, bolesti kostí, únava, snížená chuť k jídlu, astenie, pyrexie, periferní otoky. Podrobnější výčet již méně častých NÚ viz SPC. **Předávkování:** V případě předávkování by mělo být zváženo perorální podání přípravků obsahujících kationty kovů k chelaci eltrombopagu a tím ke snížení jeho absorpce. Při předávkování může dojít k výraznému zvýšení počtu krevních destiček, což může vést k trombotickým/tromboembolickým komplikacím. Více viz SPC. **Doba použitelnosti a podmínky uchování:** 4 roky. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Druh obalu a velikost balení:** Hliníkový blister (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 28 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 6900 Cork Airport Business Park, Kinsale Road, Cork, Irsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/10/612/001-003. **Datum první registrace:** 11. 3. 2010. **Datum revize textu SPC:** 19. 9. 2013. Lék je vázán na lékařský předpis. Před předepsáním léku se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na www.gskkompendium.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Praha. Tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky prosím hlase také na cz.safety@gsk.com. Zkrácená informace o přípravku je platná ke dni 30. 4. 2014.

* Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku.



© 2014 GlaxoSmithKline. Všechna práva vyhrazena.

REVOLADE[®] je registrovaná ochranná známka skupiny společností GlaxoSmithKline.

GlaxoSmithKline s.r.o., Hvězdova 1734/2C, 140 00 Praha 4, Česká republika
Tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444; e-mail.: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz.