

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ 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 $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ 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 ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ über mindestens 4 Wochen) erreicht worden ist. Danach sollte das große Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl und peripherem Blutausstrich monatlich kontrolliert werden.

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*
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ bis $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Gabe der niedrigsten noch wirksamen Dosis von Eltrombopag und/oder der ITP-Begleitmedikation, um eine Thrombozytenzahl aufrechtzuerhalten, bei der Blutungen verhindert oder reduziert werden.
$> 150\,000/\mu\text{l}$ bis $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Verringerung der Tagesdosis um 25 mg. Nach einer Wartezeit von 2 Wochen erneute Überprüfung der Wirkung und gegebenenfalls weitere Dosisanpassung♦.
$> 250\,000/\mu\text{l}$	Absetzen von Eltrombopag; Erhöhung der Kontrollen der Thrombozytenzahl auf zwei pro Woche. Sobald die Thrombozytenzahl auf $\leq 100\,000/\mu\text{l}$ 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.

Eltrombopag kann zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung der ITP gegeben werden. Die Dosierung von gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln zur Behandlung 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/ μ l. Thrombozytenzahlen > 75 000/ μ l 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/ μ l 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.

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

Thrombozytenzahl	Dosisanpassung oder Ansprechen
< 50 000/ μ l nach mindestens 2 Behandlungswochen	Erhöhung der Tagesdosis um 25 mg bis zu einem Maximum von 100 mg/Tag.
\geq 50 000/ μ l bis \leq 100 000/ μ l	Gabe der niedrigsten noch ausreichenden Dosis von Eltrombopag, um eine Reduktion der Peginterferon-Dosis zu vermeiden.
> 100 000/ μ l bis \leq 150 000/ μ l	Verringerung der Tagesdosis um 25 mg. Nach einer Wartezeit von 2 Wochen erneute Überprüfung der Wirkung und gegebenenfalls weitere Dosisanpassung*.
> 150 000/ μ l	Asetzen von Eltrombopag; Erhöhung der Kontrollen der Thrombozytenzahl auf zwei pro Woche. Sobald die Thrombozytenzahl auf \leq 100 000/ μ l 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.

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 Asetzen 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 \geq 50 000/ μ l 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 modifiziert werden.

Tabelle 3 Eltrombopag-Dosisanpassungen bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie

Thrombozytenzahl	Dosisanpassung oder Ansprechen
< 50 000/ μ l 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.
\geq 50 000/ μ l bis \leq 150 000/ μ l	Gabe der niedrigsten noch wirksamen Dosis von Eltrombopag, um die Thrombozytenzahl aufrechtzuerhalten.
> 150 000/ μ l bis \leq 250 000/ μ l	Verringerung der Tagesdosis um 50 mg. Nach einer Wartezeit von 2 Wochen erneute Überprüfung der Wirkung und gegebenenfalls weitere Dosisanpassung.
> 250 000/ μ l	Absetzen von Eltrombopag für mindestens eine Woche. Sobald die Thrombozytenzahl auf \leq 100 000/ μ l abgefallen ist, Wiederaufnahme der Behandlung mit einer um 50 mg reduzierten Tagesdosis.

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 Thrombozytenzahl auf < 30 000/ μ l, der Hämoglobinwert auf < 9 g/dl oder die absolute Neutrophilenzahl (ANC) auf < 0,5 x 10⁹/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 \geq 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 $\leq 35 \text{ g/l}$ 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 $\leq 35 \text{ g/l}$), 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 Arzneimitteln, 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 \geq dem 3-Fachen des oberen Grenzwerts des Normalbereichs ($x \text{ ULN} [\text{upper limit of normal}]$) oder bei Patienten mit vor Behandlungsbeginn erhöhten Transaminasen entweder \geq dem 3-Fachen des Ausgangswerts oder $> 5 \times \text{ULN}$, je nachdem welcher Wert niedriger ist) und dabei folgenden Verlauf nehmen:

- progradient, 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 ($\leq 35 \text{ g/l}$) 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 $\leq 35 \text{ g/l}$ 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 $\leq 35 \text{ g/l}$), 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. Bezuglich 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 $\leq 35 \text{ g/l}$ 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 $> 200\,000/\mu\text{l}$ 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. tränенförmige 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 mitimmunsuppressiver 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 neu aufgetretene 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-∞} 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-t) 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-∞} von Eltrombopag um 25 % bzw. 18 %. Die gleichzeitige Verabreichung von 600 mg Ciclosporin verringerte C_{max} und AUC_{0-∞} 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-∞} 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-∞} 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 potentielle 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 doppelblind, 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 unten 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). 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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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, Kälteschweißigkeit, 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
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, Hauthausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Hautläsion, makulöser Hauthausschlag
	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 Häufig	Fatigue, Fieber, Schüttelfrost Asthenie, peripheres Ödem, Unwohlsein
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte Kreatinphosphokinasewerte im Blut

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 $> 200\,000/\mu\text{l}$ auf.

Mit Ausnahme von Thrombozytenzahlen $\geq 200\,000/\mu\text{l}$ 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 $\leq 35\text{ g/l}$ 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 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 $\leq 35\text{ g/l}$ 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 \geq dem 3-Fachen des oberen Grenzwerts des Normalbereichs (x 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 1,5 \times$ ULN berichtet.

In der einarmigen Phase-II-Monotherapie-Studie bei refraktärer SAA wurden gleichzeitige ALAT (GPT)- oder ASAT (GOT)-Werte $> 3 \times$ ULN bei einem Gesamtbilirubin (indirekt) $> 1,5 \times$ ULN bei 5 % der Patienten berichtet. Ein Gesamtbilirubin-Wert $> 1,5 \times$ 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 Veränderungen 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

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 Hauausschlag, 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/ μ l am Tag 18 nach der Einnahme und der Maximalwert war 929 000/ μ l. 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/ μ l für beide Behandlungsarme, wobei im Eltrombopag-Arm Werte über 50 000/ μ l an allen Visiten während der Behandlung ab Tag 15 aufrechterhalten werden konnten, im Gegensatz dazu blieben im Placebo-Arm die Thrombozytenwerte unter 30 000/ μ l während der Studie.

Ein Ansprechen anhand einer Thrombozytenzahl zwischen 50 000 und 400 000/ μ l ohne Notfallbehandlung wurde bei signifikant mehr Patienten im Eltrombopag-Behandlungsarm während des 6-monatigen Behandlungszeitraums erreicht ($p < 0,001$) (Tabelle 7). 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.

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/ μ l, Mittelwert (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Patienten mit ≥ 75 % der Beurteilungen im Zielbereich (50 000 bis 400 000/ μ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>P-Wert^a</i>	< 0,001	
Patienten mit Blutungen (WHO-Grad 1 bis 4) zu irgendeinem Zeitpunkt während der 6 Monate, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>P-Wert^a</i>	0,012	
Patienten mit Blutungen (WHO-Grad 2 bis 4) zu irgendeinem Zeitpunkt während der 6 Monate, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>P-Wert^a</i>	0,002	
Patienten, die Notfalltherapien benötigten, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>P-Wert^a</i>	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)
<i>P-Wert^a</i>	0,016	

^a Logistisches Regressionsmodell, bzgl. Randomisierungsstratifizierungsvariablen 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.

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 Ansprechraten, definiert als die Zahl der ITP-Patienten mit einem Ansteigen der Thrombozytenwerte auf $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ am Tag 43 bei einem Ausgangswert von $< 30\,000/\mu\text{l}$; Patienten, die vorzeitig wegen Thrombozytenwerten $> 200\,000/\mu\text{l}$ 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).

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 $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ nach bis zu 42 Tagen Behandlung (im Vergleich zu einem Ausgangswert von $< 30\,000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
$< 0,001$		
<i>P</i> -Wert ^a		
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)
$0,029$		
<i>P</i> -Wert ^a		
^a Logistisches Regressionsmodell, bzgl. Randomisierungsstratifizierungsvariablen adjustiert.		

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 ($\leq 15\,000/\mu\text{l}$ bzw. $> 15\,000/\mu\text{l}$) bei Randomisierung.

In den Studien RAISE und TRA100773B erreichten die medianen Thrombozytenwerte in der Subgruppe der ITP-Patienten mit Thrombozyten-Ausgangswerten von $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ nicht den Zielwert ($> 50\,000/\mu\text{l}$), 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 $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ am Ende des 6-monatigen 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/ μ l vor der Eltrombopag-Gabe. Die medianen Thrombozytenwerte betrugen nach 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 7 Jahren 85 000/ μ l, 85 000/ μ l, 105 000/ μ l, 64 000/ μ l, 75 000/ μ l, 119 000/ μ l bzw. 76 000/ μ l.

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 $\geq 100\,000/\mu$ l 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 $\geq 100\,000/\mu$ l erreichten und eine Thrombozytenzahl um 100 000/ μ l für 2 Monate aufrechterhalten konnten (kein Wert unter 70 000/ μ l), 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 $\geq 30\,000/\mu$ l 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 Absetschema 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 $< 30\,000/\mu$ l) kam, wurde den Patienten ein neuer Behandlungszyklus mit Eltrombopag in der geeigneten Anfangsdosis angeboten.

Neunundachtzig Patienten (84,8 %) erreichten ein komplettes Ansprechen (Thrombozytenzahl $\geq 100\,000/\mu$ l) (Schritt 1, Tabelle 9) und 65 Patienten (61,9 %) konnten das komplett Ansprechen für mindestens 2 Monate aufrechterhalten, ohne dass die Thrombozytenzahlen unter 70 000/ μ l gesunken waren (Schritt 2, Tabelle 9). Vierundvierzig Patienten (41,9 %) konnten die Behandlung mit Eltrombopag ausschleichen und bis zum Absetzen der Behandlung die Thrombozytenzahl von $\geq 30\,000/\mu$ l in Abwesenheit von Blutungsereignissen oder der Anwendung einer Notfalltherapie aufrechterhalten (Schritt 3, Tabelle 9).

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 Blutungsereignissen und ohne Einsatz einer Notfalltherapie bis Monat 12 erreichen konnte (Schritt 4, Tabelle 9). 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.

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 $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ mindestens einmal erreichten	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Schritt 2: Patienten, die eine stabile Thrombozytenzahl nach Erreichen eines Wertes von $100\,000/\mu\text{l}$ für 2 Monate aufrechterhielten (keine Werte $< 70\,000/\mu\text{l}$)	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 $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ in Abwesenheit von Blutungseignissen 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 $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ in Abwesenheit von Blutungseignissen 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 $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ in Abwesenheit von Blutungseignissen 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.

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 $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ 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 $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ 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 $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ 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 persistierenden ITP-Patienten ohne Blutungen in Woche 4 bei 88 % bis 95 % im Vergleich zu 37 % bis 57 % bei Behandlungsbeginn. Bei den chronischen ITP-Patienten 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 $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ 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 $< 30\,000/\mu\text{l}$. 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).

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]

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.

TRA108062 (PETIT):

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die mindestens einmal Thrombozytenwerte $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ 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 $< 30\,000/\mu\text{l}$ ($n = 67$). 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 PETIT 2-Studie und 15 von 24 Wochen in der PETIT-Studie beobachtet.

Studien bei mit chronischer Hepatitis-C-assozierter 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 $< 75\,000/\mu\text{l}$ eingeschlossen und stratifiziert anhand der Thrombozytenzahlen ($< 50\,000/\mu\text{l}$ und $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ bis $< 75\,000/\mu\text{l}$), der HCV-RNA beim Screening ($< 800\,000 \text{ IE/ml}$ und $\geq 800\,000 \text{ IE/ml}$) 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 pegyierte Interferon plus Ribavirin. Der mediane Thrombozytenausgangswert betrug $59\,500/\mu\text{l}$ in beiden Behandlungsgruppen: 0,8 %, 28 % bzw. 72 % der eingeschlossenen Patienten hatten Thrombozytenzahlen $< 20\,000/\mu\text{l}$, $< 50\,000/\mu\text{l}$ bzw. $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.

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 $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ in der ENABLE 1 und $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ in der ENABLE 2 zu erhöhen. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des Thrombozytenzielwerts $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) bzw. $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ (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). Die Verbesserung im Anteil der Patienten, die ein SVR erreichten, war über alle Subgruppen in den Randomisierungsstrata (Thrombozytenausgangswerte ($< 50\,000/\mu\text{l}$ versus

$\geq 50\,000/\mu\text{l}$), Viruslast ($< 800\,000 \text{ IE/ml}$ versus $\geq 800\,000 \text{ IE/ml}$) und Genotyp (2/3 versus 1/4/6)) hinweg konsistent.

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 %)	
Gesamtzahl der Patienten, die in die Phase mit antiviraler Behandlung eingeschlossen wurden	Eltrombopag n = 956	Placebo n = 485	Eltrombopag n = 450	Placebo n = 232	Eltrombopag n = 506	Placebo n = 253
% Patienten, die ein virologisches Ansprechen erreichten						
Gesamt-SVR^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV-RNA-Genotyp</i>						
Genotyp 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotyp 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Albuminwerte^f</i>						
$\leq 35\text{g/l}$	11	8				
$> 35\text{g/l}$	25	16				
<i>MELD-Score^f</i>						
≥ 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 $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ in ENABLE 1 und $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ 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

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 $\leq 30\,000/\mu\text{l}$ 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 $\geq 50\%$ waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Zu Studienbeginn lagen die Thrombozytenzahlen im Median bei $20\,000/\mu\text{l}$, die Hämoglobinwerte bei $8,4\,\text{g}/\text{dl}$, die ANC bei $0,58 \times 10^9/\text{l}$ und die absoluten Retikulozytenzahlen bei $24,3 \times 10^9/\text{l}$. 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 $20\,000/\mu\text{l}$ oberhalb des Ausgangswerts oder stabile Thrombozytenzahl bei einer Unabhängigkeit von Transfusionen über einen Mindestzeitraum von 8 Wochen; 2) Anstieg des Hämoglobinwerts um $> 1,5\,\text{g}/\text{dl}$ 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 $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$.

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 (medianen 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.

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 $> 100 \times 10^9/l$ und absolute Neutrophilenzahl $> 1,5 \times 10^9/l$. PR wurde definiert als Erfüllung von mindestens zwei oder mehr der folgenden Kriterien: absolute Retikulozytenzahl $> 30 \times 10^9/l$, Thrombozytenzahl $> 30 \times 10^9/l$, absolute Neutrophilenzahl $> 0,5 \times 10^9/l$ 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 $> 100 \times 10^9/l$. PR wurde definiert als Erfüllung des Kriteriums Thrombozytenzahl $> 30 \times 10^9/l$.

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/m². 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. Dreißig (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.

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 nachfolgend dargestellt (Tabelle 12).

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	$AUC_{(0-\tau)}$, $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	C_{max} , $\mu\text{g}/\text{ml}$
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.

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.

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

Eltrombopag-Dosis (einmal täglich)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
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.

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.

Ungewöhnlich 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$]). *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 $\mu\text{g}/\text{ml}$]).

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 $AUC_{(0-t)}$ -Werte von Eltrombopag im Plasma und Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen um ungefähr 183 % (95%-KI: 90 % bis 459 %) höhere $AUC_{(0-t)}$ -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-t)-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-t)-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-t)-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-t)-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-t)-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-t)-Werte von Eltrombopag im Plasma im Vergleich zu nicht-asiatischen Patienten. Pädiatrische ITP-Patientinnen hatten um ungefähr 25 % höhere AUC_(0-t)-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} (μ g/ml)	AUC _(0-t) (μ g.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-t) 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-t) (μ g.hr/ml)	C _{max} (μ g/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 potentielle 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 \geq 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 \geq 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 Leberenzym erhöhungen, 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 Exposition 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 \leq 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 fetalem Körpergewicht und graviden Uterusgewicht in der Fertilitätsstudie an weiblichen Ratten sowie mit einem geringen Auftreten von Halsrippen und verringertem fetalem 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 F₀-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 (F₁) zu beobachten. Bei Ratten wurde Eltrombopag im Plasma aller Jungtiere der F₁-Generation über den gesamten Zeitraum von 22 Stunden der Probennahme nach Gabe des Arzneimittels an die Muttertiere der F₀-Generation nachgewiesen, was auf eine Eltrombopag-Exposition der Jungtiere wahrscheinlich über die Muttermilch hindeutet.

Phototoxizität

In-vitro-Studien mit Eltrombopag deuten auf ein mögliches Phototoxizitätspotential 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 \geq 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 potentielles 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 Eltrombopagbedingte 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 x H₂O (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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revolade 25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält Eltrombopagdi(olamin), entsprechend 25 mg Eltrombopag.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Rotbraunes bis gelbliches Pulver.

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 erworbbener 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 $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ 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 $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ 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 ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ über mindestens 4 Wochen) erreicht worden ist. Danach sollte das große Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl und peripherem Blutausstrich monatlich kontrolliert werden.

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*.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ bis $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Gabe der niedrigsten noch wirksamen Dosis von Eltrombopag und/oder der ITP-Begleitmedikation, um eine Thrombozytenzahl aufrechtzuerhalten, bei der Blutungen verhindert oder reduziert werden.
$> 150\,000/\mu\text{l}$ bis $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Verringerung der Tagesdosis um 25 mg. Nach einer Wartezeit von 2 Wochen erneute Überprüfung der Wirkung und gegebenenfalls weitere Dosisanpassung [♦] .
$> 250\,000/\mu\text{l}$	Absetzen von Eltrombopag; Erhöhung der Kontrollen der Thrombozytenzahl auf zwei pro Woche. Sobald die Thrombozytenzahl auf $\leq 100\,000/\mu\text{l}$ 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.

Eltrombopag kann zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung der ITP gegeben werden. Die Dosierung von gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln zur Behandlung 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/ μ l. Thrombozytenzahlen > 75 000/ μ l 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/ μ l 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.

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

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

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 \geq 50 000/ μ l 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 modifiziert werden.

Tabelle 3 Eltrombopag-Dosisanpassungen bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie

Thrombozytenzahl	Dosisanpassung oder Ansprechen
< 50 000/ μ l 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.
\geq 50 000/ μ l bis \leq 150 000/ μ l	Gabe der niedrigsten noch wirksamen Dosis von Eltrombopag, um die Thrombozytenzahl aufrechtzuerhalten.
> 150 000/ μ l bis \leq 250 000/ μ l	Verringerung der Tagesdosis um 50 mg. Nach einer Wartezeit von 2 Wochen erneute Überprüfung der Wirkung und gegebenenfalls weitere Dosisanpassung.
> 250 000/ μ l	Absetzen von Eltrombopag für mindestens eine Woche. Sobald die Thrombozytenzahl auf \leq 100 000/ μ l abgefallen ist, Wiederaufnahme der Behandlung mit einer um 50 mg reduzierten Tagesdosis.

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 Thrombozytenzahl auf < 30 000/ μ l, der Hämoglobinwert auf < 9 g/dl oder die absolute Neutrophilenzahl (ANC) auf < 0,5 x 10⁹/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 \geq 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 (siehe Abschnitt 6.6)

Zum Einnehmen.

Die Suspension sollte 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 $\leq 35 \text{ g/l}$ 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 $\leq 35 \text{ g/l}$), 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 Arzneimitteln, 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 \geq dem 3-Fachen des oberen Grenzwerts des Normalbereichs ($x \text{ ULN} [\text{upper limit of normal}]$) oder bei Patienten mit vor Behandlungsbeginn erhöhten Transaminasen entweder \geq dem 3-Fachen des Ausgangswerts oder $> 5 \times \text{ULN}$, je nachdem welcher Wert niedriger ist) und dabei folgenden Verlauf nehmen:

- progradient, 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 ($\leq 35 \text{ g/l}$) 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 $\leq 35 \text{ g/l}$ 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 $\leq 35 \text{ g/l}$), 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. Bezuglich 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 $\leq 35 \text{ g/l}$ 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 $> 200\,000/\mu\text{l}$ 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. tränенförmige 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 mitimmunsuppressiver 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 neu aufgetretene 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.

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-∞} 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-t) 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-∞} von Eltrombopag um 25 % bzw. 18 %. Die gleichzeitige Verabreichung von 600 mg Ciclosporin verringerte C_{max} und AUC_{0-∞} 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-∞} 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-∞} 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 potentielle 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 doppelblind, 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 unten 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). 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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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
	Sehr häufig	Übelkeit, Durchfall

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	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
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 Unterhautzellgewebes	Häufig	Petechien, Hauthausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Hautläsion, makulöser Hauthausschlag
	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 Häufig	Fatigue, Fieber, Schüttelfrost Asthenie, peripheres Ödem, Unwohlsein
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte Kreatinphosphokinasewerte im Blut

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 $> 200\,000/\mu\text{l}$ auf.

Mit Ausnahme von Thrombozytenzahlen $\geq 200\,000/\mu\text{l}$ 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 $\leq 35\text{ g/l}$ 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 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 $\leq 35\text{ g/l}$ 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 \geq dem 3-Fachen des oberen Grenzwerts des Normalbereichs (x 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 1,5 \times$ ULN berichtet.

In der einarmigen Phase-II-Monotherapie-Studie bei refraktärer SAA wurden gleichzeitige ALAT (GPT)- oder ASAT (GOT)-Werte $> 3 \times$ ULN bei einem Gesamtbilirubin (indirekt) $> 1,5 \times$ ULN bei 5 % der Patienten berichtet. Ein Gesamtbilirubin-Wert $> 1,5 \times$ 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 Veränderungen 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

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 Hauausschlag, 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/ μ l am Tag 18 nach der Einnahme und der Maximalwert war 929 000/ μ l. 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). 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.

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)
<i>P-Wert^a</i>	< 0,001	
Patienten mit Blutungen (WHO-Grad 1 bis 4) zu irgendeinem Zeitpunkt während der 6 Monate, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>P-Wert^a</i>	0,012	
Patienten mit Blutungen (WHO-Grad 2 bis 4) zu irgendeinem Zeitpunkt während der 6 Monate, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>P-Wert^a</i>	0,002	
Patienten, die Notfalltherapien benötigten, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>P-Wert^a</i>	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)
<i>P-Wert^a</i>	0,016	

^a Logistisches Regressionsmodell, bzgl. Randomisierungsstratifizierungsvariablen 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.

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 $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ am Tag 43 bei einem Ausgangswert von $< 30\,000/\mu\text{l}$; Patienten, die vorzeitig wegen Thrombozytenwerten $> 200\,000/\mu\text{l}$ 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).

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 $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ nach bis zu 42 Tagen Behandlung (im Vergleich zu einem Ausgangswert von $< 30\,000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>P</i> -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)
<i>P</i> -Wert ^a	0,029	
^a Logistisches Regressionsmodell, bzgl. Randomisierungsstratifizierungsvariablen adjustiert		

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 ($\leq 15\,000/\mu\text{l}$ bzw. $> 15\,000/\mu\text{l}$) bei Randomisierung.

In den Studien RAISE und TRA100773B erreichten die medianen Thrombozytenwerte in der Subgruppe der ITP-Patienten mit Thrombozyten-Ausgangswerten von $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ nicht den Zielwert ($> 50\,000/\mu\text{l}$), 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 $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ am Ende des 6-monatigen 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 $19\,000/\mu\text{l}$ vor der Eltrombopag-Gabe. Die medianen Thrombozytenwerte betrugen nach 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 7 Jahren $85\,000/\mu\text{l}$, $85\,000/\mu\text{l}$, $105\,000/\mu\text{l}$, $64\,000/\mu\text{l}$, $75\,000/\mu\text{l}$, $119\,000/\mu\text{l}$ bzw. $76\,000/\mu\text{l}$.

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 $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ 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 $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ erreichten und eine Thrombozytenzahl um $100\,000/\mu\text{l}$ für 2 Monate aufrechterhalten konnten (kein Wert unter $70\,000/\mu\text{l}$), 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 $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ aufweisen, ohne dass Blutungssereignisse auftraten oder eine Notfalltherapie erforderlich war.

Die Dauer des Ausschleichens war individuell abhängig von der Anfangsdosis und dem Ansprechen des Patienten. Das Absetschema 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 $< 30\,000/\mu\text{l}$) kam, wurde den Patienten ein neuer Behandlungszyklus mit Eltrombopag in der geeigneten Anfangsdosis angeboten.

Neunundachtzig Patienten (84,8 %) erreichten ein komplettes Ansprechen (Thrombozytenzahl $\geq 100\,000/\mu\text{l}$) (Schritt 1, Tabelle 9) und 65 Patienten (61,9 %) konnten das komplett Ansprechen für mindestens 2 Monate aufrechterhalten, ohne dass die Thrombozytenzahlen unter $70\,000/\mu\text{l}$ gesunken waren (Schritt 2, Tabelle 9). Vierundvierzig Patienten (41,9 %) konnten die Behandlung mit Eltrombopag ausschleichen und bis zum Absetzen der Behandlung die Thrombozytenzahl von $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ in Abwesenheit von Blutungssereignissen oder der Anwendung einer Notfalltherapie aufrechterhalten (Schritt 3, Tabelle 9).

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 Blutungssereignissen und ohne Einsatz einer Notfalltherapie bis Monat 12 erreichen konnte (Schritt 4, Tabelle 9). 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 Blutungssereignissen 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.

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 n (%)	Hypothesentest		
		95%-KI	p-Wert	H0 abgelehnt
Schritt 1: Patienten, die eine Thrombozytenzahl $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ mindestens einmal erreichten	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Schritt 2: Patienten, die eine stabile Thrombozytenzahl nach Erreichen eines Wertes von $100\,000/\mu\text{l}$ für 2 Monate aufrechterhielten (keine Werte $< 70\,000/\mu\text{l}$)	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 $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ 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 $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ 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 $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ 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.

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 persistierenden ITP-Patienten ohne Blutungen in Woche 4 bei 88 % bis 95 % im Vergleich zu 37 % bis 57 % bei Behandlungsbeginn. Bei den chronischen ITP-Patienten 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).

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]

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.

TRA108062 (PETIT):

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die mindestens einmal Thrombozytenwerte $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ 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 $< 30\,000/\mu\text{l}$ (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 PETIT 2-Studie und 15 von 24 Wochen in der PETIT-Studie beobachtet.

Studien bei mit chronischer Hepatitis-C-assozierter 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 $< 75\,000/\mu\text{l}$ eingeschlossen und stratifiziert anhand der

Thrombozytenzahlen ($< 50\,000/\mu\text{l}$ und $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ bis $< 75\,000/\mu\text{l}$), der HCV-RNA beim Screening ($< 800\,000 \text{ IE/ml}$ und $\geq 800\,000 \text{ IE/ml}$) 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 pegyierte Interferon plus Ribavirin. Der mediane Thrombozytenausgangswert betrug $59\,500/\mu\text{l}$ in beiden Behandlungsgruppen: 0,8 %, 28 % bzw. 72 % der eingeschlossenen Patienten hatten Thrombozytenzahlen $< 20\,000/\mu\text{l}$, $< 50\,000/\mu\text{l}$ bzw. $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.

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 $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ in der ENABLE 1 und $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ in der ENABLE 2 zu erhöhen. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des Thrombozytenzielwerts $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) bzw. $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ (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). Die Verbesserung im Anteil der Patienten, die ein SVR erreichten, war über alle Subgruppen in den Randomisierungsstrata (Thrombozytenausgangswerte ($< 50\,000/\mu\text{l}$ versus $\geq 50\,000/\mu\text{l}$), Viruslast ($< 800\,000 \text{ IE/ml}$ versus $\geq 800\,000 \text{ IE/ml}$) und Genotyp (2/3 versus 1/4/6)) hinweg konsistent.

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	n = 956	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
<i>HCV-RNA-Genotyp</i>						
Genotyp 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotyp 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Albuminwerte^f</i>						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
<i>MELD-Score^f</i>						
≥ 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

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 $\geq 50\%$ waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Zu Studienbeginn lagen die Thrombozytentzzahlen im Median bei 20 000/ μ l, die Hämoglobinwerte bei 8,4 g/dl, die ANC bei $0,58 \times 10^9/l$ und die absoluten Retikulozytentzzahlen bei $24,3 \times 10^9/l$. 86 % der Patienten waren von Erythrozytenttransfusionen und 91 % von Thrombozytenttransfusionen 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 Thrombozytentzahl auf 20 000/ μ l oberhalb des Ausgangswerts oder stabile Thrombozytentzahl bei einer Unabhängigkeit von Transfusionen über einen Mindestzeitraum von 8 Wochen; 2) Anstieg des Hämoglobinwerts um $> 1,5$ g/dl oder Reduktion der Erythrozytenttransfusionen um ≥ 4 Einheiten über 8 aufeinander folgende Wochen; 3) Anstieg der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) um 100 % oder Anstieg der ANC von $> 0,5 \times 10^9/l$.

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.

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

Bei mehr als 50 % der Responder, die zu Studienbeginn transfusionsabhängig waren, zeigte sich eine Reduktion des Bedarfs an Thrombozyten- und Erythrozytenttransfusionen 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 Erythrozytentrasfusionen.

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 Erythrozytentrasfusionen, normaler altersangepasster Hämoglobinwert, Thrombozytenzahl $> 100 \times 10^9/l$ und absolute Neutrophilenzahl $> 1,5 \times 10^9/l$. PR wurde definiert als Erfüllung von mindestens zwei oder mehr der folgenden Kriterien: absolute Retikulozytenzahl $> 30 \times 10^9/l$, Thrombozytenzahl $> 30 \times 10^9/l$, absolute Neutrophilenzahl $> 0,5 \times 10^9/l$ über dem Ausgangswert mit einer Transfusionsunabhängigkeit für mindestens 28 Tage bei Thrombozytentrasfusion und 56 Tage bei Erythrozytentrasfusion. 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 $> 100 \times 10^9/l$. PR wurde definiert als Erfüllung des Kriteriums Thrombozytenzahl $> 30 \times 10^9/l$.

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/m². 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 Erythrozytentrasfusionen 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 1074 Tage), 321 Tage (Spanne: 185 bis 860 Tage) für Kohorte A und 259 Tage (Spanne: 58 bis 1074 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 Thrombozytentrasfusionen angewiesen waren, wurden während der Studie für mindestens 28 Tage transfusionsunabhängig. Bis zum Datenschnitt betrug der Median der längsten thrombozytentrasfusionsfreien Zeit 263 Tage (Spanne: 34 bis 1067 Tage) für 40 Patienten, 268 Tage (Spanne: 36 bis 860 Tage) für Kohorte A und 250 Tage (Spanne: 34 bis 1067 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.

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 nachfolgend dargestellt (Tabelle 12).

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	$AUC_{(0-\tau)}$, $\mu\text{g.h/ml}$	C_{max} , $\mu\text{g/ml}$
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.

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.

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

Eltrombopag-Dosis (einmal täglich)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g.h/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)
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.

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 μ M [1,2 μ g/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 μ M [1,2 μ g/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 $AUC_{(0-t)}$ -Werte von Eltrombopag im Plasma und Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen um ungefähr 183 % (95%-KI: 90 % bis 459 %) höhere $AUC_{(0-t)}$ -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 $AUC_{(0-t)}$ -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 $AUC_{(0-t)}$ -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-t)-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-t)-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 \geq 75 Jahre vor. Basierend auf einer Modellschätzung hatten ältere Patienten (\geq 65 Jahre) um ungefähr 41 % höhere AUC_(0-t)-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-t)-Werte von Eltrombopag im Plasma im Vergleich zu nicht-asiatischen Patienten. Pädiatrische ITP-Patientinnen hatten um ungefähr 25 % höhere AUC_(0-t)-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} (μ g/ml)	AUC _(0-t) (μ g.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-t) 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-t) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
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 potentielle 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 Leberenzym erhöhungen, 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 Exposition 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 fetalem 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 F₀-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 (F₁) zu beobachten. Bei Ratten wurde Eltrombopag im Plasma aller Jungtiere der F₁-Generation über den gesamten Zeitraum von 22 Stunden der Probennahme nach Gabe des Arzneimittels an die Muttertiere der F₀-Generation nachgewiesen, was auf eine Eltrombopag-Exposition der Jungtiere wahrscheinlich über die Muttermilch hindeutet.

Phototoxizität

In-vitro-Studien mit Eltrombopag deuten auf ein mögliches Phototoxizitätspotential 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 potentielles 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 Eltrombopagbedingte 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

Mannitol (E421)
Sucralose
Xanthangummi

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Rekonstitution sollte das Arzneimittel unmittelbar angewendet werden, kann aber auch über einen Zeitraum von maximal 30 Minuten aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus heißversiegelter Verbundfolie. Das Verbundmaterial besteht aus Polyester (PET) / orientiertem Polyamid (OPA) / 9 µm Aluminiumfolie (AL)/ Versiegelungsschicht aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE). Das Material, das mit dem Arzneimittel in Kontakt kommt, ist die Versiegelungsschicht aus Polyethylen. Die Beutel sind in einem Kit zusammen mit einer 40-ml-HDPE-Mischflasche und 30 Einweg-20-ml-Dosier-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (Polypropylen/Silikonkautschuk) mit einer 1-ml-Graduierung verpackt. Zusätzliche ist ein Schraubdeckel (Ethylen-Vinylacetat / LDPE) mit einem Zugang für die Spritze enthalten.

Packungsgröße zu 30 Beuteln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Anleitung für die Anwendung

Direkten Kontakt mit dem Arzneimittel vermeiden. Kontaminierte Flächen unverzüglich mit Seife und Wasser reinigen.

Zubereitung und Anwendung des Pulvers für die Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:

- Anwendung der Suspension zum Einnehmen unmittelbar nach Herstellung. Die Suspension, die nicht innerhalb von 30 Minuten nach der Herstellung angewendet worden ist, ist zu verwerfen.
- Herstellung der Suspension ausschließlich mit Wasser.
- 20 ml Wasser und den Inhalt der verschriebenen Anzahl an Beuteln (abhängig von der empfohlenen Dosis) in die beigelegte Mischflasche geben und behutsam mischen.
- Den gesamten Inhalt der Flasche dem Patienten mittels einer der beigelegten Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen in den Mund geben.

- WICHTIG: Da etwas Arzneimittel in der Mischflasche verbleiben kann, die folgenden Schritte durchführen.
- Weitere 10 ml Wasser in die Mischflasche geben und behutsam mischen.
- Den gesamten Inhalt der Flasche dem Patienten mit derselben Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen in den Mund geben.

Reinigung der Ausrüstung zum Mischen:

- Entsorgen Sie die verwendete Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen.
- Die Mischflasche und den Schraubdeckel unter fließendem Wasser spülen. (Die Mischflasche kann durch das Arzneimittel verfärbt werden. Das ist normal).
- Die Ausrüstung an der Luft trocknen lassen.
- Die Hände mit Seife und Wasser waschen.

Verwenden Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen nicht erneut. Zur Herstellung jeder Dosis der Revolade-Suspension zum Einnehmen ist eine neue Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zu verwenden.

Weitere Einzelheiten zur Zubereitung und Anwendung der Suspension, siehe die Anleitung für die Anwendung in der Packungsbeilage.

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)

EU/1/10/612/013

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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg and 75 mg Filmtabletten:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slowenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slowenien

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanien

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Spanien

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

Revolade 25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slowenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slowenien

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON 12,5 mg – 14, 28, 84 (3 PACKUNGEN à 28) TABLETTEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Revolade 12,5 mg Filmtabletten

Eltrombopag

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Filmtabletten

28 Filmtabletten

Bündelpackung mit 84 (3 Packungen à 28) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/612/010 (14 Filmtabletten)
EU/1/10/612/011 (28 Filmtabletten)
EU/1/10/612/012 84 Filmtabletten (3 Packungen à 28)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

revolade 12,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM INNEREN UMKARTON

**Bündelpackungen mit 84 (3 Packungen à 28) Filmtabletten – ohne Bluebox – 12,5 mg
Filmtabletten**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revolade 12,5 mg Filmtabletten

Eltrombopag

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/612/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

revolade 12,5 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revolade 12,5 mg Filmtabletten

Eltrombopag

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON 25 mg – 14, 28, 84 (3 PACKUNGEN à 28) TABLETTEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Revolade 25 mg Filmtabletten

Eltrombopag

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Filmtabletten

28 Filmtabletten

Bündelpackung mit 84 (3 Packungen à 28) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/612/001 (14 Filmtabletten)
EU/1/10/612/002 (28 Filmtabletten)
EU/1/10/612/003 84 Filmtabletten (3 Packungen à 28)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

revolade 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM INNEREN UMKARTON

**Bündelpackungen mit 84 (3 Packungen à 28) Filmtabletten – ohne Bluebox – 25 mg
Filmtabletten**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revolade 25 mg Filmtabletten

Eltrombopag

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/612/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

revolade 25 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revolade 25 mg Filmtabletten

Eltrombopag

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON 50 mg – 14, 28, 84 (3 PACKUNGEN à 28) TABLETTEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Revolade 50 mg Filmtabletten

Eltrombopag

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Filmtabletten

28 Filmtabletten

Bündelpackung mit 84 (3 Packungen à 28) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/612/004 (14 Filmtabletten)
EU/1/10/612/005 (28 Filmtabletten)
EU/1/10/612/006 84 Filmtabletten (3 Packungen à 28)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

revolade 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM INNEREN UMKARTON

**Bündelpackungen mit 84 (3 Packungen à 28) Filmtabletten – ohne Bluebox – 50 mg
Filmtabletten**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revolade 50 mg Filmtabletten

Eltrombopag

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/612/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

revolade 50 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revolade 50 mg Filmtabletten

Eltrombopag

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON 75 mg – 14, 28, 84 (3 PACKUNGEN à 28) TABLETTEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Revolade 75 mg Filmtabletten

Eltrombopag

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Filmtabletten

28 Filmtabletten

Bündelpackung mit 84 (3 Packungen à 28) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/612/007 (14 Filmtabletten)
EU/1/10/612/008 (28 Filmtabletten)
EU/1/10/612/009 84 Filmtabletten (3 Packungen à 28)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

revolade 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM INNEREN UMKARTON

**Bündelpackungen mit 84 (3 Packungen à 28) Filmtabletten – ohne Bluebox – 75 mg
Filmtabletten**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revolade 75 mg Filmtabletten

Eltrombopag

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/612/009

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

revolade 75 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Blisterpackung****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Revolade 75 mg Filmtabletten

Eltrombopag

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON 25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Revolade 25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Eltrombopag

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält Eltrombopagdi(olamin), entsprechend 25 mg Eltrombopag.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Beutel und 1 Mischflasche + 30 Einweg-Dosier-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

Innerhalb von 30 Minuten nach Zubereitung verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/612/013 (30 Beutel mit Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

revolade 25 mg beutel

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM INNEREN UMKARTON

**UMKARTON 25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen – ohne Bluebox –
30 Beutel**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revolade 25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Eltrombopag

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält Eltrombopagdi(olamin), entsprechend 25 mg Eltrombopag.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Beutel.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

Innerhalb von 30 Minuten nach Zubereitung verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/612/013

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

revolade 25 mg beutel

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Revolade 25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Eltrombopag

Zum Einnehmen

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

**Revolade 12,5 mg Filmtabletten
Revolade 25 mg Filmtabletten
Revolade 50 mg Filmtabletten
Revolade 75 mg Filmtabletten**
Eltrombopag

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Die Informationen in dieser Packungsbeilage sind für Sie oder Ihr Kind bestimmt – in der Packungsbeilage heißt es jedoch nur „Sie“.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Revolade und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Revolade beachten?
3. Wie ist Revolade einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Revolade aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Revolade und wofür wird es angewendet?

Revolade enthält Eltrombopag, das zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die Thrombopoetin-Rezeptoragonisten genannt werden. Es hilft, die Zahl der Blutplättchen in Ihrem Blut zu erhöhen. Blutplättchen sind Blutzellen, die helfen, Blutungen zu verringern oder zu verhindern.

- Revolade wird angewendet, um eine Blutungsstörung, die primäre Immunthrombozytopenie (ITP) genannt wird, bei Patienten (1 Jahr und älter) zu behandeln, die bereits andere Arzneimittel (Kortikosteroide oder Immunglobuline) dagegen erhalten hatten, die jedoch nicht ausreichend wirkten.

ITP ist durch eine niedrige Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) gekennzeichnet. Personen mit ITP haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. ITP-Patienten können Symptome wie Petechien (punktähnliche, flache rote Flecken unter der Haut), Blutergüsse, Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder eine verstärkte Blutung bei Schnittwunden oder Verletzungen an sich bemerken.

- Revolade kann ebenso zur Behandlung einer niedrigen Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) bei Erwachsenen mit Hepatitis-C-Virus-Infektionen angewendet werden, wenn sie Probleme mit Nebenwirkungen haben, während sie mit Interferon behandelt werden. Viele Personen mit Hepatitis C haben nicht nur auf Grund ihrer Erkrankung niedrige Blutplättchenzahlen, sondern auch wegen einiger der antiviralen Arzneimittel, die zu ihrer Behandlung verwendet werden. Die Einnahme von Revolade kann es Ihnen erleichtern, einen vollen Behandlungszyklus mit antiviralen Arzneimitteln (Peginterferon und Ribavirin) abzuschließen.

- Revolade kann darüber hinaus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Verminderung der Blutzellzahlen aufgrund einer schweren aplastischen Anämie (SAA) angewendet werden. SAA ist eine Krankheit, bei der das Knochenmark geschädigt wird, was zu einem Mangel an roten Blutkörperchen (Anämie), weißen Blutkörperchen (Leukopenie) und Blutplättchen (Thrombozytopenie) führt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Revolade beachten?

Revolade darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Eltrombopag oder einen der in Abschnitt 6. unter „*Was Revolade enthält*“ genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
→ Informieren Sie Ihren Arzt wenn Sie glauben, dass dies bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Revolade einnehmen:

- wenn Sie **Probleme mit Ihrer Leber** haben. Personen mit niedriger Blutplättchenzahl sowie fortgeschrittener chronischer (langwieriger) Lebererkrankung haben ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen, einschließlich lebensbedrohlicher Leberschäden und Blutgerinnsel. Wenn Ihr Arzt zu dem Schluss kommt, dass der Nutzen der Behandlung mit Revolade die Risiken übersteigt, wird er Sie während der Behandlung engmaschig überwachen.
- wenn Sie ein erhöhtes Risiko für **Blutgerinnsel** in Ihren Venen und Arterien haben, oder ob Blutgerinnsel in Ihrer Familie bekanntmaßen häufig auftreten.
Sie können ein **höheres Risiko für Blutgerinnsel** haben,
 - wenn Sie älter werden
 - wenn Sie für längere Zeit im Bett bleiben müssen
 - wenn Sie an Krebs leiden
 - wenn Sie die Pille zur Empfängnisverhütung oder eine Hormonersatztherapie einnehmen
 - wenn Sie sich kürzlich einer Operation unterziehen mussten oder eine körperliche Verletzung erlitten
 - wenn Sie sehr übergewichtig (adipös) sind
 - wenn Sie Raucher sind
 - wenn Sie an einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung leiden
 → **Wenden Sie sich** vor Beginn der Behandlung **an Ihren Arzt**, wenn irgendeines dieser Risiken bei Ihnen zutrifft. Sie sollten Revolade nicht einnehmen, es sei denn, Ihr Arzt ist der Meinung, dass der zu erwartende Nutzen die Risiken von Blutgerinnseln überwiegt.
- wenn Sie an einem **Katarakt** (Eintrübung der Augenlinsen, „grauer Star“) leiden.
- wenn Sie an einer anderen **Blutkrankheit** leiden, wie ein myelodysplastisches Syndrom (MDS). Ihr Arzt wird Tests durchführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht an dieser Blutkrankheit leiden, bevor Sie die Behandlung mit Revolade beginnen. Wenn Sie ein MDS haben und Revolade einnehmen, kann sich das MDS verschlechtern.
→ Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn dies bei Ihnen zutrifft.

Augenuntersuchungen

Ihr Arzt wird Ihnen regelmäßige Kontrollen auf Katarakte empfehlen. Wenn Sie keine Routineuntersuchungen der Augen vereinbart haben, wird Ihr Arzt regelmäßige Untersuchungen veranlassen. Sie können auch auf das Auftreten jeglicher Blutungen in oder um Ihrer Netzhaut (die lichtempfindliche Zellschicht auf der rückwärtigen Seite des Auges) hin untersucht werden.

Sie benötigen regelmäßige Untersuchungen

Bevor Sie mit der Einnahme von Revolade beginnen können, wird Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen, um Ihr Blutbild einschließlich der Blutplättchen zu überprüfen. Während der Einnahme von Revolade werden diese Untersuchungen in regelmäßigen Abständen wiederholt werden.

Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Leberfunktion

Revolade kann Ergebnisse in Blutuntersuchungen verursachen, die Anzeichen einer Leberschädigung sein können – wie ein Anstieg einiger Leberenzyme, insbesondere Bilirubin und Alanin-/Aspartat-Aminotransferasen. Wenn Sie eine Interferon-basierte Behandlung zusammen mit Revolade zur Behandlung niedriger Blutplättchen infolge einer Hepatitis C erhalten, können sich einige Probleme mit Ihrer Leber verschlechtern.

Deshalb werden vor Beginn der Einnahme von Revolade und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung Blutuntersuchungen zur Überprüfung Ihrer Leberfunktion durchgeführt werden. Sie müssen die Einnahme von Revolade möglicherweise abbrechen, wenn die Menge dieser Substanzen zu sehr ansteigt, oder wenn Sie andere Anzeichen für eine Leberschädigung zeigen.

→ **Lesen Sie die Information über „Probleme mit Ihrer Leber“ im Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.**

Blutuntersuchungen zur Bestimmung der Blutplättchenzahl

Wenn Sie die Einnahme von Revolade abbrechen, wird Ihre Blutplättchenzahl wahrscheinlich innerhalb von mehreren Tagen wieder niedrig sein. Die Blutplättchenwerte werden kontrolliert werden, und Ihr Arzt wird mit Ihnen geeignete Vorsichtsmaßnahmen besprechen.

Eine sehr hohe Blutplättchenzahl kann das Risiko von Blutgerinnseln erhöhen. Blutgerinnsel können sich jedoch auch bei normalen oder sogar niedrigen Blutplättchenwerten bilden. Ihr Arzt wird die Dosis von Revolade anpassen, um sicherzustellen, dass Ihre Blutplättchenzahl nicht zu hoch wird.



Bemühen Sie sich unverzüglich um medizinische Hilfe, wenn Sie irgendeines dieser Anzeichen für Blutgerinnsel an sich bemerken:

- **Schwellung, Schmerzen oder Spannungsgefühl in einem Bein**
- **plötzliche Kurzatmigkeit**, besonders wenn diese zusammen mit stechenden Schmerzen in der Brust und/oder schnellem Atmen auftreten
- Bauchschmerzen (Magenschmerzen), vergrößerter Bauch, Blut in Ihrem Stuhl

Untersuchungen Ihres Knochenmarks

Bei Personen mit Knochenmarksproblemen können Arzneimittel wie Revolade diese Probleme verschlechtern. Anzeichen für Veränderungen des Knochenmarks können sich als anormale Ergebnisse in Ihren Blutuntersuchungen zeigen. Ihr Arzt wird ebenso Untersuchungen durchführen, um während der Behandlung mit Revolade direkt Ihr Knochenmark zu kontrollieren.

Untersuchungen auf Blutungen aus dem Verdauungsapparat

Wenn Sie eine Interferon-basierte Behandlung zusammen mit Revolade erhalten, werden Sie nach Asetzen von Revolade auf Anzeichen von Blutungen in Ihrem Magen und Darm hin untersucht werden.

Untersuchungen des Herzens

Ihr Arzt wird die Notwendigkeit prüfen, ob Ihr Herz während der Behandlung mit Revolade überwacht werden muss, und kann die Durchführung eines Elektrokardiogramms (EKG) in Betracht ziehen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Es gibt nur wenige Daten über die Verwendung von Revolade bei Patienten ab 65 Jahren. Bei der Verwendung von Revolade ist Vorsicht geboten, wenn Sie 65 Jahre oder älter sind.

Kinder und Jugendliche

Revolade wird nicht für Kinder unter 1 Jahr empfohlen, die an ITP leiden. Ferner wird es auch nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren mit niedrigen Blutplättchenzahlen infolge einer Hepatitis C oder einer schweren aplastischen Anämie empfohlen.

Einnahme von Revolade zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören rezeptfrei erhältliche Medikamente und Vitamine.

Einige täglich einzunehmende Arzneimittel zeigen Wechselwirkungen mit Revolade – einschließlich verschreibungspflichtige und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und Mineralstoffe. Dazu gehören:

- magensäurebindende Arzneimittel zur Behandlung von **Verdauungsstörungen, Sodbrennen oder Magengeschwüren** (siehe auch „*Wann soll Revolade eingenommen werden?*“ im Abschnitt 3)
 - Arzneimittel, die Statine genannt werden und zur **Cholesterinsenkung** angewendet werden
 - einige Arzneimittel zur Behandlung der **HIV-Infektion**, wie Lopinavir und/oder Ritonavir
 - Ciclosporin, ein Arzneimittel, das im Zusammenhang mit **Transplantationen** oder **Immunerkrankungen** angewendet wird
 - Mineralstoffe wie Eisen, Kalzium, Magnesium, Aluminium, Selen und Zink, die in **Vitamin- und Mineralergänzungsmitteln** zu finden sind (siehe auch „*Wann soll Revolade eingenommen werden?*“ im Abschnitt 3)
 - Arzneimittel wie Methotrexat und Topotecan zur Behandlung von **bösartigen Tumoren**
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen/anwenden. Einige dieser Arzneimittel dürfen Sie nicht zusammen mit Revolade einnehmen; gegebenenfalls muss die Dosis angepasst werden oder Sie müssen einen anderen Einnahmezeitpunkt wählen, wenn Sie diese einnehmen. Ihr Arzt wird die Arzneimittel, die Sie einnehmen, überprüfen und, falls erforderlich, Ihnen geeignete Alternativen vorschlagen.

Wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnen einnehmen, besteht ein höheres Risiko für Blutungen. Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen.

Wenn Sie **Kortikosteroide, Danazol** und/oder **Azathioprin** einnehmen, kann es erforderlich sein, deren Dosis zu verringern oder diese abzusetzen, wenn Sie diese zusammen mit Revolade einnehmen.

Einnahme von Revolade zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nehmen Sie Revolade nicht mit Milchprodukten oder -getränken ein, da das Kalzium in Milchprodukten die Aufnahme von Revolade in den Körper beeinträchtigt. Für mehr Informationen siehe „*Wann soll Revolade eingenommen werden?*“ im Abschnitt 3.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie sollten Revolade nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, es sei denn auf besondere Empfehlung Ihres Arztes. Die Auswirkung von Revolade auf die Schwangerschaft ist nicht bekannt.

- **Wenn Sie schwanger sind** oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, **fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.**
- **Wenden Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode an**, um eine Schwangerschaft zu vermeiden, während Sie Revolade einnehmen.
- **Sollten Sie während der Behandlung mit Revolade schwanger werden**, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Während der Behandlung mit Revolade dürfen Sie nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob Revolade in die Muttermilch übergeht.

→ **Wenn Sie stillen** oder planen zu stillen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Revolade kann Sie schwindlig machen und hat andere Nebenwirkungen, die Ihre Aufmerksamkeit verringern können.

→ **Führen Sie nicht ein Fahrzeug oder bedienen Sie keine Maschinen**, es sei denn, Sie sind sich sicher, dass Sie nicht betroffen sind.

Revolade enthält Natrium

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

3. Wie ist Revolade einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ändern Sie nicht die Dosis oder das Einnahmeschema für Revolade, es sei denn, Ihr Arzt oder Apotheker hat Sie dazu aufgefordert. Während Sie Revolade einnehmen, werden Sie unter der Obhut eines spezialisierten Arztes, der in der Behandlung Ihrer Erkrankung erfahren ist, stehen.

Wie viel sollten Sie einnehmen?

Zur Behandlung der ITP

Erwachsene und Kinder (6 bis 17 Jahre) - Die übliche Anfangsdosierung bei ITP ist **eine 50 mg Tablette Revolade pro Tag**. Wenn Sie ost-/südostasiatischer Abstammung sind, können Sie eine **niedrigere Anfangsdosierung von 25 mg** benötigen.

Kinder (1 bis 5 Jahre) - Die übliche Anfangsdosierung bei ITP ist **eine 25 mg Tablette Revolade pro Tag**.

Zur Behandlung der Hepatitis C

Erwachsene - Die übliche Anfangsdosierung bei Hepatitis C ist **eine 25 mg Tablette Revolade pro Tag**. Wenn Sie ost-/südostasiatischer Abstammung sind, nehmen Sie die gleiche **Anfangsdosierung von 25 mg** ein.

Zur Behandlung der SAA

Erwachsene - Die übliche Anfangsdosierung bei SAA ist **eine 50 mg Tablette Revolade pro Tag**. Wenn Sie ost-/südostasiatischer Abstammung sind, können Sie eine **niedrigere Anfangsdosierung von 25 mg** benötigen.

Es kann 1 bis 2 Wochen dauern, bis die Wirkung von Revolade eintritt. Auf Basis Ihres Ansprechens auf Revolade kann Ihr Arzt Ihnen eine Anpassung der Tagesdosis empfehlen.

Wie sind die Tabletten einzunehmen?

Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut mit etwas Wasser ein.

Wann soll Revolade eingenommen werden?

Stellen Sie sicher, dass

- in den **4 Stunden, bevor** Sie Revolade einnehmen
- und in den **2 Stunden, nachdem** Sie Revolade eingenommen haben

Sie **keines** der folgenden Produkte zu sich nehmen bzw. einnehmen:

- **Milchprodukte** wie Käse, Butter, Joghurt oder Eiskrem
- **Milch oder Milchshakes**, Getränke, die Milch, Joghurt oder Sahne enthalten
- **Antazida**, das sind magensäurebindende Arzneimittel zur Behandlung von **Verdauungsstörungen und Sodbrennen**
- einige **Vitamin- und Mineralergänzungsmittel**, die Eisen, Kalzium, Magnesium, Aluminium, Selen und Zink enthalten

Sollten Sie dies tun, wird Revolade nicht mehr richtig von Ihrem Körper aufgenommen.



Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Nahrungsmittel und Getränke, die für Sie geeignet sind.

Wenn Sie eine größere Menge von Revolade eingenommen haben, als Sie sollten

Setzen Sie sich unverzüglich mit einem Arzt oder Apotheker in Verbindung. Wenn möglich zeigen Sie ihnen die Packung oder diese Gebrauchsinformation.

Sie werden auf irgendwelche Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen hin überwacht werden und unverzüglich eine angemessene Behandlung erhalten.

Wenn Sie die Einnahme von Revolade vergessen haben

Nehmen Sie die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht mehr als eine Dosis von Revolade an einem Tag ein.

Wenn Sie die Einnahme von Revolade abbrechen

Unterbrechen Sie die Einnahme von Revolade nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben. Wenn Ihr Arzt Sie anweist, die Behandlung abzubrechen, wird Ihre Blutplättchenzahl vier Wochen lang jede Woche kontrolliert werden. Siehe auch „**Blutungen oder Blutergüsse, nachdem Sie Revolade abgesetzt haben**“ im Abschnitt 4.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Symptome, die beachtet werden müssen: Gehen Sie zum Arzt

Personen, die Revolade entweder bei ITP oder bei niedriger Blutplättchenzahl wegen einer Hepatitis C einnehmen, können Zeichen möglicherweise schwerwiegender Nebenwirkungen entwickeln. **Es ist wichtig, dass Sie sich an einen Arzt wenden, wenn Sie diese Symptome entwickeln.**

Erhöhtes Risiko von Blutgerinseln

Bestimmte Patienten können ein höheres Risiko von Blutgerinseln haben, und Arzneimittel wie Revolade können dieses Problem verschlimmern. Der plötzliche Verschluss eines Blutgefäßes durch einen Blutpfropf ist eine gelegentlich auftretende Nebenwirkung und kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen.



Versuchen Sie unverzüglich medizinische Hilfe zu erhalten, wenn Sie Anzeichen und Symptome eines Blutgerinsels entwickeln, wie:

- **Schwellungen, Schmerzen, Hitzegefühl, Rötungen oder Spannungsgefühl in einem Bein**
- **plötzliche Kurzatmigkeit**, insbesondere bei gleichzeitigen stechenden Schmerzen in der Brust oder schnellem Atmen
- **Bauchschmerzen (Magenschmerzen), vergrößerter Bauch, Blut im Stuhl.**

Probleme mit Ihrer Leber

Revolade kann Veränderungen verursachen, die in Blutuntersuchungen erkennbar sind und Anzeichen einer Lebererkrankung sein können. Probleme mit Ihrer Leber (in Blutuntersuchungen nachweisbare Anstiege von Enzymen) sind häufig und können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen. Andere Probleme mit Ihrer Leber treten gelegentlich auf und können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen.

Wenn Sie irgendeines dieser Anzeichen für ein Leberproblem haben:

- **Gelbfärbung** der Haut oder des Weißes in den Augen (Gelbsucht)
- ungewöhnlich **dunkelgefärbter Urin**
- ➔ **Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.**

Blutungen oder Blutergüsse, nachdem Sie Revolade abgesetzt haben

Innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen von Revolade wird Ihre Blutplättchenzahl üblicherweise auf den Ausgangswert wie vor Behandlungsbeginn mit Revolade gefallen sein. Die niedrigere Blutplättchenzahl kann zu einer Erhöhung des Risikos für Blutungen oder Blutergüsse führen. Ihr Arzt wird Ihre Blutplättchenzahl mindestens über 4 Wochen nach Abbruch der Einnahme von Revolade kontrollieren.

- ➔ **Wenden Sie sich an Ihren Arzt**, wenn Sie irgendwelche Blutungen oder Blutergüsse nach Absetzen von Revolade haben.

Einige Personen haben nach Absetzen von Peginterferon, Ribavirin und Revolade **Blutungen im Verdauungsapparat**. Symptome hierfür beinhalten:

- schwarze teerartige Stühle (verfärbte Stühle sind eine gelegentlich auftretende Nebenwirkung und können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Blut in Ihrem Stuhl
- Erbrechen von Blut oder Erbrochenes, das wie Kaffeesatz aussieht
- ➔ **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen irgendeines dieser Symptome auftritt.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in Verbindung mit der Behandlung mit Revolade bei erwachsenen Patienten mit ITP berichtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Erkältung
- Übelkeit (Nausea)
- Durchfall
- Husten
- Infektion der Nase, der Nasennebenhöhlen, des Rachens und der oberen Atemwege (Infektion der oberen Atemwege)
- Rückenschmerzen

Sehr häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Erhöhtes Leberenzym Alanin-Aminotransferase (ALAT, GPT)

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche
- Knochenschmerzen
- Starke Regelblutung
- Halsschmerzen und Schluckbeschwerden
- Augenprobleme einschließlich abnormaler Sehtest, Trockenes Auge, Augenschmerzen und verschwommenes Sehen
- Erbrechen
- Grippe (Influenza)

- Fieberbläschen
- Lungenentzündung
- Reizung und Entzündung (Schwellung) der Nebenhöhlen
- Entzündung (Schwellung) und Infektion der Mandeln
- Infektion der Lunge, Nebenhöhlen, Nase und Rachen
- Entzündung des Zahnfleisches
- Appetitlosigkeit
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- Verminderte Hautempfindungen
- Benommenheit
- Ohrenschmerzen
- Schmerzen, Schwellungen und Empfindlichkeit in einem Ihrer Beine (meist der Wade) mit warmer Haut im betroffenen Bereich (Anzeichen eines Blutgerinnsels in einer tiefen Vene)
- Lokalisierte, mit Blut gefüllte Schwellung durch Verletzung eines Blutgefäßes (Hämatom)
- Hitzewallungen
- Mundprobleme wie Mundtrockenheit, Mundgeruch, empfindliche Zunge, Zahnfleischbluten, Mundgeschwüre
- Laufende Nase
- Zahnschmerzen
- Unterleibsschmerzen
- Abnormale Leberfunktion
- Hautveränderungen einschließlich übermäßiges Schwitzen, juckender, erhabener Hautausschlag, roten Flecken, Veränderungen im Erscheinungsbild der Haut
- Haarausfall
- Schäumender Urin (Anzeichen für Eiweiß im Urin)
- Fieber, Hitzewallungen
- Brustschmerzen
- Schwächegefühl
- Schlafstörungen, Depression
- Migräne
- Vermindertes Sehvermögen
- Schwindel (Vertigo)
- Blähungen

Häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Abfall der Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie)
- Abfall der Zahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Abfall der Zahl der weißen Blutkörperchen
- Verminderter Hämoglobinwert
- Erhöhte Anzahl von Eosinophilen
- Erhöhte Anzahl von weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Erhöhte Harnsäurewerte
- Verminderte Kaliumwerte
- Erhöhte Kreatininwerte
- Erhöhte Werte von alkalischer Phosphatase
- Erhöhtes Leberenzym Aspartat-Aminotransferase (ASAT, GOT)
- Erhöhtes Bilirubin im Blut (ein Stoff, der in der Leber hergestellt wird)
- Erhöhung der Menge einiger Proteine

Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 100** Behandelten betreffen:

- Allergische Reaktion
- Unterbrechung der Blutversorgung eines Teils des Herzens
- Plötzliche Kurzatmigkeit, besonders wenn diese von stechenden Schmerzen in der Brust und/oder schnellem Atmen begleitet ist, die ein Zeichen für ein Blutgerinnsel in der Lunge sein kann (siehe „**Erhöhtes Risiko von Blutgerinnseln**“ weiter vorne im Abschnitt 4)
- Funktionsverlust eines Teils der Lunge, verursacht durch eine Verstopfung in der Lungenarterie
- mögliche Schmerzen, Schwellungen und/oder Rötungen um eine Vene, die Anzeichen für ein Blutgerinnsel in einer Vene sein können
- Gelbfärbung der Haut und/oder Unterleibsschmerzen, die Anzeichen für eine Blockade der Gallenwege sein könnten, Läsion an der Leber, Leberschädigung durch Entzündung (siehe auch „**Probleme mit Ihrer Leber**“ weiter vorne im Abschnitt 4)
- Leberschädigung durch die Medikation
- Schnellerer Herzschlag, irreguläre Herzschläge, bläuliche Verfärbung der Haut, Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerungen), die Anzeichen für eine Störung im Zusammenhang mit dem Herzen und den Blutgefäßen sein können
- Blutgerinnsel
- Hitzewallungen
- Schmerzhafte Schwellung der Gelenke, verursacht durch Harnsäure (Gicht)
- Interesselosigkeit, Gemütschwankungen, Weinen, das schwer zu stoppen ist und zu unerwarteten Zeiten auftritt
- Probleme mit dem Gleichgewicht, dem Sprechen und den Nervenfunktionen, Zittern
- Schmerzhafte oder abnormale Hautempfindungen
- Lähmung einer Körperseite
- Migräne mit Aura
- Nervenschädigung
- Erweiterung oder Schwellung von Blutgefäßen, die Kopfschmerzen verursachen
- Augenprobleme einschließlich vermehrte Tränensekretion, Eintrübung der Augenlinse (Katarakt), Netzhautblutung, trockene Augen
- Nasen-, Rachen- und Nasennebenhöhlenbeschwerden, Atembeschwerden im Schlaf
- Blasen/Wunden in Mund und Rachen
- Appetitverlust
- Probleme des Verdauungstrakts einschließlich häufiger Stuhlgang, Lebensmittelvergiftung, Blut im Stuhl, Erbrechen von Blut
- Rektale Blutung, Farbveränderung des Stuhls, Blähungen, Verstopfung
- Mundprobleme, einschließlich trockener oder wunder Mund, Zungenschmerzen, Zahnfleischbluten, Missemmpfindung im Mund
- Sonnenbrand
- Hitzegefühl, Angstzustände
- Rötung oder Schwellung um eine Wunde
- Blutungen um einen Katheter (falls vorhanden) in der Haut
- Fremdkörperempfindung
- Nierenprobleme einschließlich: Nierenentzündung, häufiges nächtliches Wasserlassen, Nierenversagen, weiße Blutzellen im Urin
- Kaltschweißigkeit
- Allgemeines Unwohlsein
- Infektionen der Haut
- Hautveränderungen einschließlich Hautverfärbung, Hautabschälung, Rötung, Jucken und Schwitzen
- Muskelschwäche
- Mastdarm- und Dickdarmkrebs

Gelegentliche Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Veränderungen in der Form der roten Blutkörperchen
- Auftreten von Vorläuferzellen der weißen Blutkörperchen, die auf bestimmte Krankheiten hinweisen können
- Erhöhte Zahl von Blutplättchen
- Verminderte Kalziumwerte
- Abfall der Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie) durch übermäßige Zerstörung der roten Blutkörperchen (hämolytische Anämie)
- Erhöhte Anzahl von Myelozyten
- Erhöhte Anzahl stabkerniger Neutrophile
- Erhöhter Harnstoff im Blut
- Erhöhte Werte von Protein im Urin
- Erhöhte Werte von Albumin im Blut
- Erhöhtes Gesamtprotein
- Verminderter Wert für Albumin im Blut
- Erhöhter pH-Wert des Urins
- Erhöhter Hämoglobinwert

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden in Verbindung mit der Behandlung mit Revolade bei Kindern mit ITP (im Alter von 1 bis 17 Jahren) berichtet:

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend werden.

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10** Kindern betreffen:

- Infektion der Nase, der Nasennebenhöhlen, des Rachens und der oberen Atemwege, Erkältung (Infektion der oberen Atemwege)
- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Husten
- Fieber
- Übelkeit (Nausea)

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 10** Kindern betreffen:

- Schlafstörungen (Insomnie)
- Zahnschmerzen
- Nasen- und Rachenschmerzen
- Juckende, laufende oder verstopfte Nase
- Halsschmerzen, laufende Nase, verstopfte Nase und Niesen
- Mundprobleme, einschließlich trockener oder wunder Mund, empfindliche Zunge, Zahnfleischbluten, Mundgeschwüre

Folgende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Revolade in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin bei Patienten mit HCV berichtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Kopfschmerzen
- Appetitlosigkeit
- Husten
- Übelkeit (Nausea), Durchfall
- Muskelschmerzen, Muskelschwäche
- Juckreiz
- Müdigkeitsgefühl

- Fieber
- ungewöhnlicher Haarausfall
- Schwächegefühl
- Grippeartige Erkrankung
- Schwellungen der Hände oder Füße
- Schüttelfrost

Sehr häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Abfall der Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie)

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Infektion der Harnwege
- Entzündung der Nasenwege, des Rachens und des Mundes, grippeartige Symptome, Mundtrockenheit, wunder oder entzündeter Mund, Zahnschmerzen
- Gewichtsverlust
- Schlafstörungen, ungewöhnliche Schläfrigkeit, Depression, Angstzustände
- Schwindel, Probleme mit der Aufmerksamkeit und dem Gedächtnis, Stimmungsschwankungen
- verminderte Hirnfunktion infolge einer Leberschädigung
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen oder Füßen
- Fieber, Kopfschmerzen
- Augenprobleme einschließlich getrübte Augenlinsen (Katarakt), Augentrockenheit, kleine gelbe Ablagerungen in der Netzhaut, Gelbfärbung des Augenweißes
- Netzhautblutung
- Schwindel (Vertigo)
- schnelle oder irreguläre Herzschläge (Palpitationen), Kurzatmigkeit
- Husten mit Schleimauswurf, laufende Nase, Grippe (Influenza), Fieberbläschen, Halsschmerzen und Schluckbeschwerden
- Probleme des Verdauungstrakts einschließlich Erbrechen, Magenschmerzen, Verdauungsstörungen, Verstopfung, geschwollener Bauch, Geschmacksstörungen, Hämorrhoiden, Magenbeschwerden, geschwollene Blutgefäße und Blutungen in der Speiseröhre (Ösophagus)
- Zahnschmerzen
- Probleme mit Ihrer Leber einschließlich Lebertumor, Gelbfärbung des Augenweißes oder der Haut (Gelbsucht), Leberschädigung durch Medikamente (siehe „**Probleme mit Ihrer Leber**“ weiter vorne im Abschnitt 4)
- Hautveränderungen, einschließlich Hauthausschlag, Hauttrockenheit, Ekzem, Hautrötung, Juckreiz, übermäßiges Schwitzen, ungewöhnliches Hautwachstum, Haarausfall
- Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten (Arme, Beine, Hände oder Füße), Muskelkrämpfe
- Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, Hautreaktion wie Rötung oder Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle, Brustschmerzen und –beschwerden, Schwellung durch Flüssigkeitsansammlung im Körper oder in den Extremitäten
- Infektion der Nase, der Nasennebenhöhlen, des Rachens und der oberen Atemwege, Erkältung (Infektion der oberen Atemwege), Entzündung der Bronchialschleimhaut
- Depression, Angstzustände, Schlafstörungen, Nervosität

Häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Anstieg des Blutzuckers (Glukose)
- Verringerte Zahl weißer Blutzellen
- Verringerte Zahl von Neutrophilen
- Verminderter Albuminspiegel im Blut
- Verringelter Hämoglobinwert
- Erhöhtes Bilirubin im Blut (ein Stoff, der in der Leber hergestellt wird)
- Veränderung von Enzymen, die die Blutgerinnung kontrollieren

Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 100** Behandelten betreffen:

- Schmerzen beim Wasserlassen
- Störung des Herzrhythmus (QT-Verlängerung)
- Magen-Darm-Grippe (Gastroenteritis), Halsentzündung
- Blasen/Wunden im Mund, Magenentzündung
- Hautveränderungen einschließlich veränderte Farbe, Hautabschälung, Rötung, Jucken, Wunden und Nachtschweiß
- Blutgerinnung in einer Vene zur Leber (mögliche Schädigung der Leber und/oder des Verdauungssystems)
- Abnormale Blutgerinnung in kleinen Blutgefäßen bei Nierenversagen
- Ausschlag, Reaktion an der Einstichstelle, Beschwerden im Brustkorb
- Abfall der Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie) durch übermäßige Zerstörung der roten Blutkörperchen (hämolytische Anämie)
- Verwirrtheit, Unruhe
- Leberversagen

Folgende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Revolade bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie (SAA) berichtet:

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend werden.

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Husten
- Kopfschmerzen
- Mund- und Rachenschmerzen
- Durchfall
- Übelkeit
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Gliederschmerzen (Arme, Beine, Hände und Füße)
- Schwindel
- Starkes Müdigkeitsgefühl
- Fieber
- Schüttelfrost
- Juckende Augen
- Bläschenbildung im Mund
- Bauchschmerzen
- Muskelkrämpfe

Sehr häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Abnorme Veränderungen der Knochenmarkzellen
- Erhöhtes Leberenzym Aspartat-Aminotransferase (ASAT, GOT)

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Angstzustände
- Depression
- Kältegefühl
- Allgemeines Unwohlsein
- Augenprobleme einschließlich Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Trübung der Augenlinse (Katarakt), Flecken oder Ablagerungen im Auge (Mouches volantes), trockene Augen, juckende Augen, Gelbfärbung von Augenweiß oder Haut
- Nasenbluten

- Probleme des Verdauungstrakts einschließlich Schluckbeschwerden, Mundschmerzen, geschwollene Zunge, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen/-beschwerden, geschwollener Bauch, Blähungen, Verstopfung, Darmmotilitätsstörung, die Verstopfung, Blähungen, Durchfall und/oder oben genannte Symptome verursachen kann, Verfärbung des Stuhls
- Ohnmacht
- Hautprobleme einschließlich kleine rote oder purpurfarbene Flecken durch Hauteinblutungen (Petechien), Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Hautläsion
- Zahnfleischbluten
- Rückenschmerzen
- Muskelschmerzen
- Knochenschmerzen
- Schwäche (Asthenie)
- Gewebeschwellung, üblicherweise in den unteren Gliedmaßen, infolge von Flüssigkeitseinlagerungen
- Abnorm verfärbter Urin
- Unterbrechung der Blutversorgung der Milz (Milzinfarkt)
- Laufende Nase

Häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Anstieg eines Enzyms aufgrund eines Muskelabbaus (Kreatinphosphokinase)
- Ansammlung von Eisen im Körper (Eisenüberladung)
- Verringerte Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)
- Erhöhtes Bilirubin im Blut (ein Stoff, der in der Leber hergestellt wird)
- Verringerung der Anzahl weißer Blutkörperchen

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit

Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

- Verfärbung der Haut
- Dunkelfärbung der Haut
- Leberschädigung durch die Medikation

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Revolade aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie dieses Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Revolade enthält

Der Wirkstoff in Revolade ist Eltrombopag.

12,5 mg Filmtabletten

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

25 mg Filmtabletten

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

50 mg Filmtabletten

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

75 mg Filmtabletten

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

Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose, Macrogol 400, Magnesiumstearat, Mannitol (E421), mikrokristalline Cellulose, Povidon, Carboxymethylstärke-Natrium, Titandioxid (E171).

Revolade 12,5 mg und 25 mg Filmtabletten enthalten außerdem Polysorbat 80 (E433).

Revolade 50 mg Filmtabletten enthalten außerdem Eisen(III)-oxid (E172, rot) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb).

Revolade 75 mg Filmtabletten enthalten außerdem Eisen(III)-oxid (E172, rot) und Eisen(II,III)-oxid (E172, schwarz).

Wie Revolade aussieht und Inhalt der Packung

Revolade 12,5 mg Filmtabletten sind rund, gewölbt, weiß und auf einer Seite mit der Prägung „GS MZ1“ und „12,5“ versehen.

Revolade 25 mg Filmtabletten sind rund, gewölbt, weiß und auf einer Seite mit der Prägung „GS NX3“ und „25“ versehen.

Revolade 50 mg Filmtabletten sind rund, gewölbt, braun und auf einer Seite mit der Prägung „GS UFU“ und „50“ versehen.

Revolade 75 mg Filmtabletten sind rund, gewölbt, rosa und auf einer Seite mit der Prägung „GS FFS“ und „75“ versehen.

Sie sind in Aluminium-Blisterpackungen in einem Umkarton mit 14 oder 28 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 84 (3 Packungen à 28) Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

Hersteller

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slowenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slowenien

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanien

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Spanien

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Revolade 25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Eltrombopag

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Die Informationen in dieser Packungsbeilage sind für Sie oder Ihr Kind bestimmt – in der Packungsbeilage heißt es jedoch nur „Sie“.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Revolade und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Revolade beachten?
3. Wie ist Revolade einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Revolade aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
Anleitung für die Anwendung

1. Was ist Revolade und wofür wird es angewendet?

Revolade enthält Eltrombopag, das zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die Thrombopoetin-Rezeptoragonisten genannt werden. Es hilft, die Zahl der Blutplättchen in Ihrem Blut zu erhöhen. Blutplättchen sind Blutzellen, die helfen, Blutungen zu verringern oder zu verhindern.

- Revolade wird angewendet, um eine Blutungsstörung, die primäre Immunthrombozytopenie (ITP) genannt wird, bei Patienten (1 Jahr und älter) zu behandeln, die bereits andere Arzneimittel (Kortikosteroide oder Immunglobuline) dagegen erhalten hatten, die jedoch nicht ausreichend wirkten.

ITP ist durch eine niedrige Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) gekennzeichnet. Personen mit ITP haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. ITP-Patienten können Symptome wie Petechien (punktähnliche, flache runde rote Flecken unter der Haut), Blutergüsse, Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder eine verstärkte Blutung bei Schnittwunden oder Verletzungen an sich bemerken.

- Revolade kann ebenso zur Behandlung einer niedrigen Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) bei Erwachsenen mit Hepatitis-C-Virus-Infektionen angewendet werden, wenn sie Probleme mit Nebenwirkungen haben, während sie mit Interferon behandelt werden. Viele Personen mit Hepatitis C haben nicht nur auf Grund ihrer Erkrankung niedrige Blutplättchenzahlen, sondern auch wegen einiger der antiviralen Arzneimittel, die zu ihrer Behandlung verwendet werden. Die Einnahme von Revolade kann es Ihnen erleichtern, einen vollen Behandlungszyklus mit antiviralen Arzneimitteln (Peginterferon und Ribavirin) abzuschließen.

- Revolade kann darüber hinaus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Verminderung der Blutzellzahlen aufgrund einer schweren aplastischen Anämie (SAA) angewendet werden. SAA ist eine Krankheit, bei der das Knochenmark geschädigt wird, was zu einem Mangel an roten Blutkörperchen (Anämie), weißen Blutkörperchen (Leukopenie) und Blutplättchen (Thrombozytopenie) führt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Revolade beachten?

Revolade darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Eltrombopag oder einen der in Abschnitt 6. unter „*Was Revolade enthält*“ genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
→ Informieren Sie Ihren Arzt wenn Sie glauben, dass dies bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Revolade einnehmen:

- wenn Sie **Probleme mit Ihrer Leber** haben. Personen mit niedriger Blutplättchenzahl sowie fortgeschrittener chronischer (langwieriger) Lebererkrankung haben ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen, einschließlich lebensbedrohlicher Leberschäden und Blutgerinnsel. Wenn Ihr Arzt zu dem Schluss kommt, dass der Nutzen der Behandlung mit Revolade die Risiken übersteigt, wird er Sie während der Behandlung engmaschig überwachen.
- wenn Sie ein erhöhtes Risiko für **Blutgerinnsel** in Ihren Venen und Arterien haben, oder ob Blutgerinnsel in Ihrer Familie bekanntmaßen häufig auftreten.
Sie können ein **höheres Risiko für Blutgerinnsel** haben,
 - wenn Sie älter werden
 - wenn Sie für längere Zeit im Bett bleiben müssen
 - wenn Sie an Krebs leiden
 - wenn Sie die Pille zur Empfängnisverhütung oder eine Hormonersatztherapie einnehmen
 - wenn Sie sich kürzlich einer Operation unterziehen mussten oder eine körperliche Verletzung erlitten
 - wenn Sie sehr übergewichtig (adipös) sind
 - wenn Sie Raucher sind
 - wenn Sie an einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung leiden
 → **Wenden Sie sich** vor Beginn der Behandlung **an Ihren Arzt**, wenn irgendeines dieser Risiken bei Ihnen zutrifft. Sie sollten Revolade nicht einnehmen, es sei denn, Ihr Arzt ist der Meinung, dass der zu erwartende Nutzen die Risiken von Blutgerinnseln überwiegt.
- wenn Sie an einem **Katarakt** (Eintrübung der Augenlinsen, „grauer Star“) leiden.
- wenn Sie an einer anderen **Blutkrankheit** leiden, wie ein myelodysplastisches Syndrom (MDS). Ihr Arzt wird Tests durchführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht an dieser Blutkrankheit leiden, bevor Sie die Behandlung mit Revolade beginnen. Wenn Sie ein MDS haben und Revolade einnehmen, kann sich das MDS verschlechtern.
→ Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn dies bei Ihnen zutrifft.

Augenuntersuchungen

Ihr Arzt wird Ihnen regelmäßige Kontrollen auf Katarakte empfehlen. Wenn Sie keine Routineuntersuchungen der Augen vereinbart haben, wird Ihr Arzt regelmäßige Untersuchungen veranlassen. Sie können auch auf das Auftreten jeglicher Blutungen in oder um Ihrer Netzhaut (die lichtempfindliche Zellschicht auf der rückwärtigen Seite des Auges) hin untersucht werden.

Sie benötigen regelmäßige Untersuchungen

Bevor Sie mit der Einnahme von Revolade beginnen können, wird Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen, um Ihr Blutbild einschließlich der Blutplättchen zu überprüfen. Während der Einnahme von Revolade werden diese Untersuchungen in regelmäßigen Abständen wiederholt werden.

Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Leberfunktion

Revolade kann Ergebnisse in Blutuntersuchungen verursachen, die Anzeichen einer Leberschädigung sein können – wie ein Anstieg einiger Leberenzyme, insbesondere Bilirubin und Alanin-/Aspartat-Aminotransferasen. Wenn Sie eine Interferon-basierte Behandlung zusammen mit Revolade zur Behandlung niedriger Blutplättchen infolge einer Hepatitis C erhalten, können sich einige Probleme mit Ihrer Leber verschlechtern.

Deshalb werden vor Beginn der Einnahme von Revolade und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung Blutuntersuchungen zur Überprüfung Ihrer Leberfunktion durchgeführt werden. Sie müssen die Einnahme von Revolade möglicherweise abbrechen, wenn die Menge dieser Substanzen zu sehr ansteigt, oder wenn Sie andere Anzeichen für eine Leberschädigung zeigen.

→ **Lesen Sie die Information über „Probleme mit Ihrer Leber“ im Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.**

Blutuntersuchungen zur Bestimmung der Blutplättchenzahl

Wenn Sie die Einnahme von Revolade abbrechen, wird Ihre Blutplättchenzahl wahrscheinlich innerhalb von mehreren Tagen wieder niedrig sein. Die Blutplättchenwerte werden kontrolliert werden, und Ihr Arzt wird mit Ihnen geeignete Vorsichtsmaßnahmen besprechen.

Eine sehr hohe Blutplättchenzahl kann das Risiko von Blutgerinnseln erhöhen. Blutgerinnsel können sich jedoch auch bei normalen oder sogar niedrigen Blutplättchenwerten bilden. Ihr Arzt wird die Dosis von Revolade anpassen, um sicherzustellen, dass Ihre Blutplättchenzahl nicht zu hoch wird.



Bemühen Sie sich unverzüglich um medizinische Hilfe, wenn Sie irgendeines dieser Anzeichen für Blutgerinnsel an sich bemerken:

- **Schwellung, Schmerzen oder Spannungsgefühl in einem Bein**
- **plötzliche Kurzatmigkeit**, besonders wenn diese zusammen mit stechenden Schmerzen in der Brust und/oder schnellem Atmen auftreten
- Bauchschmerzen (Magenschmerzen), vergrößerter Bauch, Blut in Ihrem Stuhl

Untersuchungen Ihres Knochenmarks

Bei Personen mit Knochenmarksproblemen können Arzneimittel wie Revolade diese Probleme verschlechtern. Anzeichen für Veränderungen des Knochenmarks können sich als anormale Ergebnisse in Ihren Blutuntersuchungen zeigen. Ihr Arzt wird ebenso Untersuchungen durchführen, um während der Behandlung mit Revolade direkt Ihr Knochenmark zu kontrollieren.

Untersuchungen auf Blutungen aus dem Verdauungsapparat

Wenn Sie eine Interferon-basierte Behandlung zusammen mit Revolade erhalten, werden Sie nach Absetzen von Revolade auf Anzeichen von Blutungen in Ihrem Magen und Darm hin untersucht werden.

Untersuchungen des Herzens

Ihr Arzt wird die Notwendigkeit prüfen, ob Ihr Herz während der Behandlung mit Revolade überwacht werden muss, und kann die Durchführung eines Elektrokardiogramms (EKG) in Betracht ziehen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Es gibt nur wenige Daten über die Verwendung von Revolade bei Patienten ab 65 Jahren. Bei der Verwendung von Revolade ist Vorsicht geboten, wenn Sie 65 Jahre oder älter sind.

Kinder und Jugendliche

Revolade wird nicht für Kinder unter 1 Jahr empfohlen, die an ITP leiden. Ferner wird es auch nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren mit niedrigen Blutplättchenzahlen infolge einer Hepatitis C oder einer schweren aplastischen Anämie empfohlen.

Einnahme von Revolade zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören rezeptfrei erhältliche Medikamente und Vitamine.

Einige täglich einzunehmende Arzneimittel zeigen Wechselwirkungen mit Revolade – einschließlich verschreibungspflichtige und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und Mineralstoffe. Dazu gehören:

- magensäurebindende Arzneimittel zur Behandlung von **Verdauungsstörungen, Sodbrennen oder Magengeschwüren** (siehe auch „*Wann soll Revolade eingenommen werden?*“ im Abschnitt 3)
 - Arzneimittel, die Statine genannt werden und zur **Cholesterinsenkung** angewendet werden
 - einige Arzneimittel zur Behandlung der **HIV-Infektion**, wie Lopinavir und/oder Ritonavir
 - Ciclosporin, ein Arzneimittel, das im Zusammenhang mit **Transplantationen** oder **Immunerkrankungen** angewendet wird
 - Mineralstoffe wie Eisen, Kalzium, Magnesium, Aluminium, Selen und Zink, die in **Vitamin- und Mineralergänzungsmitteln** zu finden sind (siehe auch „*Wann soll Revolade eingenommen werden?*“ im Abschnitt 3)
 - Arzneimittel wie Methotrexat und Topotecan zur Behandlung von **bösartigen Tumoren**
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen/anwenden. Einige dieser Arzneimittel dürfen Sie nicht zusammen mit Revolade einnehmen; gegebenenfalls muss die Dosis angepasst werden oder Sie müssen einen anderen Einnahmezeitpunkt wählen, wenn Sie diese einnehmen. Ihr Arzt wird die Arzneimittel, die Sie einnehmen, überprüfen und, falls erforderlich, Ihnen geeignete Alternativen vorschlagen.

Wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnen einnehmen, besteht ein höheres Risiko für Blutungen. Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen.

Wenn Sie **Kortikosteroide, Danazol** und/oder **Azathioprin** einnehmen, kann es erforderlich sein, deren Dosis zu verringern oder diese abzusetzen, wenn Sie diese zusammen mit Revolade einnehmen.

Einnahme von Revolade zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nehmen Sie Revolade nicht mit Milchprodukten oder -getränken ein, da das Kalzium in Milchprodukten die Aufnahme von Revolade in den Körper beeinträchtigt. Für mehr Informationen siehe „*Wann soll Revolade eingenommen werden?*“ im Abschnitt 3.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie sollten Revolade nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, es sei denn auf besondere Empfehlung Ihres Arztes. Die Auswirkung von Revolade auf die Schwangerschaft ist nicht bekannt.

- **Wenn Sie schwanger sind** oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, **fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.**
- **Wenden Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode an**, um eine Schwangerschaft zu vermeiden, während Sie Revolade einnehmen.
- **Sollten Sie während der Behandlung mit Revolade schwanger werden**, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Während der Behandlung mit Revolade dürfen Sie nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob Revolade in die Muttermilch übergeht.

→ **Wenn Sie stillen** oder planen zu stillen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Revolade kann Sie schwindlig machen und hat andere Nebenwirkungen, die Ihre Aufmerksamkeit verringern können.

→ **Führen Sie nicht ein Fahrzeug oder bedienen Sie keine Maschinen**, es sei denn, Sie sind sich sicher, dass Sie nicht betroffen sind.

3. Wie ist Revolade einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ändern Sie nicht die Dosis oder das Einnahmeschema für Revolade, es sei denn, Ihr Arzt oder Apotheker hat Sie dazu aufgefordert. Während Sie Revolade einnehmen, werden Sie unter der Obhut eines spezialisierten Arztes, der in der Behandlung Ihrer Erkrankung erfahren ist, stehen.

Wie viel sollten Sie einnehmen?

Zur Behandlung der ITP

Erwachsene und Kinder (6 bis 17 Jahre) - Die übliche Anfangsdosierung bei ITP sind **zwei 25 mg Beutel** Revolade pro Tag. Wenn Sie ost-/südostasiatischer Abstammung sind, können Sie eine **niedrigere Anfangsdosierung von 25 mg** benötigen.

Kinder (1 bis 5 Jahre) - Die übliche Anfangsdosierung bei ITP ist **ein 25 mg Beutel** Revolade pro Tag.

Zur Behandlung der Hepatitis C

Erwachsene - Die übliche Anfangsdosierung bei Hepatitis C ist **ein 25 mg Beutel** Revolade pro Tag. Wenn Sie ost-/südostasiatischer Abstammung sind, nehmen Sie die gleiche **Anfangsdosierung von 25 mg** ein.

Zur Behandlung der SAA

Erwachsene - Die übliche Anfangsdosierung bei SAA sind **zwei 25 mg Beutel** Revolade pro Tag. Wenn Sie ost-/südostasiatischer Abstammung sind, können Sie eine **niedrigere Anfangsdosierung von 25 mg** benötigen.

Es kann 1 bis 2 Wochen dauern, bis die Wirkung von Revolade eintritt. Auf Basis Ihres Ansprechens auf Revolade kann Ihr Arzt Ihnen eine Anpassung der Tagesdosis empfehlen.

Wie ist eine Dosis des Arzneimittels zu geben?

Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist in Beuteln enthalten, deren Inhalt gemischt werden muss, bevor Sie das Arzneimittel einnehmen können. Nach Abschnitt 6 dieser Gebrauchsinformation finden Sie eine **Anleitung für die Anwendung**, wie das Arzneimittel zu mischen und zu geben ist. Wenn Sie Fragen haben oder diese Hinweise zur Anwendung nicht verstehen sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker.

WICHTIG — wenden Sie das Arzneimittel unmittelbar nach Mischung mit Wasser an. Wenn Sie es nicht innerhalb **von 30 Minuten** nach der Zubereitung anwenden, müssen Sie eine neue Dosis mischen. Verwenden Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen nicht erneut. Zur Herstellung jeder Dosis der Revolade-Suspension zum Einnehmen ist eine neue Einweg-Dosier-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zu verwenden.

Wann soll Revolade eingenommen werden?

Stellen Sie sicher, dass

- in den **4 Stunden**, bevor Sie Revolade einnehmen
- und in den **2 Stunden**, **nachdem** Sie Revolade eingenommen haben

Sie **keines** der folgenden Produkte zu sich nehmen bzw. einnehmen:

- **Milchprodukte** wie Käse, Butter, Joghurt oder Eiskrem
- **Milch oder Milchshakes**, Getränke, die Milch, Joghurt oder Sahne enthalten
- **Antazida**, das sind magensäurebindende Arzneimittel zur Behandlung von **Verdauungsstörungen und Sodbrennen**
- einige **Vitamin- und Mineralergänzungsmittel**, die Eisen, Kalzium, Magnesium, Aluminium, Selen und Zink enthalten

Sollten Sie dies tun, wird Revolade nicht mehr richtig von Ihrem Körper aufgenommen.



Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Nahrungsmittel und Getränke, die für Sie geeignet sind.

Wenn Sie eine größere Menge von Revolade eingenommen haben, als Sie sollten

Setzen Sie sich unverzüglich mit einem Arzt oder Apotheker in Verbindung. Wenn möglich zeigen Sie ihnen die Packung oder diese Gebrauchsinformation.

Sie werden auf irgendwelche Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen hin überwacht werden und unverzüglich eine angemessene Behandlung erhalten.

Wenn Sie die Einnahme von Revolade vergessen haben

Nehmen Sie die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht mehr als eine Dosis von Revolade an einem Tag ein.

Wenn Sie die Einnahme von Revolade abbrechen

Unterbrechen Sie die Einnahme von Revolade nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben. Wenn Ihr Arzt Sie anweist, die Behandlung abzubrechen, wird Ihre Blutplättchenzahl vier Wochen lang jede Woche kontrolliert werden. Siehe auch „**Blutungen oder Blutergüsse, nachdem Sie Revolade abgesetzt haben**“ im Abschnitt 4.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Symptome, die beachtet werden müssen: Gehen Sie zum Arzt

Personen, die Revolade entweder bei ITP oder bei niedriger Blutplättchenzahl wegen einer Hepatitis C einnehmen, können Zeichen möglicherweise schwerwiegender Nebenwirkungen entwickeln. **Es ist wichtig, dass Sie sich an einen Arzt wenden, wenn Sie diese Symptome entwickeln.**

Erhöhtes Risiko von Blutgerinnseln

Bestimmte Patienten können ein höheres Risiko von Blutgerinnseln haben, und Arzneimittel wie Revolade können dieses Problem verschlimmern. Der plötzliche Verschluss eines Blutgefäßes durch einen Blutpfropf ist eine gelegentlich auftretende Nebenwirkung und kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen.



Versuchen Sie unverzüglich medizinische Hilfe zu erhalten, wenn Sie Anzeichen und Symptome eines Blutgerinnsels entwickeln, wie:

- **Schwellungen, Schmerzen, Hitzegefühl, Rötungen** oder Spannungsgefühl in **einem Bein**
- **plötzliche Kurzatmigkeit**, insbesondere bei gleichzeitigen stechenden Schmerzen in der Brust oder schnellem Atmen
- Bauchschmerzen (Magenschmerzen), vergrößerter Bauch, Blut im Stuhl.

Probleme mit Ihrer Leber

Revolade kann Veränderungen verursachen, die in Blutuntersuchungen erkennbar sind und Anzeichen einer Lebererkrankung sein können. Probleme mit Ihrer Leber (in Blutuntersuchungen nachweisbare Anstiege von Enzymen) sind häufig und können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen. Andere Probleme mit Ihrer Leber treten gelegentlich auf und können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen.

Wenn Sie irgendeines dieser Anzeichen für ein Leberproblem haben:

- **Gelbfärbung** der Haut oder des Weißes in den Augen (Gelbsucht)
 - ungewöhnlich **dunkelgefärbter Urin**
- **Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.**

Blutungen oder Blutergüsse, nachdem Sie Revolade abgesetzt haben

Innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen von Revolade wird Ihre Blutplättchenzahl üblicherweise auf den Ausgangswert wie vor Behandlungsbeginn mit Revolade gefallen sein. Die niedrigere Blutplättchenzahl kann zu einer Erhöhung des Risikos für Blutungen oder Blutergüsse führen. Ihr Arzt wird Ihre Blutplättchenzahl mindestens über 4 Wochen nach Abbruch der Einnahme von Revolade kontrollieren.

- **Wenden Sie sich an Ihren Arzt**, wenn Sie irgendwelche Blutungen oder Blutergüsse nach Absetzen von Revolade haben.

Einige Personen haben nach Absetzen von Peginterferon, Ribavirin und Revolade **Blutungen im Verdauungsapparat**. Symptome hierfür beinhalten:

- schwarze teerartige Stühle (verfärbte Stühle sind eine gelegentlich auftretende Nebenwirkung und können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
 - Blut in Ihrem Stuhl
 - Erbrechen von Blut oder Erbrochenes, das wie Kaffeesatz aussieht
- **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen irgendeines dieser Symptome auftritt.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in Verbindung mit der Behandlung mit Revolade bei erwachsenen Patienten mit ITP berichtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Erkältung
- Übelkeit (Nausea)
- Durchfall
- Husten
- Infektion der Nase, der Nasennebenhöhlen, des Rachens und der oberen Atemwege (Infektion der oberen Atemwege)
- Rückenschmerzen

Sehr häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Erhöhtes Leberenzym Alanin-Aminotransferase (ALAT, GPT)

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche
- Knochenschmerzen
- Starke Regelblutung
- Halsschmerzen und Schluckbeschwerden
- Augenprobleme einschließlich abnormaler Sehtest, Trockenes Auge, Augenschmerzen und verschwommenes Sehen
- Erbrechen
- Grippe (Influenza)
- Fieberbläschen
- Lungenentzündung
- Reizung und Entzündung (Schwellung) der Nebenhöhlen
- Entzündung (Schwellung) und Infektion der Mandeln
- Infektion der Lunge, Nebenhöhlen, Nase und Rachen
- Entzündung des Zahnfleisches
- Appetitlosigkeit
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- Verminderte Hautempfindungen
- Benommenheit
- Ohrenschmerzen
- Schmerzen, Schwellungen und Empfindlichkeit in einem Ihrer Beine (meist der Wade) mit warmer Haut im betroffenen Bereich (Anzeichen eines Blutgerinnsels in einer tiefen Vene)
- Lokalisierte, mit Blut gefüllte Schwellung durch Verletzung eines Blutgefäßes (Hämatom)
- Hitzewallungen
- Mundprobleme wie Mundtrockenheit, Mundgeruch, empfindliche Zunge, Zahnfleischbluten, Mundgeschwüre
- Laufende Nase
- Zahnschmerzen
- Unterleibsschmerzen
- Abnormale Leberfunktion
- Hautveränderungen einschließlich übermäßiges Schwitzen, juckender, erhabener Hauthausschlag, roten Flecken, Veränderungen im Erscheinungsbild der Haut
- Haarausfall
- Schäumender Urin (Anzeichen für Eiweiß im Urin)
- Fieber, Hitzewallungen
- Brustschmerzen
- Schwächegefühl
- Schlafstörungen, Depression

- Migräne
- Vermindertes Sehvermögen
- Schwindel (Vertigo)
- Blähungen

Häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Abfall der Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie)
- Abfall der Zahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Abfall der Zahl der weißen Blutkörperchen
- Verminderter Hämoglobinwert
- Erhöhte Anzahl von Eosinophilen
- Erhöhte Anzahl von weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Erhöhte Harnsäurewerte
- Verminderte Kaliumwerte
- Erhöhte Kreatininwerte
- Erhöhte Werte von alkalischer Phosphatase
- Erhöhtes Leberenzym Aspartat-Aminotransferase (ASAT, GOT)
- Erhöhtes Bilirubin im Blut (ein Stoff, der in der Leber hergestellt wird)
- Erhöhung der Menge einiger Proteine

Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 100** Behandelten betreffen:

- Allergische Reaktion
- Unterbrechung der Blutversorgung eines Teils des Herzens
- Plötzliche Kurzatmigkeit, besonders wenn diese von stechenden Schmerzen in der Brust und/oder schnellem Atmen begleitet ist, die ein Zeichen für ein BlutgerinnSEL in der Lunge sein kann (siehe „**Erhöhtes Risiko von BlutgerinnSELn**“ weiter vorne im Abschnitt 4)
- Funktionsverlust eines Teils der Lunge, verursacht durch eine Verstopfung in der Lungenarterie
- mögliche Schmerzen, Schwellungen und/oder Rötungen um eine Vene, die Anzeichen für ein BlutgerinnSEL in einer Vene sein können
- Gelbfärbung der Haut und/oder Unterleibsschmerzen, die Anzeichen für eine Blockade der Gallenwege sein könnten, Läsion an der Leber, Leberschädigung durch Entzündung (siehe auch „**Probleme mit Ihrer Leber**“ weiter vorne im Abschnitt 4)
- Leberschädigung durch die Medikation
- Schnellerer Herzschlag, irreguläre Herzschläge, bläuliche Verfärbung der Haut, Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerungen), die Anzeichen für eine Störung im Zusammenhang mit dem Herzen und den Blutgefäßen sein können
- BlutgerinnSEL
- Hitzewallungen
- Schmerzhafte Schwellung der Gelenke, verursacht durch Harnsäure (Gicht)
- Interesselosigkeit, Gemütschwankungen, Weinen, das schwer zu stoppen ist und zu unerwarteten Zeiten auftritt
- Probleme mit dem Gleichgewicht, dem Sprechen und den Nervenfunktionen, Zittern
- Schmerzhafte oder abnormale Hautempfindungen
- Lähmung einer Körperseite
- Migräne mit Aura
- Nervenschädigung
- Erweiterung oder Schwellung von Blutgefäßen, die Kopfschmerzen verursachen
- Augenprobleme einschließlich vermehrte Tränensekretion, Eintrübung der Augenlinse (Katarakt), Netzhautblutung, trockene Augen
- Nasen-, Rachen- und Nasennebenhöhlenbeschwerden, Atembeschwerden im Schlaf
- Blasen/Wunden in Mund und Rachen
- Appetitverlust
- Probleme des Verdauungstrakts einschließlich häufiger Stuhlgang, Lebensmittelvergiftung, Blut im Stuhl, Erbrechen von Blut

- Rektale Blutung, Farbveränderung des Stuhls, Blähungen, Verstopfung
- Mundprobleme, einschließlich trockener oder wunder Mund, Zungenschmerzen, Zahnfleischbluten, Missemmpfindung im Mund
- Sonnenbrand
- Hitzegefühl, Angstzustände
- Rötung oder Schwellung um eine Wunde
- Blutungen um einen Katheter (falls vorhanden) in der Haut
- Fremdkörperempfindung
- Nierenprobleme einschließlich: Nierenentzündung, häufiges nächtliches Wasserlassen, Nierenversagen, weiße Blutzellen im Urin
- Kaltschweißigkeit
- Allgemeines Unwohlsein
- Infektionen der Haut
- Hautveränderungen einschließlich Hautverfärbung, Hautabschälung, Rötung, Jucken und Schwitzen
- Muskelschwäche
- Mastdarm- und Dickdarmkrebs

Gelegentliche Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Auftreten von Vorläuferzellen der weißen Blutkörperchen, die auf bestimmte Krankheiten hinweisen können
- Veränderungen in der Form der roten Blutkörperchen
- Erhöhte Zahl von Blutplättchen
- Verminderte Kalziumwerte
- Abfall der Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie) durch übermäßige Zerstörung der roten Blutkörperchen (hämolytische Anämie)
- Erhöhte Anzahl von Myelozyten
- Erhöhte Anzahl stabkerniger Neutrophile
- Erhöhter Harnstoff im Blut
- Erhöhte Werte von Protein im Urin
- Erhöhte Werte von Albumin im Blut
- Erhöhtes Gesamtprotein
- Verminderter Wert für Albumin im Blut
- Erhöhter pH-Wert des Urins
- Erhöhter Hämoglobinwert

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden in Verbindung mit der Behandlung mit Revolade bei Kindern mit ITP (im Alter von 1 bis 17 Jahren) berichtet:

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinische Fachpersonal, wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend werden.

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10** Kindern betreffen:

- Infektion der Nase, der Nasennebenhöhlen, des Rachens und der oberen Atemwege, Erkältung (Infektion der oberen Atemwege)
- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Husten
- Fieber
- Übelkeit (Nausea)

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 10** Kindern betreffen:

- Schlafstörungen (Insomnie)
- Zahnschmerzen
- Nasen- und Rachenschmerzen
- Juckende, laufende oder verstopfte Nase
- Halsschmerzen, laufende Nase, verstopfte Nase und Niesen
- Mundprobleme, einschließlich trockener oder wunder Mund, empfindliche Zunge, Zahnfleischbluten, Mundgeschwüre

Folgende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Revolade in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin bei Patienten mit HCV berichtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Kopfschmerzen
- Appetitlosigkeit
- Husten
- Übelkeit (Nausea), Durchfall
- Muskelschmerzen, Muskelschwäche
- Juckreiz
- Müdigkeitsgefühl
- Fieber
- ungewöhnlicher Haarausfall
- Schwächegefühl
- Grippeartige Erkrankung
- Schwellungen der Hände oder Füße
- Schüttelfrost

Sehr häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Abfall der Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie)

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Infektion der Harnwege
- Entzündung der Nasenwege, des Rachens und des Mundes, grippeartige Symptome, Mundtrockenheit, wunder oder entzündeter Mund, Zahnschmerzen
- Gewichtsverlust
- Schlafstörungen, ungewöhnliche Schläfrigkeit, Depression, Angstzustände
- Schwindel, Probleme mit der Aufmerksamkeit und dem Gedächtnis, Stimmungsschwankungen
- verminderte Hirnfunktion infolge einer Leberschädigung
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen oder Füßen
- Fieber, Kopfschmerzen
- Augenprobleme einschließlich getrübte Augenlinsen (Katarakt), Augentrockenheit, kleine gelbe Ablagerungen in der Netzhaut, Gelbfärbung des Augenweißes
- Netzhautblutung
- Schwindel (Vertigo)
- schnelle oder irreguläre Herzschläge (Palpitationen), Kurzatmigkeit
- Husten mit Schleimauswurf, laufende Nase, Grippe (Influenza), Fieberbläschen, Halsschmerzen und Schluckbeschwerden
- Probleme des Verdauungstrakts einschließlich Erbrechen, Magenschmerzen, Verdauungsstörungen, Verstopfung, geschwollener Bauch, Geschmacksstörungen, Hämorrhoiden, Magenbeschwerden, geschwollene Blutgefäße und Blutungen in der Speiseröhre (Ösophagus)
- Zahnschmerzen

- Probleme mit Ihrer Leber einschließlich Lebertumor Gelbfärbung des Augenweißes oder der Haut (Gelbsucht), Leberschädigung durch Medikamente (siehe „**Probleme mit Ihrer Leber**“ weiter vorne im Abschnitt 4)
- Hautveränderungen, einschließlich Hautausschlag, Hauttrockenheit, Ekzem, Hautrötung, Juckreiz, übermäßiges Schwitzen, ungewöhnliches Hautwachstum, Haarausfall
- Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten (Arme, Beine, Hände oder Füße), Muskelkrämpfe
- Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, Hautreaktion wie Rötung oder Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle, Brustschmerzen und -beschwerden, Schwellung durch Flüssigkeitsansammlung im Körper oder in den Extremitäten
- Infektion der Nase, der Nasennebenhöhlen, des Rachens und der oberen Atemwege, Erkältung (Infektion der oberen Atemwege), Entzündung der Bronchialschleimhaut
- Depression, Angstzustände, Schlafstörungen, Nervosität

Häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Anstieg des Blutzuckers (Glukose)
- Verringerte Zahl weißer Blutzellen
- Verringerte Zahl von Neutrophilen
- Verminderter Albuminspiegel im Blut
- Verringelter Hämoglobinwert
- Erhöhtes Bilirubin im Blut (ein Stoff, der in der Leber hergestellt wird)
- Veränderung von Enzymen, die die Blutgerinnung kontrollieren

Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 100** Behandelten betreffen:

- Schmerzen beim Wasserlassen
- Störung des Herzrhythmus (QT-Verlängerung)
- Magen-Darm-Grippe (Gastroenteritis), Halsentzündung
- Blasen/Wunden im Mund, Magenentzündung
- Hautveränderungen einschließlich veränderte Farbe, Hautabschälung, Rötung, Jucken, Wunden und Nachtschweiß
- Blutgerinnung in einer Vene zur Leber (mögliche Schädigung der Leber und/oder des Verdauungssystems)
- Abnormale Blutgerinnung in kleinen Blutgefäßen bei Nierenversagen
- Ausschlag, Reaktion an der Einstichstelle, Beschwerden im Brustkorb
- Abfall der Zahl der roten Blutkörperchen (Anämie) durch übermäßige Zerstörung der roten Blutkörperchen (hämolytische Anämie)
- Verwirrtheit, Unruhe
- Leberversagen

Folgende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Revolade bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie (SAA) berichtet:

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend werden.

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Husten
- Kopfschmerzen
- Mund- und Rachenschmerzen
- Durchfall
- Übelkeit
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Gliederschmerzen (Arme, Beine, Hände und Füße)
- Schwindel

- Starkes Müdigkeitsgefühl
- Fieber
- Schüttelfrost
- Juckende Augen
- Bläschenbildung im Mund
- Bauchschmerzen
- Muskelkrämpfe

Sehr häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Abnorme Veränderungen der Knochenmarkzellen
- Erhöhtes Leberenzym Aspartat-Aminotransferase (ASAT, GOT)

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 10** Behandelten betreffen:

- Angstzustände
- Depression
- Kältegefühl
- Allgemeines Unwohlsein
- Augenprobleme einschließlich Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Trübung der Augenlinse (Katarakt), Flecken oder Ablagerungen im Auge (Mouches volantes), trockene Augen, juckende Augen, Gelbfärbung von Augenweiß oder Haut
- Nasenbluten
- Probleme des Verdauungstrakts einschließlich Schluckbeschwerden, Mundschmerzen, geschwollene Zunge, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen/-beschwerden, geschwollener Bauch, Blähungen, Verstopfung, Darmmotilitätsstörung, die Verstopfung, Blähungen, Durchfall und/oder oben genannte Symptome verursachen kann, Verfärbung des Stuhls
- Ohnmacht
- Hautprobleme einschließlich kleine rote oder purpurfarbene Flecken durch Hauteinblutungen (Petechien), Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Hautläsion
- Zahnfleischbluten
- Rückenschmerzen
- Muskelschmerzen
- Knochenschmerzen
- Schwäche (Asthenie)
- Gewebeschwellung, üblicherweise in den unteren Gliedmaßen, infolge von Flüssigkeitseinlagerungen
- Abnorm verfärbter Urin
- Unterbrechung der Blutversorgung der Milz (Milzinfarkt)
- Laufende Nase

Häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Anstieg eines Enzyms aufgrund eines Muskelabbaus (Kreatinphosphokinase)
- Ansammlung von Eisen im Körper (Eisenüberladung)
- Verringerte Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)
- Erhöhtes Bilirubin im Blut (ein Stoff, der in der Leber hergestellt wird)
- Verringerung der Anzahl weißer Blutkörperchen

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit

Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

- Verfärbung der Haut
- Dunkelfärbung der Haut
- Leberschädigung durch die Medikation

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Revolade aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Beutel nach „verwendbar bis“ bzw „EXP“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Öffnen Sie nicht den Folienbeutel, wenn Sie nicht bereit für die Anwendung sind. Nach dem Mischen sollte die Revolade-Suspension zum Einnehmen unmittelbar gegeben werden, kann aber für nicht mehr als 30 Minuten bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie dieses Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Revolade enthält

25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Der Wirkstoff in Revolade ist Eltrombopag. Jeder Beutel enthält ein Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, das 32 mg Eltrombopagdi(olamin), entsprechend 25 mg Eltrombopag, enthält.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Sucralose und Xanthangummi.

Wie Revolade aussieht und Inhalt der Packung

Das Revolade 25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist in Kits mit 30 Beuteln verfügbar. Jeder Beutel enthält ein rotbraunes bis gelbliches Pulver. Jede Packung enthält 30 Beutel, eine wiederverwendbare 40-ml-Mischflasche mit Verschluss und Schraubdeckel und 30 Einweg-Dosier-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slowenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slowenien

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

ANLEITUNG FÜR DIE ANWENDUNG

Revolade 25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

(Eltrombopag)

Lesen und beachten Sie diese Anleitung für die Zubereitung einer Revolade-Dosis und die Gabe an den Patienten. Wenn Sie weitere Fragen haben, oder Sie das Besteck beschädigen oder Sie einen Teil des Bestecks von Ihrem Kit verlieren, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker um Rat.

Bevor Sie beginnen

Lesen Sie zuerst diese Informationenen

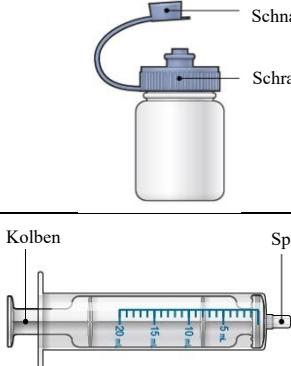
- Das Revolade Pulver darf nur mit **Wasser** von Raumtemperatur gemischt werden.

 **Geben Sie dieses Arzneimittel dem Patienten unmittelbar** nach dem Mischen des Pulvers mit Wasser. Wenn Sie es nicht **innerhalb von 30 Minuten** nach dem Mischen anwenden, müssen Sie eine neue Dosis mischen. Entsorgen Sie die nicht verwendete Mischung in Ihren Haushaltsabfall; **schütten Sie sie nicht in den Abfluss**.

- Achten Sie darauf, dieses Arzneimittel nicht auf Ihre Haut zu bringen. Falls dies passieren sollte, waschen Sie die betroffene Fläche sofort mit Seife und Wasser. Falls Ihre Haut reagieren sollte oder falls Sie irgendwelche Fragen haben sollten, wenden Sie sich an den Arzt.
- Falls Sie etwas Pulver oder Flüssigkeit verschüttet haben, nehmen Sie es mit einem feuchten Tuch auf (siehe Schritt 14 der Anleitung).
- **Sorgen Sie dafür**, dass Kinder nicht mit der Flasche, dem Schnappdeckel, dem Schraubdeckel oder den Spritzen spielen – es besteht Erstickungsgefahr, wenn Kinder diese in den Mund nehmen.

Was Sie benötigen

Jedes Kit Revolade Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält:

30 Beutel mit Pulver	 Schnappdeckel Schraubdeckel
30 Einweg-Dosier-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen	 Kolben Spitze der Spritze

Zur Zubereitung und Anwendung einer Dosis Revolade benötigen Sie:

- Die korrekte Zahl an Beuteln, wie von Ihrem Arzt verschrieben (im Kit enthalten),
- 1 wiederverwendbare Mischflasche mit Schraubdeckel und Schnappdeckel (im Kit enthalten)
- 1 Einweg-Dosier-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (im Kit enthalten)
- 1 sauberes Glas oder Tasse, gefüllt mit Trinkwasser (nicht enthalten)
- Eine Schere zum Aufschneiden des Beutels (nicht enthalten)

Stellen Sie sicher, dass die Flasche, der Schnappdeckel und der Schraubdeckel trocken sind, bevor Sie sie verwenden.

Zur Zubereitung der Dosis

<p>1. Stellen Sie sicher, dass der Schraubdeckel nicht auf der Mischflasche aufgeschraubt ist.</p> <p>2. Befüllen Sie die Spritze mit 20 ml Trinkwasser aus einem Glas oder einer Tasse. Zur Herstellung jeder Dosis der Revolade-Suspension zum Einnehmen ist eine neue Einweg-Dosier-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zu verwenden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drücken Sie den Kolben ganz in die Spritze. • Führen Sie die Spitze der Spritze komplett in das Wasser ein. • Ziehen Sie den Kolben zurück bis an die 20-ml-Markierung der Spritze. 	
<p>3. Füllen Sie das Wasser in die offene Mischflasche ein</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drücken Sie den Kolben langsam komplett in die Spritze. 	
<p>4. Nehmen Sie nur die für eine Dosis verschriebenen Anzahl an Beuteln aus dem Kit.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12,5-mg-Dosis – 1 Beutel (siehe Schritt 9 für die Anleitung, wie ein 25-mg-Beutel eine Dosis von 12,5 mg ergibt.) • 25-mg-Dosis – 1 Beutel • 50-mg-Dosis – 2 Beutel • 75-mg-Dosis – 3 Beutel 	
<p>5. Füllen Sie nun das Pulver aus der verschriebenen Zahl von Beuteln in die Flasche.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klopfen Sie auf das obere Ende jedes Beutels, um sicherzustellen, dass der Inhalt nach unten fällt. • Schneiden Sie das obere Ende jedes Beutels mit einer Schere ab. • Füllen Sie den gesamten Inhalt jedes Beutels in die Mischflasche. • Achten Sie darauf, nichts außerhalb der Mischflasche zu verschütten. 	
<p>6. Schrauben Sie den Schraubdeckel auf die Mischflasche. Vergewissern Sie sich, dass der Schnappdeckel fest auf dem Schraubdeckel sitzt und somit die Flasche verschlossen ist.</p>	
<p>7. Wenden Sie die Mischflasche für mindestens 20 Sekunden behutsam und langsam nach vorne und hinten, um das Wasser mit dem Pulver zu vermischen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schütteln Sie die Flasche nicht zu stark – dies könnte zum Schäumen des Arzneimittels führen. 	
<p>Gabe der Dosis an den Patienten</p> <p>8. Versichern Sie sich, dass der Kolben voll in die Spritze hineingedrückt ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ziehen Sie den Schnappdeckel vom Schraubdeckel der Mischflasche ab. • Stecken Sie die Spitze der Spritze in das Loch im Schraubdeckel der Flasche. 	

<p>9. Füllen Sie das Arzneimittel in die Spritze.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drehen Sie die Mischflasche zusammen mit der Spritze auf den Kopf. • Ziehen Sie den Kolben zurück: <ul style="list-style-type: none"> ◦ bis zur 10-ml-Marke auf der Spritze nur für eine 12,5-mg-Dosis <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ bis das gesamte Arzneimittel in der Spritze ist (für eine 25-mg-, 50-mg- oder 75-mg-Dosis). • Das Arzneimittel ist eine dunkelbraune Flüssigkeit. • Entfernen Sie die Spritze von der Flasche. 	
<p>10. Geben Sie das Arzneimittel dem Patienten. Führen Sie die Gabe unmittelbar nach dem Mischen der Dosis durch.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Führen Sie die Spitze der Spritze innen an die Wange des Patienten. • Drücken Sie langsam den Kolben durch, sodass das Arzneimittel in den Mund des Patienten gelangen kann. Stellen Sie sicher, dass der Patient Zeit zum Schlucken hat. 	
<p>WICHTIG, wenn Sie eine 25-mg-, 50-mg- oder 75-mg-Dosis verabreichen: Sie haben nun dem Patienten fast die gesamte Dosis des Arzneimittels gegeben. Es kann jedoch ein kleiner Rest in der Flasche verbleiben, auch wenn Sie diesen nicht sehen können. Nun müssen Sie noch die Schritte 11 bis 13 durchführen, um sicherzustellen, dass der Patient die gesamte Arzneimitteldosis erhält.</p>	
<p>11. Füllen Sie die Spritze wieder auf, diesmal mit 10 ml Trinkwasser.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginnen Sie damit, den Kolben ganz in die Spritze hinein zu drücken. • Führen Sie die Spitze der Spritze komplett in das Wasser ein. • Ziehen Sie den Kolben zurück bis an die 10-ml-Markierung der Spritze. 	
<p>12. Füllen Sie das Wasser in die Mischflasche ein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stecken Sie die Spitze der Spritze in das Loch im Schraubdeckel der Flasche. • Drücken Sie langsam den Kolben komplett in die Spritze hinein. • Drücken Sie den Schnappdeckel wieder fest auf den Schraubverschluss der Mischflasche. 	
<p>13. Wiederholen Sie die Schritte 7 bis 10 – Schütteln Sie die Flasche behutsam, um den Rest des Arzneimittels zu vermischen; dann geben Sie den gesamten Rest an Flüssigkeit dem Patienten.</p>	
<p>WICHTIG, wenn Sie eine 12,5-mg-Dosis verabreichen: Verwenden Sie die in der Mischflasche verbliebene Mischung nicht für eine weitere Dosis. Sprechen Sie mit Ihrem Apotheker darüber, wie die restliche Mischung entsorgt werden soll.</p>	
<p>Reinigung</p>	
<p>14. Falls Sie etwas Pulver oder Arzneimittelmischung verschüttet haben sollten, entfernen Sie es mit einem feuchten Wegwerftuch. Sie können auch Wegwerfhandschuhe tragen, sodass Ihre Haut nicht beschmutzt wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entsorgen Sie Tücher und Handschuhe, die für die Reinigung von Verschüttetem verwendet wurden, mit Ihrem Haushaltsabfall. 	

15. Reinigen Sie die Ausrüstung zum Mischen.

- Entsorgen Sie die gebrauchte Dosier-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen. Zur Herstellung jeder Dosis der Revolade-Suspension zum Einnehmen ist eine neue Dosier-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zu verwenden.
- **Spülen Sie** die Mischflasche und den Schnappdeckel unter fließendem Wasser (die Mischflasche kann durch das Arzneimittel verfärbt werden, was normal ist).
- Lassen Sie die Ausrüstung an der Luft **trocknen**.
- **Waschen Sie Ihre Hände** mit Seife und Wasser.

Entsorgen Sie die Flasche nach dem Aufbrauchen aller 30 Beutel aus dem Kit. Benutzen Sie für die neuen 30 Beutel immer ein komplett neues Kit.

Bewahren Sie das Revolade Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, einschließlich des Dosierungskits, und alle Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.