Το παρόν έγγραφο αποτελεί τις εγκεκριμένες πληροφορίες προϊόντος για το Eltrombopag Accord, ενώ επισημαίνονται οι αλλαγές που επήλθαν στις πληροφορίες προϊόντος σε συνέχεια της προηγούμενης διαδικασίας (EMA/VR/0000269269).

Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eltrombopag-accord>

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eltrombopag Accord 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Eltrombopag Accord 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Eltrombopag Accord 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Eltrombopag Accord 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Eltrombopag Accord 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμη με 12,5 mg ελτρομβοπάγη.

Eltrombopag Accord 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμη με 25 mg ελτρομβοπάγη.

Eltrombopag Accord 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμη με 50 mg ελτρομβοπάγη.

Eltrombopag Accord 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμη με 75 mg ελτρομβοπάγη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκία).

Eltrombopag Accord 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πορτοκαλί έως καφέ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με ανάγλυφο το αρχικό «Ι» στη μία πλευρά και διάμετρο περίπου 5,5 mm.

Eltrombopag Accord 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σκούρο ροζ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με ανάγλυφα τα αρχικά «ΙΙ» στη μία πλευρά και διάμετρο περίπου 8 mm.

Eltrombopag Accord 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με ανάγλυφα τα αρχικά «ΙΙΙ» στη μία πλευρά και διάμετρο περίπου 10 mm.

Eltrombopag Accord 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κόκκινο έως καφέ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με ανάγλυφα τα αρχικά «ΙV» στη μία πλευρά και διάμετρο περίπου 12 mm.

**4. Κλινικές πληροφορίες**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Eltrombopag Accord ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πρωτοπαθή αυτοάνοση θρομβοπενία (ΙΤP) οι οποίοι είναι ανθεκτικοί σε άλλες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Το Eltrombopag Accord ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 1 έτους και άνω με πρωτοπαθή αυτοάνοση θρομβοπενία (ΙΤP) που διαρκεί 6 μήνες ή περισσότερο από τη διάγνωση και οι οποίοι είναι ανθεκτικοί σε άλλες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Το Eltrombopag Accord ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας, ο βαθμός της οποίας αποτελεί τον κύριο παράγοντα που εμποδίζει την έναρξη ή περιορίζει την ικανότητα διατήρησης της βέλτιστης θεραπείας που βασίζεται στην ιντερφερόνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία με ελτρομβοπάγη θα πρέπει να ξεκινά και να παραμένει υπό την επίβλεψη ιατρού ο οποίος έχει εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών παθήσεων ή στη διαχείριση της χρόνιας ηπατίτιδας C και των επιπλοκών της.

Δοσολογία

Οι απαιτήσεις για χορήγηση της δόσης της ελτρομβοπάγης πρέπει να εξατομικεύονται με βάση τους αριθμούς αιμοπεταλίων του ασθενούς. Στόχος της θεραπείας με ελτρομβοπάγη δεν θα πρέπει να είναι η αποκατάσταση του αριθμού αιμοπεταλίων.

Η ελτρομβοπάγη διατίθεται ως κόνις για πόσιμο εναιώρημα υπό άλλες εταιρικές επωνυμίες. Η κόνις για πόσιμο εναιώρημα μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερη έκθεση στην ελτρομβοπάγη από την φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου (βλ. παράγραφο 5.2) Όταν εναλλάσσονται οι φαρμακοτεχνικές μορφές του δισκίου και της κόνεος για πόσιμο εναιώρημα, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία για 2 εβδομάδες.

*Αυτοάνοση (πρωτοπαθής) θρομβοπενία*

Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση της ελτρομβοπάγης προκειμένου να επιτευχθεί και να διατηρηθεί ένας αριθμός αιμοπεταλίων ≥50.000/µl. Οι προσαρμογές της δόσης βασίζονται στην ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Η ελτρομβοπάγη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Σε κλινικές μελέτες, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων γενικά αυξήθηκαν μέσα σε 1 έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της ελτρομβοπάγης και μειώθηκαν μέσα σε 1 έως 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή του.

*Ενήλικες και παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας 6 έως 17 ετών*

Η συνιστώμενη αρχική δόση της ελτρομβοπάγης είναι 50 mg μια φορά ημερησίως. Σε ασθενείς με καταγωγή από την Ανατολική-/Νοτιοανατολική Ασία, η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να ξεκινά σε μειωμένη δόση ίση με 25 mg μια φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

*Παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας 1 έως 5 ετών*

Η συνιστώμενη αρχική δόση eltrοmbopag είναι 25 mg μια φορά ημερησίως.

*Παρακολούθηση και αναπροσαρμογή της δόσης*

Μετά από την έναρξη της ελτρομβοπάγης, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται για να επιτευχθεί και να διατηρηθεί αριθμός αιμοπεταλίων ≥50.000/µl όπως χρειάζεται για να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Η ημερήσια δόση των 75mg δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

Οι κλινικοί αιματολογικοί και ηπατικοί έλεγχοι θα πρέπει να διενεργούνται καθ’ όλη τη διάρκεια της θεραπείας με ελτρομβοπάγη και το δοσολογικό σχήμα της ελτρομβοπάγης να τροποποιείται με βάση τους αριθμούς των αιμοπεταλίων, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1. Κατά τη θεραπεία με ελτρομβοπάγη, οι γενικές εξετάσεις αίματος (FBCs), συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των αιμοπεταλίων και επιχρισμάτων περιφερικού αίματος θα πρέπει να αξιολογούνται εβδομαδιαίως μέχρι να επιτευχθεί σταθερός αριθμός αιμοπεταλίων (≥50.000/µl για τουλάχιστον 4 εβδομάδες). Στη συνέχεια οι FBCs συμπεριλαμβανομένων των αριθμών των αιμοπεταλίων και επιχρισμάτων περιφερικού αίματος θα πρέπει να αξιολογούνται μηνιαίως.

Πίνακας 1 Προσαρμογές της δόσης της ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με ITP

|  |  |
| --- | --- |
| Αριθμός αιμοπεταλίων | Προσαρμογή δόσης ή ανταπόκριση |
| <50.000/µl μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες θεραπείας | Αύξηση ημερήσιας δόσης κατά 25 mg μέχρι τη μέγιστη δόση των 75 mg/ημέρα\*. |
| ≥50.000/µl έως ≤150.000/µl | Χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη δόση ελτρομβοπάγης και/ή συγχορηγούμενου φαρμάκου για την θεραπεία της ΙΤΡ, ώστε να διατηρηθούν οι αριθμοί των αιμοπεταλίων προς αποφυγή ή μείωση της αιμορραγίας. |
| >150.000/µl έως ≤250.000/µl | Μειώστε την ημερήσια δόση κατά 25 mg. Αναμείνατε 2 εβδομάδες για να εκτιμήσετε το αποτέλεσμα αυτού και τυχόν μεταγενέστερες προσαρμογές της δόσης♦. |
| >250.000/µl | Διακόψτε την ελτρομβοπάγη, αυξήστε τη συχνότητα παρακολούθησης των αιμοπεταλίων σε δύο φορές την εβδομάδα.  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι ≤100.000/µl, ξεκινήστε και πάλι τη θεραπεία σε ημερήσια δόση μειωμένη κατά 25 mg. |

\* Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg ελτρομβοπάγη μια φορά κάθε δεύτερη ημέρα αύξηση της δόσης σε 25 mg την ημέρα.

♦ Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg ελτρομβοπάγη μια φορά ημερησίως θα πρέπει να ληφθεί υπόψη δόση 12,5 mg μια φορά ημερησίως, ή εναλλακτικά 25 mg μια φορά κάθε δεύτερη ημέρα.

Η ελτρομβοπάγη μπορεί να χορηγείται επιπλέον άλλων φαρμακευτικών προϊόντων για την ΙΤΡ. Το δοσολογικό σχήμα των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για την ΙΤΡ θα πρέπει να τροποποιείται, όπως ενδείκνυται ιατρικά, προς αποφυγή υπερβολικών αυξήσεων των αριθμών των αιμοπεταλίων κατά τη θεραπεία με ελτρομβοπάγη.

Είναι αναγκαίο να περιμένετε τουλάχιστον 2 εβδομάδες, ώστε να διαπιστώσετε την επίδραση τυχόν αναπροσαρμογής της δόσης στην αιμοπεταλιακή ανταπόκριση του ασθενούς πριν λάβετε υπόψη άλλη αναπροσαρμογή της δόσης.

Η συνήθης αναπροσαρμογή της δόσης της ελτρομβοπάγης, είτε μείωση, είτε αύξηση, θα ήταν 25 mg μια φορά ημερησίως.

*Διακοπή*

Η θεραπεία με ελτρομβοπάγη θα πρέπει να διακόπτεται εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν αυξηθεί σε επίπεδο επαρκές για την αποφυγή κλινικά σημαντικής αιμορραγίας μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με ελτρομβοπάγη στα 75 mg μια φορά ημερησίως.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται κλινικά κατά διαστήματα και η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να αποφασίζεται σε μεμονωμένη βάση από τον θεράποντα ιατρό. Σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση σχετικά με τη σπληνεκτομή. Η επανεμφάνιση θρομβοπενίας είναι πιθανή μετά από διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

*Θρομβοπενία που σχετίζεται με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV)*

Όταν η ελτρομβοπάγη χορηγείται σε συνδυασμό με αντιικά θα πρέπει να γίνεται αναφορά στις πλήρεις περιλήψεις χαρακτηριστικών του προϊόντος των αντίστοιχων συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για αναλυτικά στοιχεία των σχετικών πληροφοριών για την ασφάλεια ή τις αντενδείξεις.

Σε κλινικές μελέτες, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων γενικά άρχισαν να αυξάνονται εντός 1 εβδομάδας από την έναρξη της ελτρομβοπάγης. Ο σκοπός της θεραπείας με την ελτρομβοπάγη θα πρέπει να είναι η επίτευξη του ελάχιστου αριθμού αιμοπεταλίων που χρειάζεται για την έναρξη αντιικής θεραπείας, σε συμφωνία με τις συστάσεις της κλινικής πρακτικής. Κατά τη διάρκεια της αντιικής θεραπείας, ο σκοπός της θεραπείας θα πρέπει να είναι η διατήρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ένα επίπεδο το οποίο αποτρέπει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών αιμορραγίας, συνήθως γύρω στα 50.000-75.000/µl. Αριθμοί αιμοπεταλίων >75.000/µl θα πρέπει να αποφεύγονται. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση της ελτρομβοπάγης που απαιτείται για την επίτευξη των στόχων. Οι προσαρμογές της δόσης βασίζονται στην ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

*Αρχικό δοσολογικό σχήμα*

Η χορήγηση της ελτρομβοπάγης θα πρέπει να ξεκινά στη δόση των 25 mg μια φορά ημερησίως Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με HCV με καταγωγή από την Ανατολική-/Νοτιοανατολική Ασία ή ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

*Παρακολούθηση και αναπροσαρμογή της δόσης*

Η δόση της ελτρομβοπάγης πρέπει να προσαρμόζεται ανά 25 mg κάθε 2 εβδομάδες για την επίτευξη του επιθυμητού αριθμού των αιμοπεταλίων που απαιτείται για την έναρξη της αντιικής θεραπείας. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται κάθε εβδομάδα πριν από την επόμενη δόση της αντιικής θεραπείας. Κατά την έναρξη της αντιικής θεραπείας, ενδέχεται να μειωθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγονται οι άμεσες προσαρμογές της δόσης της ελτρομβοπάγης (βλ. Πίνακα 2).

Κατά τη διάρκεια της αντιικής θεραπείας, η δόση της ελτρομβοπάγης πρέπει να προσαρμόζεται ως απαιτείται για την αποφυγή μείωσης της δόσης της πεγκιντερφερόνης λόγω της μείωσης του αριθμού αιμοπεταλίων, που ενδέχεται να θέσει τον ασθενή σε κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας (βλ. Πίνακα 2). Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαίως κατά τη διάρκεια της αντιικής θεραπείας έως την επίτευξη σταθερού αριθμού αιμοπεταλίων, συνήθως περίπου 50.000‑75.000/µl. Οι FBCs συμπεριλαμβανομένων του αριθμού των αιμοπεταλίων και επιχρισμάτων περιφερικής κυκλοφορίας θα πρέπει να διενεργούνται μηνιαίως μετέπειτα. Θα πρέπει να εξετάζονται μειώσεις της ημερήσιας δόσης κατά 25 mg αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων υπερβαίνει τον απαιτούμενο στόχο. Συνιστάται αναμονή 2 εβδομάδων για την αξιολόγηση αυτών των επιδράσεων και τυχόν μεταγενέστερων προσαρμογών της δόσης.

Η δόση των 100 mg μια φορά ημερησίως ελτρομβοπάγης δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

**Πίνακας 2 Προσαρμογές της δόσης της ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με HCV κατά τη διάρκεια αντιικής θεραπείας**

|  |  |
| --- | --- |
| Αριθμός αιμοπεταλίων | Προσαρμογή δόσης ή ανταπόκριση |
| <50.000/µl μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες θεραπείας | Αύξηση ημερήσιας δόσης κατά 25 mg μέχρι τη μέγιστη δόση των 100 mg/ημέρα. |
| ≥50.000/µl έως ≤100.000/µl | Χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη δόση ελτρομβοπάγης ως απαιτείται προς αποφυγή μειώσεων της δόσης της πεγκιντερφερόνης. |
| >100.000/µl έως ≤150.000/µl | Μειώστε την ημερήσια δόση κατά 25 mg. Αναμείνατε 2 εβδομάδες για να εκτιμήσετε το αποτέλεσμα αυτού και τυχόν μεταγενέστερες προσαρμογές της δόσης♦. |
| >150.000/µl | Διακόψτε την ελτρομβοπάγη. Αυξήστε τη συχνότητα παρακολούθησης των αιμοπεταλίων σε δύο φορές την εβδομάδα.  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι ≤100.000/µl, ξεκινήστε και πάλι τη θεραπεία σε ημερήσια δόση μειωμένη κατά 25 mg\*. |

\* Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg ελτρομβοπάγη μια φορά ημερησίως, θα πρέπει να εξετάζεται η εκ νέου χορήγηση στα 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα.

♦ Κατά την έναρξη της αντιικής θεραπείας, ενδέχεται να μειωθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων, ως εκ τούτου θα πρέπει να αποφεύγονται οι άμεσες μειώσεις της δόσης της ελτρομβοπάγης.

*Διακοπή*

Εάν μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας με ελτρομβοπάγη στα 100 mg δεν έχει επιτευχθεί το απαιτούμενο επίπεδο αιμοπεταλίων για την έναρξη αντιικής θεραπείας, η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Η θεραπεία με ελτρομβοπάγη θα πρέπει να διακόπτεται όταν διακόπτεται η αντιική θεραπεία εκτός αν δικαιολογείται διαφορετικά. Η υπερβολική ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή οι σημαντικές ανωμαλίες των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας επίσης απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

*Ειδικοί πληθυσμοί*

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να χρησιμοποιούν την ελτρομβοπάγη με προσοχή και στενή παρακολούθηση, για παράδειγμα με έλεγχο της κρεατινίνης του ορού και/ή κάνοντας εξέταση ούρων (βλ. παράγραφο 5.2).

*Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Η ελτρομβοπάγη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ITP με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βαθμός Child-Pugh ≥5) εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον αναγνωρισμένο κίνδυνο θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν η χρήση ελτρομβοπάγης θεωρηθεί απαραίτητη σε ασθενείς με ITP με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, η αρχική δόση πρέπει να είναι 25 mg μια φορά ημερησίως. Μετά την έναρξη χορήγησης ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίαςθα πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα παρατήρησης 3 εβδομάδων πριν την αύξηση της δόσης.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με θρομβοπενία που πάσχουν από χρόνια HCV και ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βαθμολογία κατά Child-Pugh≤6). Οι ασθενείς με χρόνια HCV και έκπτωση της ηπατικής λειτουργίαςθα πρέπει να ξεκινούν την ελτρομβοπάγη στη δόση των 25 mg μια φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2). Μετά την έναρξη της ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίαςθα πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα παρατήρησης 2 εβδομάδων πριν την αύξηση της δόσης.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της μη αντιρρόπησης ήπατος και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΘΕΕ) σε ασθενείς με θρομβοπενία με προχωρημένη χρόνια ηπατική νόσο που αντιμετωπίζονται με ελτρομβοπάγη είτε στα πλαίσια της προετοιμασίας για επεμβατική διαδικασία ή σε ασθενείς με HCV που υποβάλλονται σε αντιική θεραπεία και θρομβοεμβολικών επεισοδίων (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

*Ηλικιωμένοι*

Τα δεδομένα από τη χρήση της ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με ITP ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένα και δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με ITP ηλικίας άνω των 85 ετών. Στις κλινικές μελέτες με ελτρομβοπάγη, δεν παρατηρήθηκαν συνολικά κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια της ελτρομβοπάγης ανάμεσα σε ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών και νεότερους ασθενείς. Η λοιπή αναφερόμενη κλινική εμπειρία δεν έχει αναγνωρίσει διαφορές στις ανταποκρίσεις ανάμεσα στους ηλικιωμένους και τους νεότερους ασθενείς, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί η μεγαλύτερη ευαισθησία ορισμένων μεγαλύτερων ατόμων (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα δεδομένα από τη χρήση της ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με HCV ηλικίας άνω των 75 ετών είναι περιορισμένα. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ασθενείς από την Ανατολική-/Νοτιοανατολική Ασία*

Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με καταγωγή από την Ανατολική-/ΝοτιοανατολικήΑσία, περιλαμβανομένων αυτών με ηπατική δυσλειτουργία, το eltrombpag πρέπει να χορηγείται σε δόση 25 mg μια φορά (βλ. παράγραφο 5.2).

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων του ασθενούς θα πρέπει να συνεχίσει να παρακολουθείται και να τηρούνται τα συνήθη κριτήρια για περαιτέρω τροποποίηση της δόσης.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Eltrombopag Accord δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους με ITP λόγω ανεπαρκών δεδομένων στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ελτρομβοπάγης σε παιδιά και εφήβους (<18 ετών) με χρόνια θρομβοκυτταροπενία που σχετίζεται με HCV δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον δύο ώρες πριν ή τέσσερις ώρες μετά από οποιαδήποτε προϊόντα, όπως αντιόξινα, γαλακτοκομικά προϊόντα (ή λοιπά διατροφικά προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο) ή συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα (π.χ. σίδηρος, ασβέστιο, μαγνήσιο, αργίλιο, σελήνιο και ψευδάργυρος) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην ελτρομβοπάγη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της δυνητικά θανατηφόρας μη αντιρρόπησης ήπατος και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV με προχωρημένη χρόνια ηπατική νόσο, όπως ορίζεται από τα χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ≤35g/l ή τη βαθμολογία σύμφωνα με το μοντέλο για την ηπατική νόσο τελικού σταδίου (MELD) ≥10, κατά τη θεραπεία με ελτρομβοπάγη σε συνδυασμό με θεραπεία που βασίζεται στην ιντερφερόνη. Επίσης, τα οφέλη της θεραπείας όσον αφορά το ποσοστό επίτευξης διαρκούς ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν μέτρια σε αυτούς τους ασθενείς (ειδικά για εκείνους με αρχική τιμή λευκωματίνης ≤35 g/l) συγκριτικά με την ομάδα συνολικά. Η θεραπεία με την ελτρομβοπάγη σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να ξεκινά μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση της προχωρημένης HCV και μόνο όταν οι κίνδυνοι εμφάνισης θρομβοπενίας ή προσωρινής διακοπής της αντιικής θεραπείας απαιτούν παρέμβαση. Απαιτείται στενή παρακολούθηση αυτών των ασθενών, στην περίπτωση που η θεραπεία θεωρείται ότι ενδείκνυται κλινικά.

Συνδυασμός με αντιικούς παράγοντες άμεσης δράσης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε συνδυασμό με αντιικούς παράγοντες άμεσης δράσης που έχουν εγκριθεί για την αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Κίνδυνος ηπατοτοξικότητας

Η χορήγηση ελτρομβοπάγης μπορεί να προκαλέσει μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία και σοβαρή ηπατοτοξικότητα, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.8).

Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και η χολερυθρίνη ορού θα πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη της ελτρομβοπάγης, ανά 2 εβδομάδες κατά τη φάση προσαρμογής της δόσης και μηνιαίως μετά από τεκμηρίωση σταθερής δόσης. Η ελτρομβοπάγη αναστέλλει τα UGT1A1 και OATP1B1, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε έμμεση υπερχολερυθριναιμία. Αν τα επίπεδα της χολερυθρίνης είναι αυξημένα πρέπει να πραγματοποιείται προσδιορισμός του κλάσματος. Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ελέγχων ορού θα πρέπει να αξιολογούνται με επαναληπτικό έλεγχο μέσα σε 3 έως 5 ημέρες. Εάν επιβεβαιωθούν οι μη φυσιολογικές τιμές, οι ηπατικοί έλεγχοι ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να υποχωρήσουν, να σταθεροποιηθούν ή να επανέλθουν στα αρχικά επίπεδα οι μη φυσιολογικές τιμές. Η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να διακόπτεται εάν αυξηθούν τα επίπεδα ALT (≥3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο [x ULN] σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή ≥3x την τιμή αναφοράς ή >5 x ULN, όποιο είναι χαμηλότερο σε ασθενείς με αυξήσεις στα επίπεδα των τρανσαμινασών προ-θεραπείας) και είναι:

* επιδεινούμενα, ή
* εμμένοντα για ≥4 εβδομάδες, ή
* συνοδεύονται από αυξημένη άμεση χολερυθρίνη, ή
* συνοδεύονται από κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης ή ενδείξεις μη αντιρρόπησης ήπατος

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με ηπατοπάθεια. Σε ασθενείς με ITP και SAA θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια μικρότερη δόση έναρξης ελτρομβοπάγης. Απαιτείται στενή παρακολούθηση όταν χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Μη αντιρρόπηση ήπατος (χρήση με ιντερφερόνη)

Μη αντιρρόπηση ήπατος σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C: Απαιτείται παρακολούθηση για τους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης (≤35 g/l) ή με βαθμολογία MELD ≥ 10 κατά την έναρξη.

Οι ασθενείς με χρόνια HCV και ηπατική κίρρωση μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο μη αντιρρόπησης ήπατος όταν λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη-α. Σε δύο ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV, παρουσιάστηκε πιο συχνά μη αντιρρόπηση ήπατος (ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κιρσορραγία, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα) στο σκέλος της ελτρομβοπάγης (11%) σε σχέση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (6%). Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης (≤35 g/l) ή με βαθμολογία MELD ≥ 10 κατά την έναρξη, παρατηρήθηκε 3 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης μη αντιρρόπησης ήπατος καθώς και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θανατηφόρου ανεπιθύμητου συμβάντος σε σύγκριση με τα άτομα με λιγότερο προχωρημένη ηπατοπάθεια. Επίσης, τα οφέλη της θεραπείας όσον αφορά το ποσοστό επίτευξης SVR σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν μέτρια σε αυτούς τους ασθενείς (ειδικά για εκείνους με αρχική τιμή λευκωματίνης ≤35g/l) συγκριτικά με την ομάδα συνολικά. Σε αυτούς τους ασθενείς η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων οφελών σε σύγκριση με τους κινδύνους. Οι ασθενείς με τέτοια χαρακτηριστικά θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα μη αντιρρόπησης ήπατος. Για τα κριτήρια διακοπής θα πρέπει να γίνεται αναφορά στην αντίστοιχη περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της ιντερφερόνης. Η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να διακόπτεται στην περίπτωση που η αντιική θεραπεία διακοπεί λόγω μη αντιρρόπησης ήπατος.

Θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV που έλαβαν θεραπεία που βασίζεται σε ιντερφερόνη (n=1.439), 38 από τους 955 ασθενείς (4%) που αντιμετωπίστηκαν με ελτρομβοπάγη και 6 από τους 484 ασθενείς (1%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν ΘΕΕ. Οι θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές που αναφέρθηκαν συμπεριλάμβαναν φλεβικά και αρτηριακά επεισόδια. Τα ΘΕΕ στην πλειονότητα τους δεν ήταν σοβαρά και απέδραμαν έως το τέλος της μελέτης. Το πιο συχνό ΘΕΕ και στις δύο ομάδες θεραπείας ήταν θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (2% στους ασθενείς που έλαβαν ελτρομβοπάγη έναντι <1% για το εικονικό φάρμακο). Δεν παρατηρήθηκε ειδική χρονική σχέση μεταξύ της έναρξης της θεραπείας και της εμφάνισης των ΘΕΕ. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης (≤35 g/l) ή βαθμολογία MELD ≥10 παρουσίασαν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ από εκείνους με υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης. Οι ασθενείς ηλικίας ≥60 ετών διέτρεχαν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς. Σε αυτούς τους ασθενείς η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων οφελών σε σύγκριση με τους κινδύνους. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ΘΕΕ.

Ο κίνδυνος ΘΕΕ έχει βρεθεί αυξημένος σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια (CLD) που έλαβαν 75 mg ελτρομβοπάγη μια φορά ημερησίως για 2 εβδομάδες ως προετοιμασία για χειρουργική επέμβαση. Έξι από τους 143 (4%) ενήλικες ασθενείς με CLD που έλαβαν ελτρομβοπάγη παρουσίασαν ΘΕΕ (όλα του συστήματος της πυλαίας φλέβας) και δύο από τους 145 (1%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια (ένα στο σύστημα της πυλαίας φλέβας και ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου). Πέντε από τους 6 ασθενείς που έλαβαν ελτρομβοπάγη παρουσίασαν την θρομβωτική επιπλοκή σε αριθμό αιμοπεταλίων >200.000/µl και εντός 30 ημερών από την τελευταία δόση ελτρομβοπάγης. Η ελτρομβοπάγη δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια στα πλαίσια προετοιμασίας για επεμβατικές διαδικασίες.

Στις κλινικές μελέτες της ελτρομβοπάγης στην ITP, παρατηρήθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια σε χαμηλούς και φυσιολογικούς αριθμούς αιμοπεταλίων. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση της ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολή. Συμπεριλαμβάνονται, χωρίς όμως να περιορίζονται σε κληρονομικούς (π.χ. Παράγοντας Leiden V) ή επίκτητους παράγοντες κινδύνου (π.χ. ανεπάρκεια ATIII, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο), προχωρημένη ηλικία, ασθενείς με παρατεταμένες περιόδους ακινητοποίησης, κακοήθειες, αντισυλληπτικά και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, χειρουργείο/τραυματισμός, παχυσαρκία και κάπνισμα. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνεται υπόψη η μείωση της δόσης ή η διακοπή της θεραπείας με ελτρομβοπάγη εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων υπερβεί τα επιθυμητά επίπεδα (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ισοζύγιο κινδύνου-οφέλους σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ΘΕΕ οποιασδήποτε αιτιολογίας.

Σε μία κλινική μελέτη στην ανθεκτική SAA, δεν διαπιστώθηκε κανένα περιστατικό ΘΕΕ εντούτοις ο κίνδυνος τέτοιων περιστατικών δεν μπορεί να αποκλειστεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών που έχουν εκτεθεί. Καθώς η υψηλότερη εγκεκριμένη δόση ενδείκνυται για ασθενείς με SAA (150 mg/ημέρα) και λόγω της φύσης της αντίδρασης, μπορεί να αναμένεται ΘΕΕ σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Η ελτρομβοπάγη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ITP και έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βαθμός Child-Pugh ≥ 5) εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον διαπιστωμένο κίνδυνο θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας. Εάν κριθεί κατάλληλη η χορήγηση θεραπείας, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν η ελτρομβοπάγη χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Αιμορραγία μετά από διακοπή ελτρομβοπάγης

Θρομβοπενία είναι πιθανόν να επανεμφανιστεί σε ασθενείς με ITP κατά τη διακοπή της θεραπείας με ελτρομβοπάγη. Μετά από διακοπή της ελτρομβοπάγης, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα μέσα σε 2 εβδομάδες στην πλειονότητα των ασθενών, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία*.* Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται εάν διακοπεί η θεραπεία με ελτρομβοπάγη παρουσία αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων. Συνιστάται ότι, εάν διακοπεί η θεραπεία με ελτρομβοπάγη, να ξεκινήσει εκ νέου η θεραπεία ΙΤΡ σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία. Στην πρόσθετη ιατρική διαχείριση μπορεί να συμπεριλαμβάνεται η διακοπή θεραπείας με αντιπηκτικά ή/και αντιαιμοπεταλιακά, η αναστροφή της αντιπηκτικότητας ή η αιμοπεταλιακή υποστήριξη. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται εβδομαδιαίως επί 4 εβδομάδες μετά από διακοπή της ελτρομβοπάγης.

Σε κλινικές μελέτες της HCV, αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης γαστρεντερικής αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών και θανατηφόρων περιπτώσεων, μετά από διακοπή της πεγκιντερφερόνης, της ριμπαβιρίνης και της ελτρομβοπάγης. Μετά από τη διακοπή της θεραπείας οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Σχηματισμός ρετικουλίνης μυελού των οστών και κίνδυνος εμφάνισης ίνωσης του μυελού των οστών

Η ελτρομβοπάγη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ή εξέλιξης ινών ρετικουλίνης εντός του μυελού των οστών. Η σχετικότητα αυτού του ευρήματος, όπως με άλλους αγωνιστές των υποδοχέων θρομβοποιητίνης (TPO-R), δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί.

Πριν από την έναρξη της ελτρομβοπάγης, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το επίχρισμα περιφερικού αίματος, ώστε να τεκμηριωθεί αρχικό επίπεδο κυτταρικών μορφολογικών ανωμαλιών. Μετά από την αναγνώριση σταθερής δόσης ελτρομβοπάγης, θα πρέπει να πραγματοποιείται μηνιαίως γενική εξέταση αίματος (FBC) με αριθμό λευκοκυττάρων (WBC) κατά τύπο. Εάν παρατηρηθούν ανώριμα ή δυσπλαστικά κύτταρα, θα πρέπει να εξετασθούν τα επιχρίσματα περιφερικού αίματος για νέες ή επιδεινούμενες μορφολογικές ανωμαλίες (π.χ. δακρύρροια και εμπύρηνα ερυθροκύτταρα, ανώριμα λευκοκύτταρα) ή κυτταροπενίες. Εάν ο ασθενής αναπτύξει νέες ή επιδεινούμενες μορφολογικές ανωμαλίες ή κυτταροπενίες, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ελτρομβοπάγη και να ληφθεί βιοψία μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένης χρώσης για ίνωση.

Εξέλιξη υπαρχόντων μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (MDS)

Υπάρχει θεωρητική ανησυχία ότι οι αγωνιστές του TPO-R μπορούν να διεγείρουν την εξέλιξη υφιστάμενων αιματολογικών κακοηθειών όπως το MDS. Οι αγωνιστές των TPO-R είναι αυξητικοί παράγοντες που οδηγούν σε θρομβοποιητική επέκταση προγεννητικών κυττάρων, διαφοροποίηση και παραγωγή αιμοπεταλίων. Ο TPO-R εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των κυττάρων της μυελογενούς σειράς.

Σε κλινικές μελέτες με ένα αγωνιστή TPO-R σε ασθενείς με MDS, παρατηρήθηκαν περιστατικά παροδικών αυξήσεων του αριθμού των βλαστικών κυττάρων και αναφέρθηκαν περιστατικά εξέλιξης της νόσου MDS σε οξεία μυελογενή λευκαιμία (AML).

Η διάγνωση της ITP ή SAA σε ενήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με τον αποκλεισμό άλλων κλινικών καταστάσεων που παρουσιάζονται με την θρομβοπενία, ιδιαίτερα θα πρέπει να αποκλεισθεί η διάγνωση MDS. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναρρόφησης μυελού των οστών και βιοψίας κατά την πορεία της πάθησης και της θεραπευτικής αγωγής, ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών, αυτών με συστηματικά συμπτώματα ή μη φυσιολογικά σημεία όπως αυξημένα περιφερικά βλαστικά κύτταρα.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης δεν έχουν τεκμηριωθεί για τη θεραπεία της θρομβοπενίας που οφείλεται σε MDS. Η ελτρομβοπάγη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εκτός κλινικών μελετών για την θεραπεία της θρομβοπενίας λόγω MDS.

Κυτταρογενετικές ανωμαλίες και εξέλιξη σε MDS/ΑML σε ασθενείς με SAA

Είναι γνωστό ότι κυτταρογενετικές ανωμαλίες παρουσιάζονται σε ασθενείς με SAA. Δεν είναι γνωστό εάν η ελτρομβοπάγη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κυτταρογενετικών ανωμαλιών σε ασθενείς με SAA. Στην κλινική μελέτη φάσης ΙΙ για ανθεκτική SAA με ελτρομβοπάγη, με δόση έναρξης 50 mg/ημέρα (κλιμακούμενα ανά δύο εβδομάδες ως ένα μέγιστο 150 mg/ημέρα (ELT112523), η συχνότητα εμφάνισης νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 17,1% των ενηλίκων ασθενών [7/41 (όπου 4 από αυτούς είχαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 7)]. Ο διάμεσος χρόνος για τη μελέτη έως την εμφάνιση κυτταρογενετικής ανωμαλίας ήταν 2,9 μήνες.

Στη φάσης ΙΙ κλινική μελέτη με ελτρομβοπάγη στην ανθεκτική SAA σε δόση 150 mg/ημέρα ( με εθνολογικές ή σχετιζόμενες με την ηλικία προσαρμογές όπως ενδείκνυται (ELT116826), η συχνότητα εμφάνισης νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 22,6% των ενηλίκων ασθενών [7/31 (όπου 3 από αυτούς είχαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 7)]. Και οι 7 ασθενείς είχαν φυσιολογική κυτταρογενετική κατά την έναρξη. Έξι ασθενείς είχαν κυτταρογενετική ανωμαλία κατά τον Μήνα 3 της θεραπείας με ελτρομβοπάγη και ένας ασθενείς είχε κυτταρογενετική ανωμαλία κατά τον Μήνα 6.

Σε κλινικές μελέτες με ελτρομβοπάγη σε SAA, το 4% των ασθενών (5/133) διαγνώστηκαν με MDS. Ο διάμεσος χρόνος για την διάγνωση ήταν 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας με ελτρομβοπάγη.

Για τους ασθενείς SAA που παρουσίασαν ανθεκτικότητα ή είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε εντατική ανοσοκατασταλτική θεραπεία η εξέταση του μυελού των οστών με αναρρόφηση για κυτταρογενετική συνιστάται πριν από την έναρξη ελτρομβοπάγης, μετά από 3 μήνες θεραπείας και 6 μήνες μετά. Εάν ανιχνευθούν νέες κυτταρογενετικές ανωμαλίες, πρέπει να αξιολογείται κατά πόσον η συνέχιση της ελτρομβοπάγης είναι κατάλληλη.

Οφθαλμικές μεταβολές

Καταρράκτες παρατηρήθηκαν σε τοξικολογικές μελέτες με ελτρομβοπάγη σε τρωκτικά (βλ. παράγραφο 5.3). Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη (n=1.439), αναφέρθηκε εξέλιξη προ-υπάρχοντος καταρράκτη(ες) κατά την έναρξη ή περιστατικά καταρράκτη στο 8% της ομάδας της ελτρομβοπάγης και στο 5% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς, κυρίως Βαθμού 1 ή 2, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με HCV που έλαβαν ιντερφερόνη, ριμπαβιρίνη και ελτρομβοπάγη (2% της ομάδας της ελτρομβοπάγης και 2% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου). Οι αιμορραγίες εμφανίστηκαν στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς (προαμφιβληστροειδική), κάτω από τον αμφιβληστροειδή (υπαμφιβληστροειδική), ή εντός του αμφιβληστροειδικού ιστού. Συνιστάται συνήθης οφθαλμολογική παρακολούθηση των ασθενών για καταρράκτες.

Παράταση διαστήματος QT/QTc

Μία μελέτη του διαστήματος QTc σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε δόση ελτρομβοπάγης 150 mg την ημέρα δεν έδειξε σημαντική κλινική επίδραση στην καρδιακή επαναπόλωση. Παράταση του διαστήματος QTc έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ITP και σε ασθενείς με θρομβοπενία με HCV. Η κλινική σημασία αυτών των συμβάντων παράτασης του διαστήματος QTc παραμένει άγνωστη.

Απώλεια ανταπόκρισης σε ελτρομβοπάγη

Η απώλεια ανταπόκρισης ή αδυναμία διατήρησης αιμοπεταλιακής ανταπόκρισης με θεραπεία με ελτρομβοπάγη εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους θα πρέπει να εκκινήσει έρευνα για αιτιολογικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης ρετικουλίνης του μυελού των οστών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παραπάνω προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για την ITP ισχύουν επίσης για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Παρέμβαση σε εργαστηριακές εξετάσεις

Η ελτρομβοπάγη είναι έντονα χρωματισμένο και για αυτό το λόγο έχει τη δυνατότητα να παρεμβαίνει σε μερικές εργαστηριακές εξετάσεις. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ελτρομβοπάγη έχουν αναφερθεί αποχρωματισμός του ορού και παρέμβαση στις εξετάσεις για ολική χολερυθρίνη και κρεατινίνη. Αν τα εργαστηριακά αποτελέσματα δεν συμφωνούν με τις κλινικές παρατηρήσεις, ο επανέλεγχος με τη χρήση διαφορετικής μεθόδου μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό της εγκυρότητας του αποτελέσματος.

Περιεχόμενο σε νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Επιδράσεις της ελτρομβοπάγης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

*Αναστολείς της αναγωγάσης HMG CoA*

Η χορήγηση ελτρομβοπάγης 75 mg μια φορά ημερησίως για 5 ημέρες με εφάπαξ δόση 10 mg του υποστρώματος της OATP1B1 και της BCRP ροσουβαστατίνης σε 39 υγιή ενήλικα άτομα αύξησε τη Cmax της ροσουβαστατίνης πλάσματος κατά 103% (90% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 82%, 126%) και AUC0-∞ 55% (90% CI: 42%, 69%). Αλληλεπιδράσεις αναμένονται ακόμη με άλλους αναστολείς της αναγωγάσης HMG-CoA, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η ατορβαστατίνη, η φλουβαστατίνη, η λοβαστατίνη, η πραβαστατίνη και η σιμβαστατίνη. Όταν συγχορηγούνται με ελτρομβοπάγη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μειωμένη δόση στατινών και θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών (βλ. παράγραφο 5.2).

*Υποστρώματα OATP1B1 και BCRP*

Η ταυτόχρονη χορήγηση ελτρομβοπάγης και υποστρωμάτων OATP1B1 (π.χ. μεθοτρεξάτη) και BCRP (π.χ. τοποτεκάνη και μεθοτρεξάτη) θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2)

*Υποστρώματα κυτοχρώματος P450*

Σε μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, η ελτρομβοπάγη (έως 100 μM) δεν έδειξε *in vitro* αναστολή των ενζύμων του CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 και 4A9/11 ενώ ήταν αναστολέας του CYP2C8 και του CYP2C9 όπως μετρήθηκε με τη χρήση πακλιταξέλης και δικλοφενάκης ως υλικό ιχνηθέτησης. Η χορήγηση ελτρομβοπάγης 75 mg μια φορά ημερησίως για 7 ημέρες σε 24 υγιείς άρρενες δεν ανέστειλε ούτε προκάλεσε τον μεταβολισμό των υλικών ιχνηθέτησης για 1A2 (καφεΐνη), 2C19 (ομεπραζόλη), 2C9 (φλουρβιπροφένη), ή 3A4 (μιδαζολάμη) σε ανθρώπους. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν συγχορηγούνται ελτρομβοπάγη και υποστρώματα CYP450 (βλ. παράγραφο 5.2).

*Αναστολείς πρωτεάσης HCV*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν η ελτρομβοπάγη συγχορηγείται είτε με τελαπρεβίρη,ή με μποσεπρεβίρη. Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης ελτρομβοπάγης 200 mg με 750 mg τελαπρεβίρης κάθε 8 ώρες δεν μετέβαλε την έκθεση της τελαπρεβίρης στο πλάσμα.

Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης ελτρομβοπάγης 200 mg με μποσεπρεβίρη 800 mg κάθε 8 ώρες, δεν μετέβαλε την AUC(0-τ) της μποσεπρεβίρης στο πλάσμα, αλλά αύξησε τη Cmax κατά 20% και μείωσε τη Cmin κατά 32%. Η κλινική σημασία της μείωσης της Cmin δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνιστάται αυξημένη κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για την καταστολή του HCV.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ελτρομβοπάγη

*Κυκλοσπορίνη*

Παρατηρήθηκε μείωση στην έκθεση στην ελτρομβοπάγη με τη συγχoρήγηση 200 mg και 600 mg κυκλοσπορίνης (BCRP αναστολέα). Η συγχορήγηση 200 mg κυκλοσπορίνης μείωσε την Cmax και την AUC0-∞ της ελτρομβοπάγης κατά 25% και 18% αντίστοιχα. Η συγχορήγηση 600 mg κυκλοσπορίνης μείωσε την Cmax και την AUC0-∞ της ελτρομβοπάγης κατά 39%και 24%, αντίστοιχα. Eπιτρέπεται η προσαρμογή της δόσης της ελτρομβοπάγης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βάση τον αριθμό των αιμοπεταλίων του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2). Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον εβδομαδιαία για 2 έως 3 εβδομάδες όταν η ελτρομβοπάγη συγχορηγείται με κυκλοσποτρίνη. Η δόση της ελτρομβοπάγης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί με βάση αυτούς του αριθμούς αιμοπεταλίων.

*Πολυσθενή κατιόντα (χηλίωση)*

Η ελτρομβοπάγη δεσμεύει χηλικά πολυσθενή κατιόντα, όπως το σίδηρο, το ασβέστιο, το μαγνήσιο, το αργίλιο, το σελήνιο και τον ψευδάργυρο. Η χορήγηση εφάπαξ δόσης ελτρομβοπάγης 75 mg με αντιόξινο που περιέχει ένα πολυσθενές κατιόν (1524 mg υδροξειδίου του αργιλίου και 1425 mg ανθρακικού μαγνησίου) μείωσε την AUC0-∞ της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα κατά 70% (90% CI: 64%, 76%) και τη Cmax κατά 70% (90% CI: 62%, 76%).Η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή τέσσερεις ώρες μετά από οποιοδήποτε τέτοιο προϊόν όπως αντιόξινα, γαλακτοκομικά προϊόντα ή συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων, που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα, προς αποφυγή σημαντικής μείωσης της απορρόφησης της ελτρομβοπάγης λόγω χηλίωσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

*Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη*

Η συγχορήγηση ελτρομβοπάγης με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει μείωση της συγκέντρωσης της ελτρομβοπάγης. Μία μελέτη σε 40 υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης ελτρομβοπάγης 100 mg με επαναλαμβανόμενη δόση λοπιναβίρης/ριτοναβίρης 400 /100 mg δύο φορές την ημέρα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC0-∞ της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα κατά 17% (90% CI: 6,6%, 26,6%). Επομένως, χρειάζεται προσοχή όταν πραγματοποιείται συγχορήγηση της ελτρομβοπάγης με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται στενά ώστε να εξασφαλισθεί ο κατάλληλος ιατρικός χειρισμός της δόσης της ελτρομβοπάγης όταν αρχίζει ή όταν διακόπτεται η θεραπεία με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη.

*Αναστολείς και επαγωγείς CYP1A2 και CYP2C8*

Η ελτρομβοπάγη μεταβολίζεται μέσω διαφόρων οδών, συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 και UGT1A3 (βλ. παράγραφο 5.2). Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν ένα μεμονωμένο ένζυμο είναι απίθανο να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα, ενώ τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν πολλαπλά ένζυμα έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν (π.χ. φλουβοξαμίνη) ή να μειώσουν (π.χ. ριφαμπικίνη) τις συγκεντρώσεις της ελτρομβοπάγης.

*Αναστολείς πρωτεάσης HCV*

Αποτελέσματα από μία φαρμακοκινητική (PK) μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης δείχνουν ότι η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων μποσεπρεβίρης 800 mg κάθε 8 ώρες ή τελαπρεβίρης 750 mg κάθε 8 ώρες με εφάπαξ δόση ελτρομβοπάγης 200 mg δεν προκάλεσε μεταβολή της έκθεσης στην ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό.

Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της ITP

Στα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία της ΙΤΡ σε συνδυασμό με ελτρομβοπάγη σε κλινικές μελέτες συμπεριλαμβάνονταν κορτικοστεροειδή, δαναζόλη ή/και αζαθειοπρίνη, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG) και αντί-D ανοσοσφαιρίνη. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά το συνδυασμό ελτρομβοπάγης με λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της ΙΤΡ, ώστε να αποφεύγονται αριθμοί αιμοπεταλίων εκτός συνιστώμενου εύρους (βλ. παράγραφο 4.2).

Αλληλεπίδραση με τροφή

Η χορήγηση της ελτρομβοπάγης σε μορφή δισκίου ή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο (π.χ. ένα γεύμα που περιλαμβάνει γαλακτοκομικά προϊόντα) μείωσε σημαντικά την AUC0-∞ και τη Cmax της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα. Αντίθετα, η χορήγηση της ελτρομβοπάγης 2 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο ή χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο [<50 mg ασβεστίου] δεν επηρέασαν σημαντικά την έκθεση του πλάσματος στην ελτρομβοπάγης σε κλινικά σημαντική έκταση (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 50 mg ελτρομβοπάγης σε μορφή δισκίου με σταθερό υψηλής περιεκτικότητας σε θερμίδες και λιπαρά πρόγευμα το οποίο περιείχε γαλακτοκομικά προϊόντα μείωσε την μέση AUC0-∞ κατά 59% και τη μέση Cmax κατά 65%.

Η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 25 mg ελτρομβοπάγης σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο, μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά και μέτριας περιεκτικότητας σε θερμίδες μείωσε την μέση AUC0-∞ της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα κατά 75% και τη μέση Cmax κατά 79%. Αυτή η μείωση της έκθεσης εξασθένισε όταν μια εφάπαξ δόση ελτρομβοπάγη σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα 25 mg χορηγήθηκε 2 ώρες πριν από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο ( η μέση AUC0-∞ μειώθηκε κατά 20% και η μέση Cmax κατά 14%).

Τροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο (<50 mg ασβεστίου), περιλαμβανομένων των φρούτων του άπαχου ζαμπόν και των μη ενισχυμένων χυμών φρούτων (χωρίς προσθήκη ασβεστίου μαγνησίου ή σιδήρου) μη ενισχυμένου γάλακτος σόγιας και μη ενισχυμένων δημητριακών, δεν επηρέασαν σημαντικά την έκθεση του πλάσματος στην ελτρομβοπάγη ανεξάρτητα από το περιεχόμενο σε θερμίδες και λιπαρά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ελτρομβοπάγης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

To Eltrombopag Accord δεν συστήνεται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Το Eltrombopag Accord δεν συνιστάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ελτρομβοπάγη /μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η ελτρομβοπάγη αποβάλλεται πιθανόν στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3), επομένως επομένως ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με ελτρομβοπάγη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος από τη θεραπεία για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους σε εκθέσεις συγκρίσιμες με αυτές στους ανθρώπους. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος στους ανθρώπους (βλ. παράγραφο 5.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η ελτρομβοπάγη έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της ελτρομβοπάγης περιλαμβανομένης της ζάλης και της έλλειψης εγρήγορσης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν εξετάζεται η ικανότητα του ασθενούς να εκτελέσει εργασίες που απαιτούν κρίση και κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

*Αυτοάνοση θρομβοενία σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς*

Η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης αξιολογήθηκε σε ενήλικες ασθενείς (Ν=763) με τη χρήση του συνόλου των διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών TRA100773A και B, TRA102537 (RAISE) και TRA113765, στις οποίες 403 ασθενείς εκτάθηκαν σε ελτρομβοπάγη και 179 σε εικονικό φάρμακο, επιπλέον των δεδομένων από τις ολοκληρωμένες ανοικτής επισήμανσης μελέτες (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) και TRA112940 (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς έλαβαν το υπό μελέτη φάρμακο για έως 8 έτη (στην EXTEND). Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ηπατοτοξικότητα και θρομβωτικά/θρομβοεμβολικά επεισόδια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 10% των ασθενών περιελάμβαναν ναυτία, διάρροια, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και οσφυαλγία.

Η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με ITP για την οποία είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία επιδείχθηκε σε δύο μελέτες (N=171) (βλ. παράγραφο 5.1). Η PETIT2 (TRA115450) ήταν μια διπλά τυφλή, ανοικτής επισήμανσης τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με δύο μέρη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 και έλαβαν ελτρομβοπάγη (n=63) ή εικονικό φάρμακο (n=29) για έως 12 εβδομάδες κατά την τυχαιοποιημένη περίοδο της μελέτης. Η PETIT (TRA108062) ήταν μια τριών μερών, κλιμακωτών κοορτών, ανοικτή και διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 και έλαβαν ελτρομβοπάγη (n=44) ή εικονικό φάρμακο (n=21), για έως 7 εβδομάδες. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες με μερικές επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες επισημαίνονται με ♦ στον πίνακα παρακάτω. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους παιδιατρικούς ασθενείς με ITP ηλικίας 1 έτους και άνω (≥3% και μεγαλύτερη από του εικονικού φαρμάκου) ήταν λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ρινοφαρυγγίτιδα, βήχας, πυρεξία κοιλιακό άλγος, στοματοφαρυγγικό άλγος, οδονταλγία και ρινόρροια.

*Θρομβοπενία με λοίμωξη από HCV σε ενήλικες ασθενείς*

Οι ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 έλαβαν θεραπεία με ελτρομβοπάγη) και ENABLE 2 (TPL108390 n=805) ήταν τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της ελτρομβοπάγης σε θρομβοπενικούς ασθενείς με λοίμωξη από HCV οι οποίοι κατά τα άλλα ήταν κατάλληλοι για την έναρξη αντιικής θεραπείας. Στις μελέτες HCV ο πληθυσμός ασφάλειας αποτελείται από όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν διπλά τυφλό φαρμακευτικό προϊόν μελέτης κατά τη διάρκεια του Μέρους 2 της ENABLE 1 (θεραπεία με ελτρομβοπάγη n=450, θεραπεία με εικονικό φάρμακο n=232) και ENABLE 2 (θεραπεία με ελτρομβοπάγη n=506, θεραπεία με εικονικό φάρμακο n=252). Οι ασθενείς αναλύονται σύμφωνα με τη θεραπεία που λαμβάνεται (συνολικός διπλά τυφλός πληθυσμός ασφαλείας, ελτρομβοπάγη n=955 και εικονικό φάρμακο n=484). Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν ήταν ηπατοτοξικότητα και θρομβωτικά/θρομβοεμβολικά επεισόδια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 10% των ασθενών περιελάμβαναν: κεφαλαλγία, αναιμία, μειωμένη όρεξη, βήχα, ναυτία, διάρροια, υπεχολερυθρυναιμία, αλωπεκία, κνησμό, μυαλγία, πυρεξία, κόπωση, γριπώδη συνδρομή, ρίγη και περιφερικό οίδημα.

*Σοβαρή απλαστική αναιμία σε ενήλικες ασθενείς*

Η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης στη σοβαρή απλαστική αναιμία εκτιμήθηκε σε μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη ενός σκέλους (Ν=43) στην οποία 11 ασθενείς (26%), έλαβαν θεραπεία >6 μήνες και 7 ασθενείς (16%) έλαβαν θεραπεία για >1 έτος (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 10% των ασθενών περιελάμβαναν: κεφαλαλγία, ζάλη, βήχα, στοματοφαρυγγικό άλγος, ρινόρροια, ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, αυξημένες τρανσαμινάσες, αρθραλγία, άλγος σε άκρο, μυϊκοί σπασμοί, κόπωση, και πυρεξία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στις μελέτες της ITP σε ενήλικες (N=763), στις παιδιατρικές μελέτες ΙΤΡ (Ν=171), στις μελέτες του HCV (N=1.520), στις μελέτες SAA (N=43) και τις αναφορές μετά από την κυκλοφορία, παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα κατά MedDRA. Σε κάθε κατηγορία/οργανικό σύστημα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III): πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100). σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πληθυσμός μελέτης ITP**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Κατηγορία/οργανικό σύστημα** | **Συχνότητα** | **Ανεπιθύμητη ενέργεια** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Πολύ συχνές | Ρινοφαρυγγίτιδα♦, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού♦ |
| Συχνές | Φαρυγγίτιδα, γρίπη, στοματικός έρπης, πνευμονία, παραρρινοκολπίτιδα, αμυγδαλίτιδα, λοίμωξη της αναπνευστικής οδού, ουλίτιδα |
| Όχι συχνές | Δερματική λοίμωξη |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων) | Όχι συχνές | Καρκίνος ορθοσιγμοειδούς |
| Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος | Συχνές | Αναιμία, ηωσινοφιλία, λευκοκυττάρωση, θρομβοπενία, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων |
| Όχι συχνές | Ανισοκυττάρωση αιμολυτική αναιμία, μυελοκυττάρωση, αυξημένος αριθμός ραβδοπύρηνων παρουσία μυελοκυττάρων, αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων,αυξημένη αιμοσφαιρίνη |
| Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος | Όχι συχνές | Υπερευαισθησία |
| Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές | Συχνές | Υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη, αυξημένο ουρικό οξύ αίματος |
| Όχι συχνές | Ανορεξία, ουρική αρθρίτιδα, υπασβεστιαιμία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Συχνές | Διαταραχή ύπνου, κατάθλιψη |
| Όχι συχνές | Απάθεια, μεταβληθείσα διάθεση, εύκολο κλάμα |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Συχνές | Παραισθησία, υπαισθησία, υπνηλία, ημικρανία |
| Όχι συχνές | Τρόμος, διαταραχή ισορροπίας, δυσαισθησία, ημιπάρεση, ημικρανία με αύρα, περιφερική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, διαταραχή λόγου, τοξική νευροπάθεια, αγγειακή κεφαλαλγία |
| Διαταραχές του οφθαλμού | Συχνές | Ξηρός οφθαλμός, όραση θαμπή, άλγος του οφθαλμού, οπτική οξύτητα μειωμένη |
| Όχι συχνές | Φακοειδές θολώσεις, αστιγματισμός, καταρράκτης φλοιώδης, δακρύρροια αυξημένη, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, μελαγχρωστική επιθηλιοπάθεια του αμφιβληστροειδούς, ελάττωση της όρασης, μετρήσεις οπτικής οξύτητας μη φυσιολογικές, βλεφαρίτιδα, ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα. |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Συχνές | Ωταλγία, ίλιγγος |
| Καρδιακές διαταραχές | Όχι συχνές | Ταχυκαρδία, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιαγγειακή διαταραχή, κυάνωση, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο QT |
| Αγγειακές διαταραχές | Συχνές | Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, εξάψεις, |
| Όχι συχνές | Εμβολή, θρομβοφλεβίτιδα επιπολής, εξαψη |
| Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου | Πολύ συχνές | Βήχας♦ |
| Συχνές | Στοματοφαρυγγικό άλγος♦, ρινόρροια♦ |
| Όχι συχνές | Πνευμονική εμβολή, πνευμονικό έμφρακτο, ρινική δυσανεξία, στοματοφαρυγγικές φλύκταινες, διαταραχή παραρρινίου κόλπου, σύνδρομο άπνοιας ύπνου |
| Γαστρεντερικές διαταραχές | Πολύ συχνές | Ναυτία, Διάρροια |
| Συχνές | Εξέλκωση στόματος, οδονταλγία♦, έμετος, κοιλιακό άλγος\*, αιμορραγία στόματος, μετεωρισμός  \*Πολύ συχνή στην παιδιατρική ITP |
| Όχι συχνές | Ξηρό στόμα, γλωσσοδυνία, κοιλιακή ευαισθησία, κόπρανα αποχρωματισμένα, τροφική δηλητηρίαση, συχνές κενώσεις, αιματέμεση, στοματική δυσφορία |
| Ηπατοχολικές διαταραχές | Πολύ συχνές | Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης† |
| Συχνές | Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση†, υπερχολερυθριναιμία, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία |
| Όχι συχνές | Χολόσταση, ηπατική βλάβη, ηπατίτιδα, φαρμακογενής ηπατική βλάβη |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Συχνές | Εξάνθημα, αλωπεκία, υπεριδρωσία, κνησμός γενικευμένος, πετέχειες |
| Όχι συχνές | Κνίδωση, δερμάτωση, κρύος ιδρώτας, ερύθημα, μελάνωση, διαταραχή της μελάγχρωσης, δέρμα αποχρωματισμένο, αποφολίδωση δέρματος |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Πολύ συχνές | Πόνος σε ράχη |
| Συχνές | Μυαλγία, μυϊκός σπασμός, μυοσκελετικό άλγος, οστικό άλγος |
| Όχι συχνές | Μυϊκή αδυναμία |
| Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος | Συχνές | Πρωτεϊνουρία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, θρομβοτική μικροαγγειοπάθεια μα νεφρική ανεπάρκεια‡ |
| Όχι συχνές | Νεφρική ανεπάρκεια, πυουρία, νεφρίτιδα του λύκου, νυκτουρία, αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένος λόγος πρωτεΐνης ούρων/κρεατινίνης |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Συχνές | Μηνορραγία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης | Συχνές | Πυρεξία\*, Θωρακικός πόνος, εξασθένιση  \*Πολύ συχνή στην παιδιατρική ITP |
| Όχι συχνές | Αίσθηση θερμότητας, αιμορραγία στην θέση παρακέντησης, αίσθηση εκνευρισμού, φλεγμονή τραύματος, αίσθημα κακουχίας, αίσθηση ξένου σώματος |
| Διερευνήσεις | Συχνές | Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος |
| Όχι συχνές | Αυξημένη λευκωματίνη αίματος, αυξημένη ολική πρωτεΐνη, μειωμένη λευκωματίνη αίματος, αυξημένο pH ούρων |
| Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση | Όχι συχνές | Ηλιακό έγκαυμα |

♦ επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικές μελέτες (ηλικίες 1 έως 17 ετών.

† Αυξηση της αμινοτρενσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτική αμινοτρανσφεράσης μπορεί να συμβεί ταυτόχρονα αλλά με χαμηλότερη συχνότητα.

‡ Ομαδικός όρος με προτιμώμενους όρους οξεία νεφρική βλάβη και νεφρική ανεπάρκεια

**Πληθυσμός μελέτης HCV (σε συνδυασμό με αντιική θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Κατηγορία/οργανικό σύστημα** | **Συχνότητα** | **Ανεπιθύμητη ενέργεια** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Συχνές | Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, βρογχίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, γρίππη, επιχείλιος έρπης |
| Όχι συχνές | Γαστρεντερίτιδα, φαρυγγίτιδα |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων) | Όχι συχνές | Ηπατικό νεόπλασμα κακόηθες |
| Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος | Πολύ συχνές | Αναιμία |
| Συχνές | Λεμφοπενία |
| Όχι συχνές | Αιμολυτική αναιμία |
| Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές | Πολύ συχνές | Μειωμένη όρεξη |
| Συχνές | Υπεργλυκαιμία, Μη φυσιολογική απώλεια σωματικού βάρους |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Συχνές | Κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου |
| Όχι συχνές | Συγχυτική κατάσταση, διέγερση |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Πολύ συχνές | Κεφαλαλγία |
| Συχνές | Ζάλη, διαταραχή της προσοχής, δυσγευσία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, λήθαργος, επηρεασμένη μνήμη, παραισθησία |
| Διαταραχές του οφθαλμού | Συχνές | Καταρράκτης, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς, ξηρός οφθαλμός, οφθαλμικός ίκτερος, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς |
|  |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Συχνές | Ίλιγγος |
| Καρδιακές διαταραχές | Συχνές | Αίσθημα παλμών |
| Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου | Πολύ συχνές | Βήχας |
| Συχνές | Δύσπνοια, στοματοφαρυγγικό άλγος, δύσπνοια μετά κόπωση, παραγωγικός βήχας |
| Γαστρεντερικές διαταραχές | Πολύ συχνές | Ναυτία, διάρροια |
| Συχνές | Έμετος, ασκίτης, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσπεψία, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, διάταση της κοιλίας, οδονταλγία, στοματίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες, κοιλιακή δυσφορία, κιρσοί του οισοφάγου |
| Όχι συχνές | Αιμορραγία κιρσών του οισοφάγου, γαστρίτιδα, αφθώδης στοματίτιδα, |
| Ηπατοχολικές διαταραχές | Συχνές | Υπερχολερυθριναιμία, ίκτερος, φαρμακογενής ηπατική βλάβη, |
| Όχι συχνές | Θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, ηπατική ανεπάρκεια |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Πολύ συχνές | Κνησμός |
| Συχνές | Εξάνθημα, ξηροδερμία, έκζεμα, εξάνθημα κνησμώδες, ερύθημα, υπεριδρωσία, κνησμός γενικευμένος, αλωπεκία |
| Όχι συχνές | Βλάβη δέρματος, δέρμα αποχρωματισμένο, υπέρχρωση δέρματος, νυκτερινοί ίδρωτες |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Πολύ συχνές | Μυαλγία |
| Συχνές | Αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, οσφυαλγία, άλγος στα άκρα, μυοσκελετικό άλγος, οστικό άλγος |
| Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος | Όχι συχνές | Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια†, δυσουρία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης | Πολύ συχνές | Πυρεξία, κόπωση, γριππώδης συνδρομή, εξασθένιση, ρίγη, |
| Συχνές | Ευερεθιστότητα, άλγος, αίσθημα κακουχίας, αντίδραση της θέσης ένεσης, μη καρδιακό θωρακικό άλγος, οίδημα, περιφερικό οίδημα |
| Όχι συχνές | Κνησμός της θέσης ένεσης, εξάνθημα στη θέση ένεσης, θωρακική δυσφορία |
| Διερευνήσεις | Συχνές | Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, σωματικό βάρος μειωμένο, αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος, αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος, διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος, γλυκόζη αίματος αυξημένη, λευκωματίνη αίματος μειωμένη |
| Όχι συχνές | Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο |

† Ομαδοποιημένος όρος με προτιμώμενους όρους ολιγουρία, νεφρική ανεπάρκεια και νεφρική δυσλειτουργία

**Πληθυσμός Μελέτης SAA**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Κατηγορία/οργανικό σύστημα** | **Συχνότητα** | **Ανεπιθύμητη ενέργεια** |
| Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος | Συχνές | Ουδετεροπενία, έμφρακτο του σπληνός |
| Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές | Συχνές | Υπερφόρτωση σιδήρου, μειωμένη όρεξη, υπογλυκαιμία, αυξημένη όρεξη |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Συχνές | Άγχος, κατάθλιψη |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Πολύ συχνές | Κεφαλαλγία, ζάλη |
| Συχνές | Συγκοπή |
| Διαταραχές του οφθαλμού | Συχνές | Ξηρός οφθαλμός, καταρράκτης, οφθαλμικός ίκτερος, θαμπή όραση, οπτική δυσλειτουργία, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος |
| Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωράκιου | Πολύ συχνές | Βήχας, δύσπνοια, στοματοφαρυγγικό άλγος, ρινόρροια |
| Συχνές | Επίσταξη |
| Γαστρεντερικές διαταραχές | Πολύ συχνές | Διάρροια, ναυτία, αιμορραγία των ούλων, κοιλιακό άλγος |
| Συχνές | Φλύκταινες του στοματικού βλεννογόνου, στοματικό άλγος, έμετος, κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, κοιλιακή διάταση, δυσφαγία, κόπρανα αποχρωματισμένα, διογκωμένη γλώσσα, διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα, μετεωρισμός |
| Ηπατοχολικές διαταραχές | Πολύ συχνές | Αυξημένες τρανσαμινάσες |
| Συχνές | Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (υπερχλερυθριναιμία), ίκτερος |
| Μη γνωστές | Φαρμακογενής ηπατική βλάβη\*  \*Περιστατικά φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ITP και HCV |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Συχνές | Πετέχειες, εξάνθημα, κνησμός, ορτικάρια, δερματικές βλάβες, εξάνθημα κηλιδώδες |
| Μη γνωστές | Δέρμα αποχρωματισμένο, υπέρχρωση δέρματος |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Πολύ συχνές | Αρθραλγία, πόνος των άκρων μυϊκοί σπασμοί |
| Συχνές | Πόνος σε ράχη, μυαλγία, οστικό άλγος |
| Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος | Συχνές | Χρωματουρία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης | Πολύ συχνές | Κόπωση, πυρεξία, ρίγη |
| Συχνές | Εξασθένιση, οίδημα περιφερικό, κακουχία |
| Διερευνήσεις | Συχνές | Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Θρομβωτικά/θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΘΕΕ)

Σε 3 ελεγχόμενες και 2 μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες μεταξύ ενηλίκων ασθενών με ITP που έλαβαν ελτρομβοπάγη (n=446), 17 ασθενείς εμφάνισαν συνολικά 19 θρομβοεμβολικά επεισόδια τα οποία περιελάμβαναν (με φθίνουσα σειρά εμφάνισης) εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (n=6), πνευμονική εμβολή (n=6), οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (n=2), εγκεφαλικό έμφρακτο (n=2), εμβολή (n=1) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (n=288, πληθυσμός ασφαλείας), μετά από 2 εβδομάδες θεραπεία ως προετοιμασία για χειρουργική επέμβαση, 6 από τους 143 (4%) ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια που έλαβαν ελτρομβοπάγη παρουσίασαν 7 ΘΕΕ του συστήματος της πυλαίας φλέβας και 2 από τα 145 (1%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν 3 ΘΕΕ. Πέντε από τους 6 ασθενείς που έλαβαν ελτρομβοπάγη παρουσίασαν τα ΘΕΕ σε αριθμό αιμοπεταλίων >200.000/µl.

Δεν αναγνωρίσθηκαν ιδιαίτεροι παράγοντες κινδύνου στους ασθενείς που παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια με εξαίρεση του αριθμού αιμοπεταλίων ≥200.000/µl (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV (n=1.439), 38 από τους 955 ασθενείς (4%) που αντιμετωπίστηκαν με ελτρομβοπάγη και 6 από τους 484 ασθενείς (1%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν ΘΕΕ. Το πιο συχνό ΘΕΕ και στις δύο ομάδες θεραπείας ήταν θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (2% στους ασθενείς που έλαβαν ελτρομβοπάγη έναντι <1% για το εικονικό φάρμακο) (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης (≤35 g/l) ή βαθμολογία MELD ≥ 10 παρουσίασαν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ από εκείνους με υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης. Οι ασθενείς ηλικίας ≥60 ετών διέτρεχαν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς.

*Μη αντιρρόπηση ήπατος (χρήση με ιντερφερόνη)*

Οι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από HCV και κίρρωση μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο μη αντιρρόπησης ήπατος όταν λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη-α. Σε 2 ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV, αναφέρθηκε πιο συχνά μη αντιρρόπηση ήπατος (ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κιρσορραγία, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα) στο σκέλος της ελτρομβοπάγης (11%) σε σχέση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (6%). Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης (≤35 g/l) ή βαθμολογία MELD ≥ 10 κατά την έναρξη, παρατηρήθηκε τρεις φορές μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης μη αντιρρόπησης ήπατος καθώς και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θανατηφόρου ανεπιθύμητου συμβάντος σε σύγκριση με τα άτομα με λιγότερο προχωρημένη ηπατοπάθεια. Σε αυτούς τους ασθενείς η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων οφελών σε σύγκριση με τους κινδύνους. Οι ασθενείς με αυτά τα χαρακτηριστικά θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα μη αντιρρόπησης ήπατος (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ηπατοτοξικότητα*

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στη ΙΤΡ με την ελτρομβοπάγη, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των ALT, ASTκαι χολεριθρύνης στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα ευρήματα αυτά ήταν τις περισσότερες φορές ήπια (Βαθμού 1-2), αναστρέψιμα και δεν συνοδεύονταν από σημαντικά κλινικά συμπτώματα που θα ήταν ενδεικτικά μειωμένης ηπατικής λειτουργίας. Στις 3 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με χρόνια ΙΤΡ 1 ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 1 ασθενής στην ομάδα της ελτρομβοπάγης παρουσίασαν ανωμαλία δοκιμασίας λειτουργικότητας ήπατος Βαθμού 4. Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με χρόνια ITP, ALT ≥3 x ULN αναφέρθηκε σε 4,7% και 0% των ομάδων της ελτρομβοπάγης και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα.

Σε 2 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με HCV, ALT ή AST ≥3 x ULN αναφέρθηκε στο 34% και 38% των ομάδων της ελτρομβοπάγης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι περισσότεροι ασθενείς που λαμβάνουν ελτρομβοπάγη σε συνδυασμό με θεραπεία με πεγκιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη, θα εμφανίσουν έμμεση υπερχολερυθριναιμία. Συνολικά ολική χολερυθρίνη ≥1.5 x ULN αναφέρθηκε στο 76% και 50% των ομάδων της ελτρομβοπάγης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Σε μία μελέτη μονοθεραπείας μονού σκέλους, φάσης ΙΙ στην SAA, ταυτόχρονη ALT ή AST >3 x ULN με συνολική (έμμεση) χολερυθρίνη >1.5 x ULN αναφέρθηκε στο 5% των ασθενών. Συνολική χολεριθρύνη >1.5 x ULN παρατηρήθηκε στο 14% των ασθενών.

*Θρομβοπενία μετά από διακοπή θεραπείας*

Στις 3 ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ITP, παρατηρήθηκαν παροδικές μειώσεις των αριθμών των αιμοπεταλίων σε επίπεδα χαμηλότερα των αρχικών μετά από τη διακοπή της θεραπείας σε 8% και 8% των ομάδων με ελτρομβοπάγη και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).

*Αυξημένη ρετικουλίνη μυελού των οστών*

Σε ολόκληρο το πρόγραμμα, κανένας ασθενής δεν παρουσίασε ένδειξη κλινικά σχετικών μη φυσιολογικών τιμών μυελού των οστών ή κλινικά ευρήματα που θα έδειχναν δυσλειτουργία του μυελού των οστών. Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με ITP, η θεραπεία με ελτρομβοπάγη διεκόπη λόγω ρετικουλίνης μυελού των οστών (βλ. παράγραφο 4.4).

*Κυτταρογενετικές ανωμαλίες*

Στην φάσης 2 κλινική μελέτη στη ανθεκτική SAA με ελτρομβοπάγη με δόση έναρξης 50 mg/day (κλιμακούμενα ανά 2 εβδομάδες έως μία μέγιστη δόση 150 mg/day) (ELT112523), η επίπτωση νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 17,1% των ενηλίκων ασθενών [7/41 (όπου 4 από αυτούς είχαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 7)]. Ο διάμεσος χρόνος στη μελέτη έως μία κυτταρογενετική ανωμαλία ήταν 2,9 μήνες.

Στην φάσης 2 κλινική μελέτη στη ανθεκτική SAA με ελτρομβοπάγη σε δόση 150 mg/day (με εθνολογικές και ηλικιακές τροποποιήσεις όπως ενδείκνυται) (ELT116826), η επίπτωση νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 22,65 των ενηλίκων ασθενών [7/31 (όπου 3 από αυτούς είχαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 7)]. Και οι 7 ασθενείς είχαν φυσιολογική κυτταρογενετική κατά την έναρξη. Έξι ασθενείς είχαν κυτταρογενετική ανωμαλία κατά τον μήνα 3 της θεραπείας με ελτρομβοπάγη και ένας ασθενής είχε κυτταρογενετική ανωμαλία κατά τον μήνα 6.

*Αιματολογικές κακοήθειες*

Στην μονού σκέλους, ανοικτής επισήμανσης μελέτη σε SAA*,* τρεις ασθενείς (7%) διαγνώστηκαν με MDS μετά τη θεραπεία με eltrοmbopag, στις δύο υπό εξέλιξη μελέτες (ELT116826 και ELT116643), 1/28 (4%) και 1/62 (2%), ασθενείς έχουν διαγνωστεί με MDS ή AML σε κάθε μελέτη*.*

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων μπορεί να αυξηθούν υπερβολικά και να οδηγήσουν σε θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εξεταστεί η από του στόματος χορήγηση ενός σκευάσματος που περιέχει κατιόντα μετάλλων όπως σκευάσματα με ασβέστιο, αργίλιο ή μαγνήσιο για δέσμευση της ελτρομβοπάγης και, επομένως, περιορισμό της απορρόφησης. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η θεραπεία με ελτρομβοπάγη θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου σύμφωνα με τις συστάσεις για τη δοσολογία και τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.2).

Στις κλινικές μελέτες, υπήρχε μία αναφορά υπερδοσολογίας στην οποία ο ασθενής κατάπιε 5000 mg ελτρομβοπάγη. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συμπεριλαμβανόταν το ήπιο εξάνθημα, η παροδική βραδυκαρδία, η αύξηση της ALT και της AST και η κόπωση. Ηπατικά ένζυμα που μετρήθηκαν ανάμεσα στις Ημέρες 2 και 18 μετά από την κατάποση, έφθασαν σε μέγιστη τιμή ίση με 1,6 φορές το ULN στην AST, 3,9 φορές το ULN στην ALT και 2,4 φορές το ULN στην ολική χολερυθρίνη. Οι αριθμοί αιμοπεταλίων ήταν 672.000/µl την Ημέρα 18 μετά από την κατάποση και ο μέγιστος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν 929.000/µl. Όλα τα επεισόδια απέδραμαν χωρίς επακόλουθα μετά από τη θεραπεία.

Εφόσον η ελτρομβοπάγη δεν αποβάλλεται σε σημαντικό βαθμό από τους νεφρούς και συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοδιύλιση δεν αναμένεται να αποτελέσει αποτελεσματική μέθοδο για την ενίσχυση της αποβολής της ελτρομβοπάγης.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαιμορραγικά, άλλα συστηματικά αιμοστατικά, κωδικός ATC:B02BX05.

Μηχανισμός δράσης

Η TPO είναι η κύρια κυτοκίνη που συμμετέχει στη ρύθμιση της μεγακαρυοποίησης και της παραγωγής αιμοπεταλίων και αποτελεί τον ενδογενή συνδέτη του TPO-R. Η ελτρομβοπάγη αλληλεπιδρά με τον διαμεμβρανικό τομέα του ανθρώπινου TPO-R και εκκινεί αλληλουχίες μεταγωγής σημάτων παρόμοιες, αλλά όχι ταυτόσημες με εκείνες της ενδογενούς θρομβοποιητίνης (TPO), επάγοντας αύξηση και διαφοροποίηση από πρόδρομα κύτταρα μυελού των οστών.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

*Μελέτες αυτοάνοσης (πρωτοπαθούς) θρομβοπενίας (ITP)*

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης ΙΙΙ, η RAISE (TRA102537) και TRA100773B και δύο ανοικτής επισήμανσης μελέτες, η REPEAT (TRA108057) και η EXTEND (TRA105325) αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ελτρομβοπάγης σε ενηλίκους ασθενείς με παλαιότερη θεραπεία για χρόνια ΙΤΡ. Συνολικά, η ελτρομβοπάγη χορηγήθηκε σε 277 ασθενείς με ITP για τουλάχιστον 6 μήνες και 202 ασθενείς για τουλάχιστον 1 έτος. Η μελέτη μονού σκέλους φάσης ΙΙ TAPER (CETB115J2411) αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ελτρομβοπάγης και την ικανότητά του να προκαλεί διατηρήσιμη ανταπόκριση μετά τη διακοπή της θεραπείας σε 105 ενηλίκων ασθενών που υποτροπίασαν ή δεν πέτυχαν ανταπόκριση με την θεραπεία πρώτης γραμμής με κορτικοστεροειδή.

*Διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες* RAISE:

197 ασθενείς με ITP τυχαιοποιήθηκαν 2:1, ελτρομβοπάγη (n=135) προς εικονικό φάρμακο (n=62) και η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε σύμφωνα με το ιστορικό σπληνεκτομής, χρήση φαρμακευτικών προϊόντων για την ΙΤΡ στην έναρξη της μελέτης και τον αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων. Η δόση της ελτρομβοπάγης προσαρμόστηκε κατά την περίοδο θεραπείας 6 μηνών με βάση τους μεμονωμένους αριθμούς αιμοπεταλίων. Όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν θεραπεία με ελτρομβοπάγη 50 mg. Από την Ημέρα 29 έως το πέρας της θεραπείας, 15 έως 28% των ασθενών που έλαβαν ελτρομβοπάγη διατηρήθηκαν σε ≤25 mg και 29 έως 53% έλαβαν 75 mg.

Επιπροσθέτως, οι ασθενείς μπορούσαν να μειώσουν σταδιακά συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για ΙΤΡ και να λάβουν θεραπείες διάσωσης σύμφωνα με τις οδηγίες της τοπικής συνήθους φροντίδας. Περισσότεροι από τους μισούς από όλους τους ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας είχαν ≥ 3 παλαιότερες θεραπείες για ΙΤΡ και 36% είχε υποβληθεί σε σπληνεκτομή στο παρελθόν.

Οι διάμεσοι αριθμοί αιμοπεταλίων στην έναρξη της μελέτης ήταν 16.000/μl για τις δύο ομάδες θεραπείας και στην ομάδα με ελτρομβοπάγη διατηρήθηκαν άνω των 50.000/µl σε όλες τις επισκέψεις υπό θεραπεία ξεκινώντας από την Ημέρα 15. Αντιθέτως, οι διάμεσοι αριθμοί αιμοπεταλίων στην ομάδα με εικονικό φάρμακο παρέμειναν <30.000/µl καθ’ όλη τη μελέτη.

Ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων από 50.000‑400.000/μl απουσία θεραπείας διάσωσης επιτεύχθηκε από σημαντικά περισσότερους ασθενείς στην ομάδα που έλαβε ελτρομβοπάγη κατά την περίοδο θεραπείας διάρκειας 6 μηνών p <0,001. Το πενήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν ελτρομβοπάγη και το 13% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, πέτυχε αυτό το επίπεδο ανταπόκρισης μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας. Παρόμοια αιμοπεταλιακή ανταπόκριση διατηρήθηκε καθ’ όλη τη μελέτη, με το 52% και το 16% των ασθενών να ανταποκρίνεται στο τέλος της περιόδου θεραπείας διάρκειας 6 μηνών.

Πίνακας 3 Δευτερεύοντα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από τη RAISE

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Ελτρομβοπάγη N=135 | | Εικονικό φάρμακο N=62 |
| Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία | | | |
| Αθροιστικός αριθμός εβδομάδων με αριθμούς αιμοπεταλίων ≥50.000‑400.000/µl, Μέση τιμή (SD) | 11,3 (9,46) | 2,4 (5,95) | |
| Ασθενείς με ≥75% των αξιολογήσεων στο επιθυμητό εύρος (50.000 έως 400.000/μl), n (%)  *p-*τιμή **α** | 51 (38) | 4 (7) | |
| <0,001 | | |
| Ασθενείς με αιμορραγία (Βαθμοί 1-4 κατά ΠΟΥ) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια 6 μηνών, n (%) | 106 (79) | 56 (93) | |
| *p-*τιμή **α** | 0,012 | | |
| Ασθενείς με αιμορραγία (Βαθμοί 2-4 κατά ΠΟΥ) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια 6 μηνών, n (%) | 44 (33) | 32 (53) | |
| *p-*τιμή **α** | 0,002 | | |
| Απαιτήθηκε θεραπεία διάσωσης, n (%)  *p-*τιμή **α** | 24 (18) | 25 (40) | |
| 0,001 | | |
| Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΙΤΡ στην έναρξη της μελέτης (n) | 63 | 31 | |
| Ασθενείς που προσπάθησαν να μειώσουν ή να διακόψουν την αρχική θεραπεία, n (%)β  *p*-τιμή**α** | 37 (59) | 10 (32) | |
| 0,016 | | |

α Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με προσαρμογή για μεταβλητές διαστρωμάτωσης της τυχαιοποίησης

β 21 από τους 63 (33%) ασθενείς που έλαβαν ελτρομβοπάγη οι οποίοι έλαβαν ένα φαρμακευτικό προϊόν για την ITP στην αρχή, διέκοψαν μόνιμα όλα τα αρχικά φαρμακευτικά προϊόντα για την ITP.

Στην έναρξη της μελέτης, περισσότεροι από το 70% των ασθενών με ITP σε κάθε ομάδα θεραπείας ανέφεραν οποιαδήποτε αιμορραγία (Βαθμοί 1‑4 κατά ΠΟΥ) και περισσότεροι από το 20% ανέφεραν κλινικά σημαντική αιμορραγία (Βαθμοί 2-4 κατά ΠΟΥ) αντίστοιχα. Η αναλογία ασθενών που έλαβαν ελτρομβοπάγη με οποιαδήποτε αιμορραγία (Βαθμού 1‑4) και κλινικά σημαντική αιμορραγία (Βαθμοί 2-4) ήταν μειωμένη σε σχέση με την έναρξη της μελέτης κατά περίπου 50% από την Ημέρα 15 έως την ολοκλήρωση της θεραπείας κατά την περίοδο θεραπείας διάρκειας 6 μηνών.

TRA100773B:

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ανταποκρινόμενων, οι οποίοι ορίστηκαν ως οι ασθενείς με ITP που παρουσίασαν αύξηση των αριθμών των αιμοπεταλίων ≥50.000/μl την Ημέρα 43 από αρχική τιμή <30.000/μl. Ασθενείς που αποσύρθηκαν πρώιμα λόγω αριθμού αιμοπεταλίων >200.000/μl θεωρήθηκαν ανταποκρινόμενοι, εκείνοι που διέκοψαν για οποιονδήποτε άλλον λόγο θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι ανεξάρτητα από τον αριθμό αιμοπεταλίων.Συνολικά 114 ασθενείς με παλαιότερη θεραπεία για ΙΤΡ τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε ελτρομβοπάγη (n=76) προς εικονικό φάρμακο (n=38).

**Πίνακας 4 Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από την TRA100773B**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Ελτρομβοπάγη  N=74 | | Εικονικό φάρμακο  N=38 |
| Βασικά κύρια καταληκτικά σημεία | | | |
| Κατάλληλοι για ανάλυση αποτελεσματικότητας, n | 73 | 37 | |
| Ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων ≥50.000/μl μετά από 42 ημέρες δοσολογίας (σε σχέση με αρχική τιμή <30.000/μl), n (%)  *p* τιμήα | 43 (59) | 6 (16) | |
| <0,001 | | |
| Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία | | | |
| Ασθενείς με εκτίμηση αιμορραγίας την Ημέρα 43, n | 51 | 30 | |
| Αιμορραγία (Βαθμοί 1-4 κατά ΠΟΥ) n (%)  *p* τιμήα | 20 (39) | 18 (60) | |
| 0,029 | | |

α Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με προσαρμογή για μεταβλητές διαστρωμάτωσης της τυχαιοποίησης

Στην RAISE και την TRA100773B, η ανταπόκριση σε ελτρομβοπάγη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από χρήση φαρμακευτικού προϊόντος για ΙΤΡ, την κατάσταση σπληνεκτομής και τον αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων (≤15.000/µl, >15.000/µl) στην τυχαιοποίηση.

Στις μελέτες RAISE και TRA100773B στις υποομάδες των ασθενών με ITP με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων ≤15.000/μl ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων δεν πέτυχε το επιθυμητό επίπεδο στόχο (>50.000/μl) αν και στις δύο μελέτες το 43% αυτών των ασθενών που έλαβαν ελτρομβοπάγη ανταποκρίθηκαν μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας. Επιπρόσθετα, στη μελέτη RAISE, το 42% των ασθενών με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων ≤15.000/μl που έλαβαν ελτρομβοπάγη ανταποκρίθηκε στο τέλος της 6μηνης περιόδου θεραπείας. Σαράντα δύο έως 60% των ατόμων που έλαβαν ελτρομβοπάγη στη μελέτη RAISE λάμβαναν 75 mg από την Ημέρα 29 έως την ολοκλήρωση της θεραπείας.

*Ανοικτής επισήμανσης μη ελεγχόμενες μελέτες* REPEAT (TRA108057):

Αυτή η ανοικτής επισήμανσης μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων (3 κύκλοι θεραπείας διάρκειας 6 εβδομάδων που ακολουθούσαν 4 εβδομάδες εκτός θεραπείας) έδειξαν ότι επεισοδιακή χρήση με πολλαπλά σχήματα ελτρομβοπάγη δεν κατέδειξε απώλεια ανταπόκρισης.

EXTEND (TRA105325):

Η ελτρομβοπάγη χορηγήθηκε σε 302 ασθενείς με ITP στην παράταση αυτής της ανοικτής επισήμανσης μελέτης, 218 ασθενείς ολοκλήρωσαν 1 έτος, 180 ολοκλήρωσαν 2 έτη, 107 ολοκλήρωσαν 3 έτη, 75 ολοκλήρωσαν 4 έτη, 34 ολοκλήρωσαν 5 έτη και 18 ολοκλήρωσαν 6 έτη. Ο διάμεσος αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων ήταν 19.000/μl πριν από τη χορήγηση ελτρομβοπάγης. Οι διάμεσοι αριθμοί αιμοπεταλίων στα 1, 2, 3, 4, 5, 6 και 7 έτη στη μελέτη ήταν, 85.000/μl, 85.000/μl, 105.000/μl, 64.000/μl, 75.000/μl, 119.000/μl και 76.000/μl, αντίστοιχα.

TAPER (CETB115J2411):

Αυτή ήταν μία μονού σκέλους φάσης ΙΙ μελέτη που περιελάμβανε ασθενείς με ΙΤΡ οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ελτρομβοπάγη μετά από την αποτυχία της θεραπείας πρώτης γραμμής με κορτικοστεροειδή ανεξάρτητα από το χρόνο που μεσολάβησε από τη διάγνωση. Συνολικά 105 ασθενείς εντάχθηκαν στην μελέτη και άρχισαν θεραπεία με ελτρομβοπάγη στα 50 mg μία φορά την ημέρα (25 mg μία φορά την ημέρα για ασθενείς με καταγωγή από την Ανατολική/Νοτιοανατολική Ασία). Η δόση της ελτρομβοπάγης προσαρμόστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βάση τον αριθμό αιμοπεταλίων κάθε ασθενούς με στόχο την επίτευξη ενός αριθμού αιμοπεταλίων ≥100 000/l.

Από τους 105 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη και που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση ελτρομβοπάγης, 69 ασθενείς (65,7%) ολοκλήρωσαν τη θεραπεία και 36 ασθενείς (34,3%) διέκοψαν τη θεραπεία πρόωρα.

Ανάλυση παρατεταμένης ανταπόκρισης εκτός θεραπείας

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με παρατεταμένη ανταπόκριση εκτός θεραπείας μέχρι το Μήνα 12. Οι ασθενείς που πέτυχαν έναν αριθμό αιμοπεταλίων ≥100.000/μl και διατήρησαν αριθμό αιμοπεταλίων περίπου 100.000/μl για 2 μήνες (χωρίς αριθμό κάτω από 70.000/μl) ήταν επιλέξιμοι για σταδιακή μείωση της ελτρομβοπάγης και διακοπή της θεραπείας. Για να θεωρηθεί πως έχει επιτευχθεί μία παρατεταμένη ανταπόκριση εκτός θεραπείας, ένας ασθενής έπρεπε να διατηρήσει αριθμό αιμοπεταλίων ≥30.000/μl με απουσία αιμορραγικών επεισοδίων ή χρήσης θεραπείας διάσωσης, τόσο κατά τη διάρκεια της περιόδου σταδιακής μείωσης της θεραπείας όσο και μετά τη διακοπή της θεραπείας έως το Μήνα 12.

Η διάρκεια της σταδιακής μείωσης εξατομικεύτηκε ανάλογα με τη δόση έναρξης και την ανταπόκριση του ασθενούς. Το πρόγραμμα σταδιακής μείωσης συνιστούσε μειώσεις της δόσης κατά 25 mg κάθε 2 εβδομάδες εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν σταθερός. Μετά τη μείωση της ημερήσιας δόσης σε 25 mg για 2 εβδομάδες, η δόση των 25 mg χορηγήθηκε στη συνέχεια μόνο σε εναλλασσόμενες μέρες για 2 εβδομάδες έως τη διακοπή της θεραπείας. Η σταδιακή μείωση έγινε σε μικρότερες δόσεις των 12,5 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για ασθενείς Ανατολικής/Νοτιοανατολικής Ασιατικής καταγωγής. Σε περίπτωση υποτροπής (οριζόμενης ως αριθμός αιμοπεταλίων <30.000/μl), προσφέρθηκε στους ασθενείς ένας νέος κύκλος θεραπείας με ελτρομβοπάγη στην κατάλληλη αρχική δόση.

Ογδόντα εννέα ασθενείς (84,8%) πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση (αριθμός αιμοπεταλίων ≥100.000/μl) (Βήμα 1, Πίνακας 5) και 65 ασθενείς (61,9%) διατήρησαν την πλήρη ανταπόκριση για τουλάχιστον 2 μήνες χωρίς αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από 70.000/μl (Βήμα 2, Πίνακας 5). Σαράντα τέσσερις ασθενείς (41,9%) μπόρεσαν να μειώσουν σταδιακά την ελτρομβοπάγη μέχρι τη διακοπή της θεραπείας, διατηρώντας τον αριθμό των αιμοπεταλίων ≥30.000/μl απουσία αιμορραγικών επεισοδίων ή χρήσης θεραπείας διάσωσης (Βήμα 3, Πίνακας 5).

Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο αποδεικνύοντας οτι η ελτρομβοπάγη μπορούσε να επάγει παρατεταμένη ανταπόκριση εκτός θεραπείας απουσία αιμορραγικών επεισοδίων ή τη χρήση θεραπείας διάσωσης έως το Μήνα 12 σε 32 από τους 105 ενταγμένους ασθενείς (30,5%; p<0,0001; 95% CI: 21,9, 40,2) (Βήμα 4, Πίνακας 5). Έως τον Μήνα 24, 20 από τους 105 ενταγμένους ασθενείς διατήρησαν σταθερή ανταπόκριση εκτός θεραπείας απουσία αιμορραγικών επεισοδίων ή χρήσης θεραπείας διάσωσης (Βήμα 5, Πίνακας 5).

H διάμεση διάρκεια της παρατεταμένης ανταπόκρισης μετά τη διακοπή της θεραπείας στο Μήνα 12 ήταν 33,3 εβδομάδες (ελάχιστη – μέγιστη 4‑51), και η διάμεση διάρκεια της παρατεταμένης ανταπόκρισης μετά τη διακοπή της θεραπείας στο Μήνα 24 ήταν 88,6 εβδομάδες (ελάχιστη – μέγιστη 57-107).

Μετά τη σταδιακή μείωση και τη διακοπή της θεραπείας με ελτρομβοπάγη, 12 ασθενείς είχαν απώλεια ανταπόκρισης, 8 από αυτούς ξεκίνησαν εκ νέου ελτρομβοπάγη και 7 είχαν ανταπόκριση ανάκαμψης.

Κατά τη διάρκεια διετούς παρακολούθησης, 6 από τους 105 ασθενείς (5,7%) παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια, εκ των οποίων 3 ασθενείς (2,9%) παρουσίασαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, 1 ασθενής (1,0%) παρουσίασε επιφανειακή φλεβική θρόμβωση, 1 ασθενής (1,0%) παρουσίασε σηραγγώδη φλεβική θρόμβωση, 1 ασθενής (1,0%) παρουσίασε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και 1 ασθενής (1,0%) παρουσίασε πνευμονική εμβολή. Από τους 6 ασθενείς, 4 ασθενείς παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια τα οποία αναφέρθηκαν ως Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου και 4 ασθενείς παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια τα οποία αναφέρθηκαν ως σοβαρά. Δεν αναφέρθηκαν θανατηφόρα περιστατικά.

Είκοσι από τους 105 ασθενείς (19,0%) παρουσίασαν ήπια έως σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της θεραπείας πριν από την έναρξη της σταδιακής μείωσης. Πέντε από τους 65 ασθενείς (7,7%) που ξεκίνησαν σταδιακή μείωση της θεραπείας παρουσίασαν ήπια έως μέτρια αιμορραγικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της σταδιακής μείωσης. Δεν παρουσιάστηκε κανένα σοβαρό αιμορραγικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της σταδιακής μείωσης. Δύο από τους 44 ασθενείς (4,5%) που μείωσαν σταδιακά και διέκοψαν τη θεραπεία με ελτρομβοπάγη παρουσίασαν ήπια έως μέτρια αιμορραγικά επεισόδια μετά τη διακοπή της θεραπείας έως το Μήνα 12. Δεν παρουσιάστηκε κανένα σοβαρό αιμορραγικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Κανείς από τους ασθενείς που διέκοψαν την ελτρομβοπάγη και εισήλθαν στο δεύτερο έτος παρακολούθησης δεν παρουσίασε αιμορραγικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους. Δύο θανατηφόρα συμβάντα ενδοκρανιακής αιμορραγίας αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της διετούς παρακολούθησης. Και τα δύο συμβάντα συνέβησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όχι στο πλαίσιο της σταδιακής μείωσης. Τα συμβάντα δεν θεωρήθηκαν σχετιζόμενα με τη θεραπεία της μελέτης.

Η συνολική ανάλυση ασφάλειας είναι συνεπής με προηγούμενα αναφερόμενα δεδομένα και η αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους παρέμεινε αμετάβλητη για τη χρήση της ελτρομβοπάγη σε ασθενείς με ΙΤP.

**Πίνακας 5 Ποσοστό ασθενών με παρατεταμένη ανταπόκριση εκτός θεραπείας το Μήνα 12 και το Μήνα 24 (πλήρες σετ ανάλυσης) στη μελέτη TAPER**

|  | **Σύνολο ασθενών**  **N=105** | | **Έλεγχος υποθέσεων** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **n (%)** | **95% CI** | **p-value** | **Reject H0** |
| Βήμα 1: Ασθενείς που έφτασαν αριθμό αιμοπεταλίων ≥100.000/µl τoυλάχιστον μία φορά. | 89 (84,8) | (76,4, 91,0) |  |  |
| Βήμα 2: Ασθενείς που διατήρησαν σταθερό αριθμό αιμοπεταλίων για 2 μήνες αφού έφτασαν τα 100.000/µl (καμία μέτρηση <70.000/µl). | 65 (61,9) | (51,9, 71,2) |  |  |
| Βήμα 3: Aσθενείς στους οποίους ήταν δυνατή η σταδιακή μείωση της ελτρομβοπάγης μέχρι τη διακοπή της θεραπείας, διατηρώντας τον αριθμό των αιμοπεταλίων ≥30.000/µl απουσία αιμορραγικών συμβάντων ή χρήσης οποιασδήποτε θεραπείας διάσωσης. | 44 (41,9) | (32,3, 51,9) |  |  |
| Βήμα 4: Ασθενείς με παρατεταμένη ανταπόκριση εκτός θεραπείας έως το Μήνα 12, διατηρώντας αριθμό αιμοπεταλίων ≥30.000/µl απουσία αιμορραγικών ανεπιθύμητων συμβάντων ή χρήσης οποιασδήποτε θεραπείας διάσωσης. | 32 (30,5) | (21,9, 40,2) | <0,0001\* | Ναι |
| Βήμα 5: Ασθενείς με παρατεταμένη ανταπόκριση εκτός θεραπείας από το Μήνα 12 έως το Μήνα 24, διατηρώντας αριθμό αιμοπεταλίων ≥30.000/µl απουσία αιμορραγικών συμβάντων ή χρήσης οποιασδήποτε θεραπείας διάσωσης. | 20 (19,0) | (12,0, 27,9) |  |  |
| N: Ο συνολικός αριθμός ασθενών στην ομάδα που έλαβε θεραπεία. Αυτός είναι ο παρονομαστής στον υπολογισμό του ποσοστού (%).  n: Αριθμός των ασθενών στην αντίστοιχη κατηγορία.  Το 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI) για την κατανομή συχνότητας υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ακριβείας Clopper-Pearson. Ο έλεγχος Clopper‑Pearson χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί εαν το ποσοστό των ανταποκριθέντων ασθενών ήταν >15%. Το Διάστημα Εμπιστοσύνης και οι τιμές p καταγράφονται.  \* Υποδεικνύει στατιστική σημαντικότητα (μονόπλευρη) σε επίπεδο 0,05. | | | | |

Αποτελέσματα ανάλυσης της ανταπόκρισης στη θεραπείας συναρτήσει του χρόνου από τη διάγνωση της ITP

Διεξήχθη ad-hoc ανάλυση στους n=105 ασθενείς σύμφωνα με τον χρόνο από την διάγνωση της ITP για να αξιολογηθεί η αντίδραση στην ελτρομβοπάγη μεταξύ τεσσάρων διαφορετικών κατηγοριών ITP από το χρόνο της διάγνωσης (νεοδιαγνωσθείσα ITP <3 μήνες, επιμένουσα ITP 3 έως ≤6 μήνες, επιμένουσα ITP 6 έως 12 μήνες και χρόνια ITP >12 μήνες). 49% των ασθενών (n=51) είχαν διάγνωση ITP <3 μήνες, 20% (n=21) 3 έως <6 μήνες, 17% (n=18) 6 έως≤12 μήνες και 14% (n=15) >12 μήνες.

Έως την ημερομηνία αποκοπής (22-Οκτ-2021), οι ασθενείς είχαν εκτεθεί στην ελτρομβοπάγη για διάμεση διάρκεια (Q1‑Q3) 6,2 μηνών (2,3-12,0 μήνες). Ο διάμεσος (Q1‑Q3) αριθμός αιμοπεταλίων κατά την έναρξη ήταν 16.000/μl (7.800‑28.000/μl).

Η ανταπόκριση του αριθμού αιμοπεταλίων, οριζόμενη ως ένας αριθμός αιμοπεταλίων ≥50.000/μl τουλάχιστον μία φορά έως την Εβδομάδα 9 χωρίς θεραπεία διάσωσης, επετεύχθη στο 84% (95% CI: 71% έως 93%) των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΙΤΡ, το 91% (95% CI: 70% έως 99%) και το 94% (95% CI: 73% έως 100%) των ασθενών με επιμένουσα ΙΤΡ (δηλαδή με διάγνωση ΙΤΡ 3 έως <6 μήνες και 6 έως≤12 μήνες, αντίστοιχα), και στο 87% (95% CI: 60% έως 98%) των ασθενών με χρόνια ΙΤΡ.

Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης, οριζόμενο ως αριθμός αιμοπεταλίων ≥100.000/μl τουλάχιστον μία φορά έως την Εβδομάδα 9 χωρίς θεραπεία διάσωσης) ήταν 75% (95% CI: 60% έως 86%) σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΙΤΡ, 76% (95% CI: 53% έως 92%) και 72% (95% CI: 47% έως 90%) σε ασθενείς με επιμένουσα ΙΤΡ (διάγνωση ΙΤΡ 3 έως<6 μήνες και 6 έως ≤12 μήνες, αντίστοιχα) και 87% (95% CI: 60% έως 98%) σε ασθενείς με χρόνια ΙΤΡ.

Το ποσοστό διαρκούς ανταπόκρισης, οριζόμενο ως αριθμός αιμοπεταλίων ≥50.000/l για τουλάχιστον 6 από 8 διαδοχικές μετρήσεις χωρίς θεραπεία διάσωσης κατά τους πρώτους 6 μήνες συμμετοχής στη μελέτη, ήταν 71% (95% CI: 56% έως 83%) %) σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΙΤΡ, 81% (95% CI: 58% έως 95%) και 72% (95% CI: 47% έως 90.3%) σε ασθενείς με επιμένουσα ΙΤΡ (διάγνωση ΙΤΡ 3 έως <6 μήνες και 6 έως ≤12 μήνες, αντίστοιχα) και 80% (95% CI: 52% έως 96%) σε ασθενείς με χρόνια ΙΤΡ.

Όταν αξιολογήθηκε σύμφωνα με την WHO Bleeding Scale, το ποσοστό των ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα και επιμένουσα ΙΤΡ χωρίς αιμορραγία κατά την Εβδομάδα 4 κυμαίνονταν από 88% έως 95% σε σύγκριση με 37% έως 57% κατά την έναρξη. Για ασθενείς με χρόνια ΙΤΡ ήταν 93% σε σύγκριση με 73% κατά την έναρξη.

Η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης ήταν σταθερή σε όλες τις κατηγορίες ΙΤΡ και σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες που συνέκριναν ελτρομβοπάγη με άλλες θεραπευτικές επιλογές (π.χ. σπληνεκτομή). Η μακροπρόθεσμη ασφάλεια της ελτρομβοπάγης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας.

*Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 1 έως 17 ετών)*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ελτρομβοπάγης σε παιδιατρικούς ασθενείς έχουν ερευνηθεί σε δύο μελέτες.

TRA115450 (PETIT2):

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η διατηρήσιμη ανταπόκριση, οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν eltrοmbopag, σε σύγκριση με αυτό των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, που πέτυχαν αριθμούς αιμοπεταλίων ≥50,000/µl για τουλάχιστον 6 από 8 εβδομάδες (σε απουσία θεραπείας διάσωσης), μεταξύ των εβδομάδων 5 έως 12 κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης περιόδου. Οι ασθενείς είχαν διαγνωσθεί με χρόνια ΙΤΡ για τουλάχιστον 1 χρόνο και είχαν επιδεινωθεί ή υποτροπιάσει υπό μία τουλάχιστον προηγούμενη θεραπεία για ITP ή δεν ήταν ικανοί να ακολουθήσουν άλλες θεραπείες για ITP για ιατρικό λόγο και είχαν αριθμό αιμοπεταλίων <30,000/µl. Ενενήντα-δύο ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με διαστρωμάτωση τριών ηλικιακών ομάδων (2:1) σε ελτρομβοπάγη (n=63) ή εικονικό φάρμακο (n=29). Η δόση της ελτρομβοπάγης μπορούσε να προσαρμοσθεί με βάση τους εξατομικευμένους αριθμούς αιμοπεταλίων.

Συνολικά, μια σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών υπό ελτρομβοπάγη (40%) σε σύγκριση με ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (3%) πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο (Αναλογία Πιθανοτήτων 18,0 [95% CI: 2,3, 140,9] p<0,001) η οποία ήταν παρόμοια και στις τρείς ηλικιακές ομάδες (Πίνακας 6).

Πίνακας 6 Διατηρούμενα ποσοστά ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων κατά ηλικιακή ομάδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ITP

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Ελτρομβοπάγη n/N (%)  [95% CI] | Εικονικό φάρμακο n/N (%)  [95% CI] |
| Ομάδα 1 (12 έως 17 ετών )  Ομάδα 2 (6 έως 11 ετών)  Ομάδα 3 (1 έως 5 ετών) | 9/23 (39%)  [20%, 61%]  11/26 (42%)  [23%, 63%]  5/14 (36%)  [13%, 65%] | 1/10 (10%)  [0%, 45%]  0/13 (0%)  [N/A]  0/6 (0%)  [N/A] |

Στατιστικά λιγότεροι ασθενείς υπό ελτρομβοπάγη απαίτησαν θεραπεία διάσωσης κατά την τυχαιοποιημένη περίοδο σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (19% [12/63] vs. 24% [7/29], p=0,032).

Κατά την έναρξη το 71% των ασθενών στη ομάδα της ελτρομβοπάγης και το 69% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανέφεραν κάποια αιμορραγία (Βαθμοί WHO 1‑4). Κατά την εβδομάδα 12 το ποσοστό των ασθενών υπό ελτρομβοπάγη που ανέφερε κάποια αιμορραγία μειώθηκε στο μισό του αρχικού (36%). Συγκριτικά κατά την Εβδομάδα 12, 55% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο ανέφεραν κάποια αιμορραγία.

Στους ασθενείς επιτράπηκε να μειώσουν ή να διακόψουν την αρχική θεραπεία της ITP μόνο κατά τη διάρκεια της φάσης ανοικτής επισήμανσης της μελέτης και 53% (8/15) των ασθενών κατάφεραν να μειώσουν (n=1) ή να διακόψουν (n=7) την αρχική θεραπεία της ITP κυρίως κορτικοστεροειδή, χωρίς την ανάγκη θεραπείας διάσωσης.

TRA108062 (PETIT):

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών που πέτυχε αριθμούς αιμοπεταλίων ≥ 50,000/µl τουλάχιστον μια φορά μεταξύ των εβδομάδων 1 και 6 της περιόδου τυχαιοποίησης. Οι ασθενείς είχαν διαγνωσθεί με ITP για 6 τουλάχιστον μήνες και επιδεινώθηκαν ή υποτροπίασαν υπό τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία για ITP με αριθμό αιμοπεταλίων <30,000/µl (n=67).Κατά την τυχαιοποιημένη περίοδο της μελέτης οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με διαστρωμάτωση κατά τρεις ηλικιακές ομάδες (2:1) σε ελτρομβοπάγη (n=45) ή εικονικό φάρμακο (n=22). Η δόση της ελτρομβοπάγης μπορούσε να προσαρμοσθεί με βάση τους εξατομικευμένους αριθμούς αιμοπεταλίων.

Συνολικά, μια σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών υπό ελτρομβοπάγη (62%) σε σύγκριση με ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (32%) πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο (αναλογία πιθανοτήτων 4,3 [95% CI: 1,4, 13,3] p=0,011).

Παρατεταμένη ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 50% των αρχικά ανταποκριθέντων κατά τη διάρκεια 20 από 24 εβδομάδες στη μελέτη PETIT 2 και σε 15 από τις 24 εβδομάδες στη μελέτη PETIT.

*Μελέτες χρόνιας ηπατίτιδας C που σχετίζεται με θρομβοπενία*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας σε ασθενείς με λοίμωξη HCV αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Στη μελέτη ENABLE 1 χρησιμοποιήθηκε πεγκιντερφερόνη α-2α συν ριμπαβιρίνη για την αντιική θεραπεία και στην ENABLE 2 χρησιμοποιήθηκε πεγκιντερφερόνη α-2β συν ριμπαβιρίνη. Οι ασθενείς δεν έλαβαν αντιικούς παράγοντες άμεσης δράσης. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων <75.000/µl εντάχθηκαν και διαστρωματώθηκαν με βάση τον αριθμό αιμοπεταλίων (<50.000/µl και ≥50.000/µl έως <75.000/µl), το HCV RNA της προκαταρκτικής αξιολόγησης (<800.000 IU/ml και ≥800.000 IU/ml) και το γονότυπο του HCV (γονότυπος 2/3 και γονότυπος 1/4/6).

Τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν παρόμοια και στις δύο μελέτες και σε συμφωνία με τον πληθυσμό των ασθενών με HCV και αντιρροπούμενη κίρρωση. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 (64%) με γεφυρωτική ίνωση/κίρρωση. Το 31% των ασθενών είχαν αντιμετωπιστεί με προηγούμενες θεραπείες για την HCV, κυρίως πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη συν ριμπαβιρίνη. Η διάμεση τιμή του αρχικού αριθμού των αιμοπεταλίων ήταν 59.500/µl και στις δύο ομάδες θεραπείας: Το 0,8, 28% και 72% των ασθενών που εντάχθηκαν είχαν αριθμό αιμοπεταλίων <20.000/µl, <50.000/µl και ≥50.000/µl, αντίστοιχα.

Οι μελέτες περιελάμβαναν δύο φάσεις – μία φάση προ της αντιικής θεραπείας και μία φάση αντιικής θεραπείας. Στην προ της αντιικής θεραπείας φάση, οι ασθενείς έλαβαν ανοικτής επισήμανσης ελτρομβοπάγη για την αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ≥90.000/µl για την ENABLE 1 και ≥100.000/µl για την ENABLE 2. Ο διάμεσος χρόνος επίτευξης επιθυμητού αριθμού αιμοπεταλίων ≥90.000/µl (ENABLE 1) ή ≥100.000/µl (ENABLE 2) ήταν 2 εβδομάδες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και για τις δύο μελέτες ήταν η διαρκής ιολογική ανταπόκριση (SVR), που ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA στις 24 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της προγραμματισμένης περιόδου θεραπείας.

Και στις δύο μελέτες HCV, ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν ελτρομβοπάγη (n=201, 21%) πέτυχαν SVR σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (n=65, 13%) (βλέπε Πίνακα 8). Η βελτίωση στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν SVR ήταν σταθερή σε όλες τις υποομάδες στα στρώματα τυχαιοποίησης (τιμή αναφοράς αριθμών αιμοπεταλίων (<50.000 έναντι >50,000), ιικό φορτίο (<800.000 IU/ml έναντι ≥800.000 IU/ml) και γονότυπος (2/3 έναντι 1/4/6)).

**Πίνακας 7 Ιολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με HCV στις μελέτες ENABLE 1 και ENABLE 2**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Συγκεντρωτικά δεδομένα** | | **ENABLE 1α** | | | **ENABLE 2β** | |
| Ασθενείς που πέτυχαν τον στόχο του αριθμού αιμοπεταλίων και ξεκίνησαν αντιική θεραπεία **γ** | 1.439/1.520 (95%) | | 680/715 (95%) | | | 759/805 (94%) | |
|  | **Ελτρομβοπάγη** | **Εικονικό Φάρμακο** | **Ελτρομβοπάγη** | **Εικονικό Φάρμακο** | **Ελτρομβοπάγη** | | **Εικονικό Φάρμακο** |
| **Συνολικός αριθμός ασθενών που εντάχθηκαν στη φάση αντιικής θεραπείας** | **n=956** | **n=485** | **n=450** | **n=232** | **n=506** | | **n=253** |
|  | **% ασθενών που πέτυχαν ιολογική ανταπόκριση** | | | | | | |
| **Συνολική SVR** δ | 21 | 13 | 23 | 14 | 19 | | 13 |
| *Γονότυπος HCV RNA* |  |  |  |  |  | |  |
| Γονότυπος 2/3 | 35 | 25 | 35 | 24 | 34 | | 25 |
| Γονότυπος 1/4/6ε | 15 | 8 | 18 | 10 | 13 | | 7 |
| *Επίπεδα λευκωματίνης στ* |  |  |  | | | | |
| ≤35g/l | 11 | 8 |
| >35g/l | 25 | 16 |
| *Βαθμολογία MELDστ* |  |  |
| ≥10 | 18 | 10 |
| <10 | 23 | 17 |

α Ελτρομβοπάγη χορηγούμενη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη α-2α (180 mcg μια φορά εβδομαδιαίως για 48 εβδομάδες για τους γονότυπους 1/4/6, 24 εβδομάδες για το γονότυπο 2/3) συν ριμπαβιρίνη (800 έως 1.200 mg ημερησίως σε 2 από τους στόματος διαιρεμένες δόσης)

β Ελτρομβοπάγη χορηγούμενη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη α-2β (1,5 mcg μια φορά εβδομαδιαίως για 48 εβδομάδες για το γονότυπο 1/4/6, 24 εβδομάδες για το γονότυπο 2/3) συν ριμπαβιρίνη (800 έως 1.400 mg από του στόματος σε 2 διαιρεμένες δόσης)

γ Ο στόχος για τον αριθμό των αιμοπεταλίων ήταν ≥90.000/µl για την ENABLE 1 και ≥100.000/µl για την ENABLE 2. Για τη μελέτη ENABLE 1, 682 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη φάση αντιικής θεραπείας, ωστόσο στη συνέχεια 2 ασθενείς απέσυραν τη συγκατάθεσή τους πριν από τη λήψη της αντιικής θεραπείας.

δ Τιμή p<0,05 για την ελτρομβοπάγη έναντι του εικονικού φαρμάκου

ε Το 64% των ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες ENABLE 1 και ENABLE 2 είχαν γονότυπο 1

στ Αναλύσεις post hoc

Άλλα δευτερεύοντα ευρήματα των μελετών περιελάμβαναν τα ακόλουθα: σημαντικά λιγότεροι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ελτρομβοπάγη διέκοψαν πρόωρα την αντιική θεραπεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (45% έναντι 60%, p=<0,0001). Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν ελτρομβοπάγη δεν απαίτησαν καμία μείωση της δόσης της αντιικής θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (45% έναντι 27%). Η θεραπεία με ελτρομβοπάγη καθυστέρησε και μείωσε τον αριθμό των μειώσεων της δόσης της πεγκιντερφερόνης.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Φαρμακοκινητική

Δεδομένα συγκέντρωσης-χρόνου για την ελτρομβοπάγη στο πλάσμα συλλέχθηκαν σε 88 ασθενείς με ΙΤΡ στις μελέτες TRA100773A και TRA100773B και συνδυάστηκαν με δεδομένα από 111 υγιείς ενηλίκους σε φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού. Παρουσιάζονται εκτιμήσεις της AUC(0-τ) και της Cmax της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα για ασθενείς με ITP (Πίνακας 8).

**Πίνακας 8** **Γεωμετρική μέση τιμή (95% διαστήματα εμπιστοσύνης) παραμέτρων φαρμακοκινητικής του σταθερού επιπέδου της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε ενηλίκους με ΙΤΡ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Δόση ελτρομβοπάγης, μια φορά ημερησίως** | **N** | **AUC(0-τ)α, μg.h/ml** | **Cmaxα, μg/ml** |
| 30 mg | 28 | 47 (39, 58) | 3,78 (3,18, 4,49) |
| 50 mg | 34 | 108 (88, 134) | 8,01 (6,73, 9,53) |
| 75 mg | 26 | 168 (143, 198) | 12,7 (11,0, 14,5) |

α AUC(0-τ) και Cmax με βάση εκτιμήσεις post-hoc της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού.

Δεδομένα συγκέντρωσης-χρόνου για την ελτρομβοπάγη στο πλάσμα που συλλέχθηκαν σε 590 ασθενείς με HCV τα οποία εντάχθηκαν στις μελέτες φάσης III TPL103922/ENABLE 1 και TPL108390/ENABLE 2 συνδυάστηκαν με δεδομένα από ασθενείς με HCV που εντάχθηκαν στη μελέτη φάσης II, TPL102357 και υγιή ενήλικα άτομα σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού. Στον Πίνακα 9 παρουσιάζονται, για κάθε δόση που μελετήθηκε, οι εκτιμήσεις της Cmax και της AUC(0-τ) της ελτρομβοπάγηςστο πλάσμα για ασθενείς με HCV που εντάχθηκαν στις μελέτες Φάσης ΙΙΙ.

**Πίνακας 9 Γεωμετρική μέση τιμή (95% CI) φαρμακοκινητικών παραμέτρων της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με χρόνια HCV**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Δόση ελτρομβοπάγης**  **(μια φορά ημερησίως)** | **N** | **AUC(0-τ)**  **(μg.h/ml)** | **Cmax**  **(μg/ml)** |
| 25 mg | 330 | 118  (109, 128) | 6,40  (5,97, 6,86) |
| 50 mg | 119 | 166  (143, 192) | 9,08  (7,96, 10,35) |
| 75 mg | 45 | 301  (250, 363) | 16,71  (14,26, 19,58) |
| 100 mg | 96 | 354  (304, 411) | 19,19  (16,81, 21,91) |

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως γεωμετρική μέση τιμή (95% CI).

AUC (0-τ) και Cmax με βάση post-hoc εκτιμήσεις της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού στην υψηλότερη δόση των δεδομένων για κάθε ασθενή.

Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Η ελτρομβοπάγη απορροφάται με τη μέγιστη συγκέντρωση να παρουσιάζεται 2 έως 6 ώρες μετά από χορήγηση από το στόμα. Χορήγηση ελτρομβοπάγης παράλληλα με αντιόξινα και λοιπά προϊόντα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα, όπως γαλακτοκομικά προϊόντα και συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων, μειώνει σημαντικά την έκθεση σε ελτρομβοπάγη (βλ. παράγραφο 4.2). Σε μια σχετική μελέτη βιοδιαθεσιμότητας σε ενήλικες, η ελτρομβοπάγη κόνις για πόσιμο εναιώρημα έδωσε 22% υψηλότερη AUC(0-∞) στο πλάσμα από την φαρμακοτεχνική μορφή των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ελτρομβοπάγης από το στόμα μετά από χορήγηση στον άνθρωπο δεν έχει τεκμηριωθεί. Με βάση την αποβολή στα ούρα και τους μεταβολίτες που αποβάλλονται στα κόπρανα, η από του στόματος απορρόφηση σχετιζόμενου με το φάρμακο υλικού μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης διαλύματος ελτρομβοπάγης 75 mg εκτιμήθηκε ότι είναι τουλάχιστον 52%.

Κατανομή

Η ελτρομβοπάγη συνδέεται εκτεταμένα με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος (>99,9%), κυρίως με τη λευκωματίνη. Η ελτρομβοπάγη αποτελεί υπόστρωμα για την BCRP, αλλά δεν αποτελεί υπόστρωμα για την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη ή την OATP1B1.

Βιομετασχηματισμός

Η ελτρομβοπάγη μεταβολίζεται κυρίως με διάσπαση, οξείδωση και σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ, γλουταθειόνη ή κυστεΐνη. Σε ραδιοσημασμένη μελέτη στον άνθρωπο, η ελτρομβοπάγη ευθυνόταν για περίπου το 64% της AUC0-∞ του ραδιενεργού άνθρακα στο πλάσμα. Παρατηρήθηκαν ακόμη ήσσονες μεταβολίτες λόγω γλυκουρονιδίωσης και οξείδωσης. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι τα CYP1A2 και CYP2C8 ευθύνονται για τον οξειδωτικό μεταβολισμό της ελτρομβοπάγης. Η ουριδινική διφωσφογλυκουρονυλική τρανσφεράση UGT1A1 και UGT1A3 ευθύνονται για τη γλυκουρονιδίωση και βακτήρια στον κατώτερο γαστρεντερικό σωλήνα μπορεί να ευθύνονται για την οδό διάσπασης.

Αποβολή

Η απορροφώμενη ελτρομβοπάγη μεταβολίζεται εκτεταμένα. Η κύρια οδός αποβολής της ελτρομβοπάγης είναι μέσω των κοπράνων (59%) με 31% της δόσης να συναντάται στα ούρα ως μεταβολίτες. Αναλλοίωτη μητρική ένωση (ελτρομβοπάγη) δεν ανιχνεύεται στα ούρα. Αναλλοίωτη ελτρομβοπάγη που αποβάλλεται στα κόπρανα, ευθύνεται για περίπου το 20% της δόσης. Η ημιζωή αποβολής της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα είναι περίπου 21‑32 ώρες.

Φαρμακοκινητικές σχέσεις

Με βάση μια μελέτη στον άνθρωπο με ραδιοσημασμένο ελτρομβοπάγη, η γλυκουρονιδίωση διαδραματίζει ήσσονα ρόλο στον μεταβολισμό της ελτρομβοπάγης. Μικροσωμιακές μελέτες στο ανθρώπινο ήπαρ αναγνώρισαν τις UGT1A1 και UGT1A3 ως τα ένζυμα που ευθύνονται για την γλυκουρονιδίωση της ελτρομβοπάγης. Η ελτρομβοπάγη ήταν αναστολέας αρκετών ενζύμων UGT *in vitro*. Κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις συμπεριλαμβανομένης γλυκουρονιδίωσης δεν προβλέπονται λόγω περιορισμένης συμβολής μεμονωμένων ενζύμων UGT στη γλυκουρονιδίωση της ελτρομβοπάγης.

Περίπου το 21% μιας δόσης της ελτρομβοπάγης θα μπορούσε να υποβληθεί σε οξειδωτικό μεταβολισμό. Μικροσωμιακές μελέτες στο ανθρώπινο ήπαρ αναγνώρισαν τα CYP1A2 και CYP2C8 ως τα ένζυμα που ευθύνονται για την οξείδωση της ελτρομβοπάγης. Η ελτρομβοπάγη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ένζυμα CYP με βάση *in vitro* και *in vivo* στοιχεία (βλ. παράγραφο 4.5).

*In vitro* μελέτες καταδεικνύουν ότι η ελτρομβοπάγη αποτελεί αναστολέα του μεταφορέα ΟΑΤΡ1Β1 και αναστολέα του μεταφορέα BCRP και η ελτρομβοπάγη αύξησε την έκθεση του υποστρώματος OATP1B1 και BCRP της ροσουβαστατίνης σε μία κλινική μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε κλινικές μελέτες με ελτρομβοπάγη, συνεστήθη μείωση δόσης στατινών κατά 50%.

Η ελτρομβοπάγη δεσμεύει χηλικά πολυσθενή κατιόντα, όπως το σίδηρο, το ασβέστιο, το μαγνήσιο, το αργίλιο, το σελήνιο και τον ψευδάργυρο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

*In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι η ελτρομβοπάγη δεν είναι υπόστρωμα για το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων, OATP1B1, αλλά είναι αναστολέας αυτού του μεταφορέα (IC50 τιμή του 2,7 μM [1,2 μg/ml]). *In vitro* μελέτες επίσης κατέδειξαν ότι της ελτρομβοπάγης είναι υπόστωμα και αναστολέας της πρωτεϊνης ανθεκτικότητας του καρκίνου του μαστού (BCRP) (IC50 τιμή των 2,7 μM [1,2 μg/ml])*.*

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης έχει μελετηθεί μετά από χορήγηση ελτρομβοπάγη σε ενηλίκους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg, η AUC0-∞ της ελτρομβοπάγης ήταν 32% έως 36% χαμηλότερη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και 60% χαμηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Υπήρξε ουσιαστική διακύμανση και σημαντική επικάλυψη σε εκθέσεις ανάμεσα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και υγιείς εθελοντές. Δεν μετρήθηκαν συγκεντρώσεις μη δεσμευμένης ελτρομβοπάγη (ενεργή) για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν που συνδέεται εκτεταμένα με πρωτεΐνες. Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να χρησιμοποιούν την ελτρομβοπάγη με προσοχή και στενή παρακολούθηση για παράδειγμα με έλεγχο της κρεατινίνης στον ορό και/ή εξέταση ούρων (βλ. παράγραφο 4.2). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ηπατική δυσλειτουργία.

*Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Η φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης έχει μελετηθεί μετά από χορήγηση ελτρομβοπάγης σε ενηλίκους ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg, η AUC0-∞ της ελτρομβοπάγης ήταν 41% υψηλότερη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 80% έως 93% υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Υπήρξε ουσιαστική διακύμανση και σημαντική επικάλυψη σε εκθέσεις ανάμεσα σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας και υγιείς εθελοντές. Δεν μετρήθηκαν συγκεντρώσεις μη δεσμευμένης ελτρομβοπάγης (ενεργή) για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν που συνδέεται εκτεταμένα με πρωτεΐνες.

Η επίδραση της έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίαςστη φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση αξιολογήθηκε με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού σε 28 υγιείς ενήλικες και 714 ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (673 ασθενείς με HCV και 41 ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια άλλης αιτιολογίας). Από τους 714 ασθενείς, 642 είχαν ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, 67 είχαν μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας και 2 είχαν σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές, οι ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας είχαν περίπου 111% (95% CI: 45% έως 283%) υψηλότερες τιμές AUC(0-τ) ελτρομβοπάγη στο πλάσμα και οι ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας είχαν περίπου 183% (95% CI: 90% έως 459%) υψηλότερες τιμές AUC(0-τ) ελτρομβοπάγη στο πλάσμα.

Επομένως η ελτρομβοπάγη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ITP με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βαθμός Child-Pugh ≥5) εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον αναγνωρισμένο κίνδυνο θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Για τους ασθενείς με HCV ξεκινήστε ελτρομβοπάγη στη δόση των 25 mg μια φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

*Φυλή*

Η επιρροή της εθνικότητας της Ανατολικής Ασίας στην φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης αξιολογήθηκε με χρήση ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε 111 υγιείς ενηλίκους (31 από Ανατολική Ασία) και 88 ασθενείς με ΙΤΡ (18 από Ανατολική Ασία). Με βάση εκτιμήσεις από την ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού, ασθενείς με ΙΤΡ από την Ανατολική Ασία παρουσίασαν κατά περίπου 49% υψηλότερες τιμές AUC(0-τ) της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε σχέση με ασθενείς που δεν ήταν από την Ανατολική Ασία, οι οποίοι ήταν κυρίως Καυκάσιοι (βλ. παράγραφο 4.2).

Η επιρροή της εθνικοτήτων της Ανατολικής-/Νοτιοανατολικής Ασίας στη φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης αξιολογήθηκε με χρήση ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε 635 ασθενείς με HCV (145 από την Ανατολική Ασία και 69 από την Νοτιοανατολική Ασία). Με βάση εκτιμήσεις από την ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού, οι ασθενείς από την Ανατολική-/Νοτιοανατολική Ασία παρουσίασαν περίπου 55% υψηλότερες τιμές AUC(0-τ) της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε σχέση με τους ασθενείς άλλων φυλών οι οποίοι ήταν κυρίως Καυκάσιοι (βλ. παράγραφο 4.2).

*Φύλο*

Η επιρροή του φύλου στη φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης αξιολογήθηκε με χρήση ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε 111 υγιείς ενηλίκους (14 γυναίκες) και 88 ασθενείς με ΙΤΡ (57 γυναίκες). Με βάση εκτιμήσεις από την ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού, γυναίκες ασθενείς με ΙΤΡ παρουσίασαν περίπου 23% υψηλότερη AUC(0-τ) της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε σχέση με άνδρες ασθενείς χωρίς αναπροσαρμογή για διαφορές στο σωματικό βάρος.

Η επιρροή του φύλου στη φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης αξιολογήθηκε με χρήση ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε 635 ασθενείς με HCV (260 γυναίκες). Με βάση το μοντέλο εκτίμησης, οι γυναίκες ασθενείς με HCV παρουσίασαν περίπου 41% υψηλότερη AUC(0-τ) της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε σχέση με τους άνδρες ασθενείς.

*Ηλικία*

Η επιρροή της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης αξιολογήθηκε με χρήση ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε 28 υγιή άτομα, 673 ασθενείς με HCV και 41 ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια άλλης αιτιολογίας με ηλικιακό εύρος από 19 έως 74 ετών. Δεν υπάρχουν δεδομένα φαρμακοκινητικής σχετικά με τη χρήση της ελτρομβοπάγης σε ασθενείς ≥75 ετών. Με βάση το μοντέλο εκτίμησης, οι ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών) ασθενείς παρουσίασαν περίπου 41% υψηλότερη AUC0-∞ της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε σχέση με νεότερους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

*Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 1 έως 17 ετών)*

Η φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης αξιολογήθηκε σε 168 παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΤΡ στους οποίους χορηγήθηκε μια φορά ημερησίως σε δύο μελέτες, TRA108062/PETIT και TRA115450/PETIT-2. Η φαινόμενη κάθαρση της ελτρομβοπάγης μετά από του στόματος χορήγηση (CL/F) αυξήθηκε με την αύξηση του σωματικού βάρους. Η εκτιμώμενη επίδραση της φυλής και του σωματικού βάρους στη CL/F της ελτρομβοπάγης από το πλάσμα παρουσίαζε συνέπεια μεταξύ παιδιατρικών και ενηλίκων ασθενών. Παιδιατρικοί ασθενείς με ΙΤΡ από την Ανατολική-/Νοτιοανατολική Ασία είχαν περίπου 43% υψηλότερες τιμές AUC(0-τ) σε σύγκριση με ασθενείς που δεν κατάγονταν από την Ασία. Θήλεις παιδιατρικοί ασθενείς με ΙΤΡ είχαν περίπου 25% υψηλότερες τιμές AUC(0-τ) ελτρομβοπάγη στο πλάσμα σε σύγκριση με άρρενες ασθενείς.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ελτρομβοπάγης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΤΡ παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

**Πίνακας 10 Μέσες γεωμετρικές (95% CI) φαρμακοκινητικές παράμετροι ελτρομβοπάγης πλάσματος σε σταθερή κατάσταση σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΤΡ (θεραπευτικό σχήμα 50 mg μια φορά την ημέρα)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ηλικία** | **Cmax**  **(µg/ml)** | **AUC(0-τ)**  **(µg.hr/ml)** |
| 12 έως 17 ετών (n=62) | 6,80  (6,17, 7,50) | 103  (91,1, 116) |
| 6 έως 11 ετών (n=68) | 10,3  (9,42, 11,2) | 153  (137, 170) |
| 1 έως 5 ετών (n=38) | 11,6  (10,4, 12,9) | 162  (139, 187) |

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες γεωμετρικές (95%CI). AUC(0-τ) και Cmax με βάση τις PK post-hoc εκτιμήσεις

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Φαρμακολογία ασφαλείας και τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Η ελτρομβοπάγη δεν διεγείρει την παραγωγή αιμοπεταλίων στον ποντικό, τον αρουραίο ή το σκύλο λόγω της μοναδικής ειδίκευσης των υποδοχέων ΤΡΟ. Επομένως, δεδομένα από αυτά τα ζώα δεν προτυποποιούν εξ’ ολοκλήρου ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη φαρμακολογία της ελτρομβοπάγης στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένων των μελετών αναπαραγωγής και καρκινογένεσης.

Σχετιζόμενοι με τη θεραπεία καταρράκτες ανιχνεύθηκαν σε τρωκτικά και οι οποίοι ήταν δόσο- και χρόνο- εξαρτώμενοι. Στις ≥6 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και στις 3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC, καταρράκτες παρατηρήθηκαν στον ποντικό μετά από 6 εβδομάδες και στον αρουραίο μετά από 28 εβδομάδες χορήγησης της δόσης. Στις ≥4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και στις 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC, καταρράκτες παρατηρήθηκαν στον ποντικό μετά από 13 εβδομάδες και στον αρουραίο μετά από 39 εβδομάδες χορήγησης της δόσης. Σε μη ανεκτές δόσεις σε νεαρούς αρουραίους πριν τον απογαλακτισμό που χορηγήθηκαν τις Ημέρες 4‑32 (περίπου ισοδύναμες με αυτές ανθρώπου ηλικίας 2‑ετών κατά το τέλος της περιόδου χορήγησης παρατηρήθηκαν οφθαλμικές θολερότητες (δεν διενεργήθηκε ιστολογική εξέταση) σε κλινική έκθεση 9 φορές την μέγιστη ανθρώπινη έκθεση σε παιδιατρικούς ασθενείς στα 75 mg/ημέρα, με βάση την AUC.Εντούτοις δεν παρατηρήθηκαν καταρράκτες σε νεαρούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν ανεκτές δόσεις στις 5 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΤΡ, με βάση την AUC. Καταρράκτες δεν έχουν παρατηρηθεί στον ενήλικα σκύλο μετά από 52 εβδομάδες χορήγησης της δόσης στις 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε ισοδύναμη με την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC).

Τοξικότητα των νεφρικών σωληναρίων παρατηρήθηκε σε μελέτες διάρκειας μέχρι 14 ημερών στον ποντικό και τον αρουραίο σε εκθέσεις που γενικώς συσχετίσθηκαν με νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σωληναριακή τοξικότητα παρατηρήθηκε ακόμη σε μελέτη καρκινογένεσης από το στόμα διάρκειας 2 ετών σε δόσεις των 25, 75 και 150 mg/kg/ημέρα. Οι επιδράσεις ήταν λιγότερο σοβαρές στις χαμηλότερες δόσεις και χαρακτηρίζονταν από φάσμα αναγεννητικών μεταβολών. Η έκθεση στη χαμηλότερη δόση ήταν 1,2 ή 0,8 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 0,6 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC. Νεφρικές επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν στον αρουραίο μετά από 28 εβδομάδες ή στον σκύλο μετά από 52 εβδομάδες σε εκθέσεις 4 και 2 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με ΙΤΡ και 3 και 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε εκθέσεις 2 φορές και ισοδύναμες της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

Ηπατοκυτταρικός εκφυλισμός ή/και νέκρωση, που συχνά συνοδεύεται από αυξημένα ηπατικά ένζυμα ορού, παρατηρήθηκε στον ποντικό, τον αρουραίο και τον σκύλο σε δόσεις που συσχετίσθηκαν με νοσηρότητα κα θνησιμότητα ή ήταν κακώς ανεκτές. Ηπατικές επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν μετά από χρόνια χορήγηση της δόσης στον αρουραίο (28 εβδομάδες) και στο σκύλο (52 εβδομάδες) σε 4 ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με ΙΤΡ και 3 ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε 2 φορές ή ισοδύναμες της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

Σε κακώς ανεκτές δόσεις στον αρουραίο και το σκύλο (>10 ή 7 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε >4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC), παρατηρήθηκαν μειωμένοι αριθμοί δικτυοκυττάρων και αναγεννητική ερυθροειδής υπερπλασία μυελού των οστών (μόνο στον αρουραίο) σε βραχυχρόνιες μελέτες. Δεν υπήρξαν επιδράσεις άξιες αναφοράς στη μάζα των ερυθροκυττάρων ή τους αριθμούς των δικτυοκυττάρων μέχρι 28 εβδομάδες στον αρουραίο, 52 εβδομάδες στο σκύλο και 2 έτη στον ποντικό ή τον αρουραίο στις μέγιστα ανεκτές δόσεις, οι οποίες ήταν 2 έως 4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και ≤2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

Ενδοστική υπερόστωση παρατηρήθηκε σε μελέτη τοξικότητας διάρκειας 28‑εβδομάδων στον αρουραίο σε μη ανεκτή δόση 60 mg/kg/ημέρα (6 φορές ή 4 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 3 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα με βάση την AUC). Δεν παρατηρήθηκαν οστικές μεταβολές στον ποντικό ή τον αρουραίο μετά από ισόβια έκθεση (2 έτη) στις 4 φορές ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Η ελτρομβοπάγη δεν ήταν καρκινογόνο στον ποντικό σε δόσεις μέχρι 75 mg/kg/ημέρα ή στον αρουραίο σε δόσεις μέχρι 40 mg/kg/ημέρα (εκθέσεις μέχρι 4 ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Η ελτρομβοπάγη δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο σε βακτηριακή δοκιμασία μεταλλάξεων ή σε δύο *in vivo* δοκιμασίες στον αρουραίο (μικροπυρήνας και μη προγραμματισμένη σύνθεση DNA, 10 φορές ή 8 φορές την κλινική έκθεση σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 7 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα με βάση τη Cmax). Στην *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος στον ποντικό, η ελτρομβοπάγη ήταν οριακά θετικό (<3 φορές αύξηση της συχνότητας μεταλλάξεων). Αυτά τα *in vitro* και *in vivo* ευρήματα δείχνουν ότι η ελτρομβοπάγη δεν έχει γονοτοξικό κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Η ελτρομβοπάγη δεν επηρέασε τη γυναικεία γονιμότητα, την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη στον αρουραίο σε δόσεις μέχρι 20 mg/kg/ημέρα (2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικές ή εφήβους (ηλικίας 12‑17 ετών) ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και ισοδύναμη με την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Επίσης, δεν υπήρξε επίδραση στην εμβρυϊκή ανάπτυξη στο κουνέλι σε δόσεις μέχρι 150 mg/kg/ημέρα, την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (0,3 έως 0,5 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Ωστόσο, σε τοξική δόση για τη μητέρα ίση με 60 mg/kg/ημέρα (6 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC) στον αρουραίο, η θεραπεία με ελτρομβοπάγη συσχετίσθηκε με εμβρυϊκή θνησιμότητα (αυξημένη απώλεια πριν και μετά από την εμφύτευση), μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος και βάρος κυοφορούσας μήτρας στη μελέτη γυναικείας γονιμότητας και χαμηλή επίπτωση αυχενικών πλευρών και μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος στην εμβρυϊκή αναπτυξιακή μελέτη. Η ελτρομβοπάγη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο (βλ. παράγραφο 4.6). Η ελτρομβοπάγη δεν επηρέασε την ανδρική γονιμότητα στον αρουραίο σε δόσεις μέχρι 40 mg/kg/ημέρα, την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Στη μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης στον αρουραίο, δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην κύηση, τον τοκετό ή τη γαλουχία θηλυκών αρουραίων F0 σε δόσεις μη τοξικές για τη μητέρα (10 και 20 mg/kg/ημέρα) και δεν υπήρξαν επιδράσεις στην αύξηση, την ανάπτυξη, τη νευροσυμπεριφορική ή την αναπαραγωγική λειτουργία του απογόνου (F1). Ελτρομβοπάγη ανιχνεύθηκε στο πλάσμα όλων των νεογνών αρουραίων F1 για ολόκληρη την περίοδο δειγματοληψίας των 22 ωρών μετά από χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος στις μητέρες F0, γεγονός που δείχνει ότι η έκθεση των νεογνών αρουραίων στην ελτρομβοπάγη πραγματοποιήθηκε πιθανόν μέσω του θηλασμού.

Φωτοτοξικότητα

*In vitro* μελέτες με ελτρομβοπάγη δείχνουν ενδεχόμενο κίνδυνο φωτοτοξικότητας. Ωστόσο, σε τρωκτικά δεν υπήρξαν στοιχεία δερματικής φωτοτοξικότητας (10 ή 7 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 5 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC) ή οφθαλμικής φωτοτοξικότητας (≥4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Επιπλέον μία κλινική φαρμακολογική μελέτη σε 36 άτομα δεν έδειξε αύξηση της φωτοευαισθησίας μετά από χορήγηση ελτρομβοπάγης 75 mg. Αυτό μετρήθηκε με καθυστερημένο δείκτη φωτοτοξικότητας. Ωστόσο ο δυνητικός κίνδυνος φωτοαλλεργίας δεν μπορεί να αποκλεισθεί καθώς δεν έχει διεξαχθεί ειδική προκλινική μελέτη.

Μελέτες σε νεαρά ζώα

Σε μη ανεκτές δόσεις σε ποντικούς πριν από τον απογαλακτισμό, παρατηρήθηκαν οφθαλμικές αδιαφάνειες. Σε ανεκτές δόσεις δεν παρατηρήθηκαν οφθαλμικές αδιαφάνειες (βλ. παραπάνω υποπαράγραφο «Φαρμακολογία ασφαλείας και τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης»). Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπόψη τα περιθώρια έκθεσης με βάση την AUC, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος καταρράκτη σχετιζόμενου με ελτρομβοπάγη σε παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν υπάρχουν ευρήματα σε νεαρούς αρουραίους που να καταδεικνύουν μεγαλύτερο κίνδυνο τοξικότητας με τη θεραπεία με elptombpag σε παιδιατρικούς ασθενείς έναντι ενηλίκων ασθενών με ΙΤΡ.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Eltrombopag Accord 12,5/25/50/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

*Πυρήνας δισκίου*

Μαννιτόλη

Ποβιδόνη

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο

Στεατικό Μαγνήσιο

Ισομαλτιτόλη (E 953)

Πυριτικό ασβέστιο

*Επικάλυψη του δισκίου*

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Τριακετίνη

Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (Ε172)

Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (Ε172) [εκτός από τα 75 mg]

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες αλουμινίου (OPA/Alu/PVC-Alu) σε κουτί που περιέχει 14 ή 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Διάτρητες κυψέλες αλουμινίου (OPA/Alu/PVC-Alu) σε κουτί που περιέχει 14 x 1 ή 28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

25 mg, 50 mg και 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες αλουμινίου (OPA/Alu/PVC-Alu) σε κουτί που περιέχει 14, 28 ή 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες σε εξωτερικό κουτί που περιέχουν 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Διάτρητες κυψέλες αλουμινίου (OPA/Alu/PVC-Alu) σε κουτί που περιέχει 14 x 1, 28 x 1 ή 84 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες σε εξωτερικό κουτί που περιέχουν 84 x 1 (3 συσκευασίες των 28 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Ισπανία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

12,5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

EU/1/24/1903/001 14 δισκία

EU/1/24/1903/002 28 δισκία

EU/1/24/1903/003 14 x 1 δισκία (δόση μονάδας)

EU/1/24/1903/004 28 x 1 δισκία (δόση μονάδας)

25 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

EU/1/24/1903/005 14 δισκία

EU/1/24/1903/006 28 δισκία

EU/1/24/1903/007 84 (3 x 28) δισκία (πολυσυσκευασία)

EU/1/24/1903/008 14 x 1 δισκία (δόση μονάδας)

EU/1/24/1903/009 28 x 1 δισκία (δόση μονάδας)

EU/1/24/1903/010 84 x 1 (3 x 28 x1) δισκία (δόση μονάδας) (πολυσυσκευασία)

EU/1/24/1903/027 84 δισκία

EU/1/24/1903/028 84 x 1 δισκία (δόση μονάδας)

50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/24/1903/011 14 δισκία

EU/1/24/1903/012 28 δισκία

EU/1/24/1903/013 84 (3 x 28) δισκία (πολυσυσκευασία)

EU/1/24/1903/014 14 x 1 δισκία (δόση μονάδας)

EU/1/24/1903/015 28 x 1 δισκία (δόση μονάδας)

EU/1/24/1903/016 84 x 1 (3 x 28 x1) δισκία (δόση μονάδας) (πολυσυσκευασία)

EU/1/24/1903/029 84 δισκία

EU/1/24/1903/030 84 x 1 δισκία (δόση μονάδας)

75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/24/1903/017 14 δισκία

EU/1/24/1903/018 28 δισκία

EU/1/24/1903/019 84 (3 x 28) δισκία (πολυσυσκευασία)

EU/1/24/1903/020 14 x 1 δισκία (δόση μονάδας)

EU/1/24/1903/021 28 x 1 δισκία (δόση μονάδας)

EU/1/24/1903/022 84 x 1 (3 x 28 x1) δισκία (δόση μονάδας) (πολυσυσκευασία)

EU/1/24/1903/031 84 δισκία

EU/1/24/1903/032 84 x 1 δισκία (δόση μονάδας)

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μάρτιος 2025

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: https://www.ema.europa.eu.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

**Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

**Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice, Πολωνία

Synthon Hispania S.L.

Castello, 1

Poligono Las Salinas

08830 Sant Boi de Llobregat, Ισπανία

Synthon B.V.

Microweg 22

6545 CM Nijmegen, Ολλανδία

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009, Ελλάδα

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Bλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

* **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

* **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

* Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
* Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ KOYTI ΤΩΝ 12,5 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eltrombopag Accord 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ελτρομβοπάγη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμη με 12,5 mg ελτρομβοπάγη**.**

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

14 δισκία

28 δισκία

14 x 1 δισκία

28 x 1 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1903/001

EU/1/24/1903/002

EU/1/24/1903/003

EU/1/24/1903/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Eltrombopag Accord 12,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**BLISTER/ΔΙΑΤΡΗΤΑ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eltrombopag Accord 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ελτρομβοπάγη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Από στόματος χρήση

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ KOYTI ΤΩΝ 25 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eltrombopag Accord 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ελτρομβοπάγη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμη με 25 mg ελτρομβοπάγη**.**

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

14 δισκία

28 δισκία

84 δισκία

14 x 1 δισκία

28 x 1 δισκία

84 x 1 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1903/005

EU/1/24/1903/006

EU/1/24/1903/008

EU/1/24/1903/009

EU/1/24/1903/027

EU/1/24/1903/028

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Eltrombopag Accord 25 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC

SN

NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ KOYTI ΤΩΝ 25 MG (ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 84 ΔΙΣΚΙΩΝ – ΜΕ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eltrombopag Accord 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ελτρομβοπάγη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμη με 25 mg ελτρομβοπάγη**.**

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 (3 συσκευασίες των 28) δισκία

Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 x 1 (3 συσκευασίες των 28 x 1) δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1903/007

EU/1/24/1903/010

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Eltrombopag Accord 25 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC

SN

NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 25 MG (ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eltrombopag Accord 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ελτρομβοπάγη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμη με 25 mg ελτρομβοπάγη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

28 x 1 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1903/007

EU/1/24/1903/010

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Eltrombopag Accord 25 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**BLISTER/ΔΙΑΤΡΗΤΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eltrombopag Accord 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ελτρομβοπάγη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Από στόματος χρήση

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ KOYTI ΤΩΝ 50 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eltrombopag Accord 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ελτρομβοπάγη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμη με 50 mg ελτρομβοπάγη**.**

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

14  δισκία

28  δισκία

84 δισκία

14 x 1 δισκία

28 x 1 δισκία

84 x 1 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1903/011

EU/1/24/1903/012

EU/1/24/1903/014

EU/1/24/1903/015

EU/1/24/1903/029

EU/1/24/1903/030

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Eltrombopag Accord 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC

SN

NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ KOYTI ΤΩΝ 50 MG (ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 84 ΔΙΣΚΙΩΝ – ΜΕ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eltrombopag Accord 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ελτρομβοπάγη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμη με 50 mg ελτρομβοπάγη**.**

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 (3 συσκευασίες των 28) δισκία

Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 x 1 (3 συσκευασίες των 28 x 1) δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1903/013

EU/1/24/1903/016

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Eltrombopag Accord 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC

SN

NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 50 MG (ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eltrombopag Accord 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ελτρομβοπάγη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμη με 50 mg ελτρομβοπάγη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

28 x 1 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1903/013

EU/1/24/1903/016

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Eltrombopag Accord 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**BLISTER/ΔΙΑΤΡΗΤΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eltrombopag Accord 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ελτρομβοπάγη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Από στόματος χρήση

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ KOYTI ΤΩΝ 75 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eltrombopag Accord 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ελτρομβοπάγη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμη με 75 mg ελτρομβοπάγη**.**

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

14  δισκία

28  δισκία

84 δισκία

14 x 1 δισκία

28 x 1 δισκία

84 x 1 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1903/017

EU/1/24/1903/018

EU/1/24/1903/020

EU/1/24/1903/021

EU/1/24/1903/031

EU/1/24/1903/032

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Eltrombopag Accord 75 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC

SN

NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ KOYTI ΤΩΝ 75 MG (ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 84 ΔΙΣΚΙΩΝ – ΜΕ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eltrombopag Accord 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ελτρομβοπάγη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμη με 75 mg ελτρομβοπάγη**.**

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 (3 συσκευασίες των 28) δισκία

Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 x 1 (3 συσκευασίες των 28 x 1) δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1903/019

EU/1/24/1903/022

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Eltrombopag Accord 75 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC

SN

NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 75 MG (ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eltrombopag Accord 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ελτρομβοπάγη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμη με 75 mg ελτρομβοπάγη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

28 x 1 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1903/019

EU/1/24/1903/022

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Eltrombopag Accord 75 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**BLISTER/ΔΙΑΤΡΗΤΑ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eltrombopag Accord 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ελτρομβοπάγη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Από στόματος χρήση

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**

**Eltrombopag Accord 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Eltrombopag Accord 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Eltrombopag Accord 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Eltrombopag Accord 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

ελτρομβοπάγη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

1. Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
2. Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
3. Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
4. Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**:

1. Τι είναι το Eltrombopag Accord και ποια είναι η χρήση του

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Eltrombopag Accord

3. Πώς να πάρετε το Eltrombopag Accord

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

1. Πώς να φυλάσσετε το Eltrombopag Accord

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

**1. Τι είναι το Eltrombopag Accord και ποια είναι η χρήση του**

Το Eltrombopag Accord περιέχει ελτρομβοπάγη το οποίο ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αγωνιστές υποδοχέων της θρομβοποιητίνης*.* Χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στην αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα σας. Τα αιμοπετάλια είναι αιμοσφαίρια που βοηθάνε στη μείωση ή την πρόληψη αιμορραγίας.

* Το Eltrombopag Accord χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μιας αιμορραγικής διαταραχής που ονομάζεται *αυτοάνοση* (πρωτοπαθής) θρομβοπενία(ΙΤΡ), σε ασθενείς ηλικίας 1 έτους και άνω οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με άλλα φάρμακα (κορτικοστεροειδή ή ανοσοσφαιρίνες) τα οποία δεν ήταν αποτελεσματικά.

Η ITP προκαλείται από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (θρομβοπενία). Άτομα με ΙΤΡ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Τα συμπτώματα που μπορεί να παρατηρούν ασθενείς με ITP περιλαμβάνουν πετέχειες(επίπεδες ερυθρές κηλίδες κάτω από το δέρμα μεγέθους ακίδας καρφίτσας), μώλωπες, ρινορραγίες, ούλα που αιμορραγούν και να μην μπορούν να ελέγξουν την αιμορραγία εάν κοπούν ή τραυματιστούν.

* Το Eltrombopag Accord μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του χαμηλού αριθμού των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία) σε ενήλικες ασθενείς με λοιμώξεις από τον ιό της χρόνιας ηπατίτιδας C (HCV),αν έχουν προβλήματα με ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη. Πολλά άτομα με άτομα με ηπατίτιδα C μπορεί να έχουν χαμηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων, όχι μόνο ως αποτέλεσμα της νόσου αλλά και λόγω ορισμένων αντι-ιικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπισή της. Η λήψη του Eltrombopag Accord μπορεί να σας διευκολύνει να ολοκληρώσετε έναν πλήρη κύκλο λήψης αντιικού φαρμάκου (πεγκιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη).

**2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Eltrombopag Accord**

**Μην πάρετε το Eltrombopag Accord**

* **σε περίπτωση αλλεργίας** στην ελτρομβοπάγη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 με τίτλο «***Τι περιέχει το Eltrombopag Accord***»).
* **Συνεννοηθείτε με τον γιατρό σας** εάν νομίζετε ότι αυτό ισχύει για εσάς.

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Eltrombopag Accord:

* εάν έχετε **ηπατικά προβλήματα**. Οι άνθρωποι που έχουν χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, καθώς και προχωρημένη χρόνια (μακροχρόνια) ηπατική νόσο διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο παρενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των απειλητικών για τη ζωή ηπατικών βλαβών και των θρόμβων στο αίμα. Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι τα οφέλη από τη λήψη Eltrombopag Accord αντισταθμίζουν τους κινδύνους, θα παρακολουθείστε στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.
* εάν διατρέχετε **κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος** στις φλέβες ή τις αρτηρίες σας, ή εάν γνωρίζετε ότι η εμφάνιση θρόμβων αίματος είναι συχνή στην οικογένειά σας,

Μπορεί να διατρέχετε **μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων του αίματος:**

* καθώς μεγαλώνετε
* εάν έπρεπε να παραμείνετε κλινήρης για μεγάλο διάστημα
* εάν έχετε καρκίνο
* εάν παίρνετε αντισυλληπτικό χάπι ή ορμονική θεραπεία υποκατάστασης
* εάν έχετε υποβληθεί πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση ή έχετε υποστεί σωματική βλάβη
* εάν είστε υπέρβαρος (παχύσαρκος)
* εάν είστε καπνιστής
* εάν έχετε προχωρημένη χρόνια ηπατοπάθεια
* Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς **ενημερώστε τον γιατρό σας** πριν την έναρξη της θεραπείας. Δεν πρέπει να πάρετε το Eltrombopag Accord, εκτός εάν ο γιατρός σας θεωρήσει ότι τα αναμενόμε**ν**α οφέλη αντισταθμίζουν τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων του αίματος.
* εάν έχετε **καταρράκτες** (ο φακός του οφθαλμού θολώνει)
* εάν έχετε άλλη **αιματολογική πάθηση,** όπως το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS). Ο γιατρός σας θα διενεργήσει εξετάσεις πριν ξεκινήσετε το Eltrombopag Accord προκειμένου να ελέγξει ότι δεν πάσχετε από αυτή την αιματολογική πάθηση. Εάν έχετε MDS και πάρετε Eltrombopag Accord, το MDS μπορεί να επιδεινωθεί.
* Ενημερώστε τον γιατρό σας αν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς.

**Οφθαλμολογικοί έλεγχοι**

Ο γιατρός σας θα σας συστήσει έλεγχο για καταρράκτες. Αν δεν υποβάλλεστε σε συνήθεις οφθαλμολογικούς ελέγχους ο γιατρός σας θα κανονίσει τακτικές εξετάσεις. Μπορεί επίσης να ελεγχθείτε για την εμφάνιση τυχόν αιμορραγίας μέσα ή γύρω από τον αμφιβληστροειδή σας (τη στιβάδα φωτοευαίσθητων κυττάρων στο πίσω μέρος του οφθαλμού).

**Απαιτούνται τακτικές εξετάσεις**

Πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Eltrombopag Accord, ο γιατρός σας θα διεξαγάγει αιματολογικούς ελέγχους, ώστε να ελέγξει τα αιμοσφαίρια σας συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων. Αυτοί οι έλεγχοι θα επαναλαμβάνονται κατά διαστήματα ενώ το παίρνετε.

**Αιματολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας**

Το Eltrombopag Accord μπορεί να προκαλέσει αποτελέσματα εξετάσεων αίματος τα οποία μπορεί να είναι σημεία ηπατικής βλάβης — μια αύξηση ορισμένων ηπατικών ενζύμων, ιδιαιτέρως της χολερυθρίνης, της τρανσαμινάσης της αλανίνης / της ασπαρτικής τρανσαμινάσης. Εάν παίρνετε θεραπείες που βασίζονται στην ιντερφερόνη μαζί με το Eltrombopag Accord για την αντιμετώπιση του χαμηλού αριθμού των αιμοπεταλίων λόγω ηπατίτιδας C, ορισμένα ηπατικά προβλήματα ενδέχεται να επιδεινωνθούν.

Θα υποβληθείτε σε αιματολογικούς ελέγχους για να ελεγχθεί η ηπατική σας λειτουργία πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Eltrombopag Accord και κατά διαστήματα ενώ το παίρνετε. Μπορεί να χρειαστεί να διακόψετε τη λήψη Eltrombopag Accord εάν αυξηθεί πάρα πολύ η ποσότητα αυτών των ουσιών ή εάν παρουσιάσετε άλλα σημεία ηπατικής βλάβης.

* **Διαβάστε τις πληροφορίες «*Ηπατικά προβλήματα*» στην παράγραφο 4 του παρόντος φύλου οδηγιών χρήσης**

**Αιματολογικές εξετάσεις για τον αριθμό των αιμοπεταλίων**

Εάν διακόψετε τη λήψη του Eltrombopag Accord είναι πιθανόν ο αριθμός αιμοπεταλίων του αίματός σας να μειωθεί εκ νέου. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα παρακολουθείται και ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας κατάλληλες προφυλάξεις.

Ο πολύ υψηλός αριθμός αιμοπεταλίων, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνος εμφάνισης θρόμβων αίματος. Ωστόσο θρόμβοι αίματος μπορούν επίσης να σχηματισθούν με φυσιολογικούς ή ακόμα και χαμηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων. Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση του Eltrombopag Accord, ώστε να διασφαλίσει ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων σας δεν καθίσταται πολύ υψηλός.

 **Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία **θρόμβου αίματος**:

* **πρήξιμο**, **πόνο** ή ευαισθησία **στο πόδι**
* **αιφνίδια δύσπνοια** ιδιαίτερα μαζί με οξύ πόνο στο θώρακα ή γρήγορη αναπνοή
* πόνος στην κοιλιά (στομάχι), διογκωμένη κοιλιά, αίμα στα κόπρανα σας

**Εξετάσεις για τον έλεγχο του μυελού των οστών σας**

Σε άτομα που έχουν προβλήματα με το μυελό των οστών τους. φάρμακα όπως το Eltrombopag Accord μπορεί να επιδεινώσουν το πρόβλημα. Σημεία μεταβολών του μυελού των οστών μπορεί να εμφανιστούν με τη μορφή παθολογικών αποτελεσμάτων στις εξετάσεις του αίματός σας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να διεξάγει εξετάσεις για τον άμεσο έλεγχο του μυελού των οστών σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Eltrombopag Accord.

**Έλεγχοι για αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα**

Εάν λαμβάνετε αντι-ιικές θεραπείες που βασίζονται στην ιντερφερόνη μαζί με το Eltrombopag Accord θα παρακολουθείστε για τυχόν σημεία αιμορραγίας του στο στομάχι ή το έντερο σας μετά από τη διακοπή λήψης του Eltrombopag Accord.

**Παρακολούθηση καρδιακής λειτουργίας**

Ο γιατρός σας μπορεί να θεωρήσει απαραίτητη την παρακολούθηση της καρδιάς σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Eltrombopag Accord και να διεξάγει ηλεκτροκαρδιογράφημα.

**Ηλικιωμένοι (65 ετών και άνω)**

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του Eltrombopag Accord σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν γίνεται χρήση του Eltrombopag Accord σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

**Παιδιά και έφηβοι**

Το Eltrombopag Accord δεν συνιστάται για παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους που έχουν ΙΤΡ. Επίσης δεν συνιστάται για άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων που οφείλεται σε ηπατίτιδα C ή σοβαρή απλαστική αναιμία.

**Άλλα φάρμακα και Eltrombopag Accord**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται και τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και βιταμίνες.

**Ορισμένα καθημερινά φάρμακα αλληλεπιδρούν με το Eltrombopag Accord** – συμπεριλαμβάνονται συνταγογραφούμενα και μη συνταγογραφούμενα φάρμακα και μεταλλικά στοιχεία. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

* αντιόξινα φάρμακα για την αντιμετώπιση της **δυσπεψίας, της καούρας ή των γαστρικών ελκών** (βλ. επίσης «***πότε να το πάρετε***» στην παράγραφο 3)
* φάρμακα που ονομάζονται στατίνες για τη **μείωση της χοληστερόλης**
* ορισμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από τον HIV,** όπως η λοπιναβίρη και/ή η ριτοναβίρη
* Κυκλοσπορίνη που χρησιμοποιείται σε **μεταμοσχεύσεις** και **αυτοάνοσα νοσήματα**
* μεταλλικά στοιχεία, όπως σίδηρος, ασβέστιο, μαγνήσιο, αργίλιο, σελήνιο και ψευδάργυρος που μπορεί να συναντώνται σε **βιταμίνες και συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων** (βλ. επίσης ***«πότε να το πάρετε»*** στην παράγραφο 3)
* φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη και η τοποτεκάνη για την αντιμετώπιση του **καρκίνου**
* **Μιλήστε με τον γιατρό σας** εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά. Ορισμένα από αυτά δεν πρέπει να λαμβάνονται με Eltrombopag Accord ή να χρειάζεται προσαρμογή η δόση ή μπορεί να χρειαστεί να αλλάξετε το χρόνο λήψης τους. Ο γιατρός σας θα επανεξετάσει τα φάρμακα που παίρνετε και θα προτείνει κατάλληλες υποκαταστάσεις εάν χρειάζεται.

Εάν παίρνετε ακόμη φάρμακα για την πρόληψη των θρόμβων του αίματος υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος αιμορραγίας. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει μαζί σας.

Εάν παίρνετε **κορτικοστεροειδή, δαναζόλη** ή/και **αζαθειοπρίνη**, μπορεί να χρειαστεί να πάρετε χαμηλότερη δόση ή να διακόψετε τη λήψη τους κατά τη διάρκεια της λήψης του Eltrombopag Accord

**Το Eltrombopag Accord με τροφή και ποτό**

Μην πάρετε το Eltrombopag Accord με γαλακτοκομικά τρόφιμα ή ποτά, καθώς το ασβέστιο στα γαλακτοκομικά προϊόντα επηρεάζει την απορρόφηση του φαρμάκου. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. «***Πώς να το πάρετε***» στην παράγραφο 3.

**Κύηση και θηλασμός**

**Μην χρησιμοποιείτε το Eltrombopag Accord εάν είστε έγκυος**, εκτός και εάν σας το συστήσει συγκεκριμένα ο γιατρός σας. Η επίδραση του Eltrombopag Accord κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι γνωστή.

* **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος,** νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
* **Χρησιμοποιείτε αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης** κατά τη λήψη Eltrombopag Accord προς πρόληψη κυήσεων
* **Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας** με Eltrombopag Accord, ενημερώστε τον γιατρό σας.

**Μην θηλάζετε ενώ παίρνετε Eltrombopag Accord**. Δεν είναι γνωστό εάν το Eltrombopag Accord περνά στο μητρικό γάλα.

* **Εάν θηλάζετε** ή σκοπεύετε να θηλάσετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.

**Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

**Το Eltrombopag Accord μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη** και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

* **Μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα** εκτός αν είσαστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

**Το Eltrombopag Accord περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

**3. Πώς να πάρετε το Eltrombopag Accord**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μην αλλάξετε τη δόση ή το πρόγραμμα με βάση το οποίο λαμβάνετε το Eltrombopag Accord εκτός εάν ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας συμβουλέψουν να το κάνετε. Όσο λαμβάνετε το Eltrombopag Accord θα είσαστε υπό την φροντίδα γιατρού με εξειδικευμένη εμπειρία στην θεραπεία της πάθησης σας.

**Τι δόση πρέπει να πάρετε**

**Για ΙΤΡ**

**Ενήλικες και παιδιά** (ηλικίας 6 έως 17 ετών) **-** ησυνήθης αρχική δόση για ITP **είναι ένα δισκίο** Eltrombopag Accord **των 50 mg** την ημέρα. Εάν έχετε καταγωγή από την Ανατολική-/Νοτιοανατολική Ασία μπορεί να χρειαστεί να ξεκινήσετε με τη **χαμηλότερη δόση των 25 mg**.

**Παιδιά** (ηλικίας 1 έως 5 ετών) – η συνήθης αρχική δόση για την ΙΤΡ είναι **ένα δισκίο** Eltrombopag Accord **των 25 mg** την ημέρα.

**Για ηπατίτιδα C**

**Ενήλικες -** η συνήθης αρχική δόση για ηπατίτιδα C είναι **ένα δισκίο** Eltrombopag Accord **των 25 mg** την ημέρα. Εάν έχετε καταγωγή από την Ανατολική-/Νοτιοανατολική Ασία θα ξεκινήσετε με την **ίδια δόση των 25 mg.**

Μπορεί να χρειαστούν 1 έως 2 εβδομάδες για να δράσει το Eltrombopag Accord. Με βάση την ανταπόκριση σας στο Eltrombopag Accord, ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει την αλλαγή της ημερήσιας δόσης σας.

**Πώς να πάρετε τα δισκία**

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο με λίγο νερό.

**Πότε να το πάρετε**

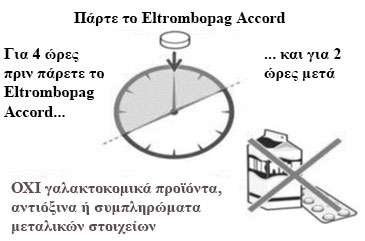
**Σιγουρευτείτε ότι –**

* Κατά τις **4 ώρες πριν** τη λήψη του Eltrombopag Accord
* Κατά τις **2 ώρες μετά** τη λήψη του Eltrombopag Accord

**Δεν** καταναλώνετε τίποτα από τα παρακάτω:

* **γαλακτοκομικές τροφές**, όπως τυρί, βούτυρο, γιαούρτι ή παγωτό
* **γάλα ή μιλκσέικ**, ροφήματα που περιέχουν γάλα, γιαούρτι ή κρέμα
* **αντιόξινα**, ένα είδος φαρμάκου για τη δυσπεψία και τις καούρες
* ορισμένα **συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων και βιταμινών**, συμπεριλαμβανομένου του σιδήρου, του ασβεστίου, του μαγνησίου, του αλουμινίου, του σεληνίου και του ψευδαργύρου

Εάν το κάνετε, το φάρμακο δεν θα απορροφάται σωστά στον οργανισμό σας.



**Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με κατάλληλα τρόφιμα και ροφήματα, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.**

**Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Eltrombopag Accord από την κανονική**

**Επικοινωνήστε αμέσως με γιατρό ή φαρμακοποιό**. Εάν είναι δυνατό, δείξτε του τη συσκευασία ή αυτές τις οδηγίες χρήσης.

Θα παρακολουθείστε για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα σας χορηγηθεί αμέσως κατάλληλη θεραπεία.

**Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Eltrombopag Accord**

Πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε περισσότερες από μία δόσεις Eltrombopag Accord μέσα σε μία ημέρα.

**Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Eltrombopag Accord**

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Eltrombopag Accord χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό σας. Εάν ο γιατρός σας συστήσει τη διακοπή της θεραπείας, θα ελέγχεται έπειτα ο αριθμός των αιμοπεταλίων σας κάθε εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες. Βλ. επίσης «***Αιμορραγία ή μώλωπας μετά από τη διακοπή της θεραπείας***» στην παράγραφο 4.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

**4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Συμπτώματα που απαιτούν προσοχή: επισκεφτείτε ένα γιατρό**

Τα άτομα που λαμβάνουν Eltrombopag Accord είτε για ITP είτε για χαμηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων στο αίμα εξαιτίας ηπατίτιδας C μπορεί να αναπτύξουν σημεία δυνητικά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. **Είναι σημαντικό να ενημερώσετε ένα γιατρό εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα**.

Υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης θρόμβων του αίματος

Ορισμένα άτομα μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων του αίματος και φάρμακα όπως το Eltrombopag Accord μπορεί να επιδεινώσουν αυτό το πρόβλημα. Η ξαφνική απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου εξαιτίας ενός θρόμβου του αίματος είναι μία μη συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια και μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα.

**Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε σημεία και συμπτώματα θρόμβου του αίματος, όπως**:

* **οίδημα, άλγος, θερμότητα, ερυθρότητα,** ή ευαισθησία σε **ένα πόδι**
* **ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή**, ιδίως όταν συνοδεύεται από οξύ άλγος στο θώρακα ή γρήγορη αναπνοή
* κοιλιακό (στομαχικό) άλγος, διάταση της κοιλίας, αίμα στα κόπρανά σας.

**Ηπατικά προβλήματα**

Το Eltrombopag Accord μπορεί να προκαλέσει μεταβολές που εμφανίζονται στις αιματολογικές εξετάσεις και μπορεί να είναι σημεία ηπατικής βλάβης. Προβλήματα με το ήπαρ (αυξημένα ένζυμα που εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος) είναι συχνά και μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα. Άλλα ηπατικά προβλήματα είναι όχι συχνά και μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα.

Εάν εμφανίζετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία και συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων:

* **Κιτρίνισμα** του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας (ίκτερος)
* Ασυνήθιστα **σκουρόχρωμα ούρα**
* **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας**

**Αιμορραγία ή μωλωπισμός μετά από τη διακοπή της θεραπείας**

Μέσα σε δύο εβδομάδες από τη διακοπή του Eltrombopag Accord, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα μειωθεί συνήθως και πάλι σε εκείνον που ήταν πριν ξεκινήσετε το Eltrombopag Accord. Ο χαμηλότερος αριθμός αιμοπεταλίων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή μωλωπισμού. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τον αριθμό των αιμοπεταλίων σας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες αφού διακόψετε τη λήψη Eltrombopag Accord.

* **Ενημερώστε τον γιατρό σας** αν παρουσιάσετε αιμορραγία ή μώλωπες μετά από τη διακοπή του Eltrombopag Accord.

Ορισμένα άτομα μπορεί να εμφανίσουν **αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα** μετά από τη διακοπή της πεγκιντερφερόνης, της ριμπαβιρίνης και του Eltrombopag Accord. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

* Μαύρα σαν πίσσα κόπρανα (Ο αποχρωματισμός των κοπράνων είναι μία μη συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)
* Αίμα στα κόπρανα σας
* Εμετό που περιέχει αίμα ή υλικό που μοιάζει με κόκκους από καφέ
* **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα

**Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με Eltrombopag Accord σε ενήλικες ασθενείς με ITP:**

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα:

* Κοινό κρυολόγημα
* αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
* διάρροια
* βήχας
* λοίμωξη στη μύτη, τα ιγμόρεια, και τις ανώτερες αναπνευστικές οδούς (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
* οσφυαλγία

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις αιματολογικές εξετάσεις:**

* αύξηση ηπατικών ενζύμων (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT))

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι** **1 στα 10** άτομα:

* πόνος στους μυς, μυϊκός σπασμός, μυϊκή αδυναμία
* πόνος στα οστά
* βαριά έμμηνος ρύση
* πονόλαιμος και δυσκολία στην κατάποση
* οφθαλμικά προβλήματα που περιλαμβάνουν μη φυσιολογικές οφθαλμικές εξετάσεις, ξηροφθαλμία, οφθαλμικό πόνο και θολή όραση
* έμετος
* γρίπη
* επιχείλιος έρπης
* πνευμονία
* ερεθισμός και φλεγμονή (οίδημα) των ιγμόρειων
* φλεγμονή (οίδημα) και λοίμωξη των αμυγδαλών
* λοίμωξη των πνευμόνων, των ιγμορείων, της μύτης και του λαιμού
* φλεγμονή των ιστών των ούλων
* απώλεια της όρεξης
* αίσθημα μυρμηγκιάσματος τσιμπήματος ή μουδιάσματος όπως λέγεται κοινά «σαν καρφίτσες και βελόνες»
* μειωμένη αίσθηση του δέρματος
* αίσθημα ζάλης
* πόνος στο αυτί
* πόνος, οίδημα και ευαισθησία σε ένα από τα πόδια σας (συνήθως στη γάμπα) με ζεστό δέρμα στην προσβεβλημένη περιοχή (σημεία θρόμβου αίματος σε μια φλέβα που βρίσκεται σε βάθος
* εντοπισμένο οίδημα με αίμα από τη ρήξη ενός αιμοφόρου αγγείου (αιμάτωμα)
* εξάψεις
* προβλήματα στο στόμα που περιλαμβάνουν ξηροστομία, πόνο στο στόμα, ευαισθησία στη γλώσσα, αιμορραγία στα ούλα, έλκη στο στόμα
* μύτη που τρέχει
* πονόδοντος
* κοιλιακός πόνος
* μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
* αλλαγές στο δέρμα που περιλαμβάνουν υπερβολικό ιδρώτα, κνησμώδες επαρμένο εξάνθημα, κόκκινα σημεία, αλλαγές στην εμφάνιση του δέρματος
* απώλεια μαλλιών
* αφρώδη ή με φυσαλίδες ούρα (σημεία παρουσίας πρωτεΐνης στα ούρα)
* υψηλή θερμοκρασία, αίσθημα ζέστης
* πόνος στο στήθος
* αίσθημα αδυναμίας
* προβλήματα με τον ύπνο, κατάθλιψη
* ημικρανία
* μειωμένη όραση
* αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος)
* πεπτικά αέρια /αέρια

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις αιματολογικές εξετάσεις:**

* μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία)
* μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
* μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων
* μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης
* αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων
* αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοκυττάρωση)
* αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος
* μειωμένα επίπεδα καλίου
* αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης
* αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης
* αύξηση ηπατικών ενζύμων (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST))
* αύξηση χολερυθρίνης στο αίμα (ουσία που παράγει το ήπαρ)
* αυξημένα επίπεδα ορισμένων πρωτεϊνών

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι** **1 στα 100** άτομα:

* αλλεργική αντίδραση
* παρεμπόδιση του εφοδιασμού με αίμα τμήματος της καρδιάς
* αιφνίδια δυσκολία στην αναπνοή, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από οξύ πόνο στο θώρακα και/ή γρήγορη αναπνοή , που θα μπορεί να είναι σημεία θρόμβου αίματος στους πνεύμονες (βλέπε «***Υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης θρόμβων του αίματος***»στην παράγραφο 4 παραπάνω)
* απώλεια της λειτουργίας τμήματος των πνευμόνων που προκαλείται από παρεμπόδιση της πνευμονικής αρτηρίας
* πιθανός πόνος, οίδημα, ή/και ερυθρότητα γύρω από μία φλέβα που μπορεί να είναι σημεία θρόμβου αίματος σε μία φλέβα
* κιτρίνισμα του δέρματος ή/και κοιλιακός πόνος που μπορεί να είναι σημεία απόφραξης των χοληφόρων, ηπατικής βλάβης, ηπατικής βλάβης εξαιτίας φλεγμονής (βλέπε «***Ηπατικά προβλήματα***» παραπάνω στην παράγραφο 4)
* βλάβη του ήπατος που οφείλεται σε φαρμακευτική αγωγή
* γρηγορότερο χτύπημα της καρδιάς, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, μπλε αποχρωματισμός του δέρματος, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνση QT) τα οποία μπορεί να είναι σημεία διαταραχής που συνδέεται με την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία
* θρόμβος αίματος
* έξαψη
* επώδυνες πρησμένες αρθρώσεις που προκαλούνται από το ουρικό οξύ (ουρική αρθρίτιδα)
* απώλεια ενδιαφέροντος, αλλαγές στη διάθεση, κλάμα που δεν μπορεί να σταματήσει ή εκδηλώνεται σε μη αναμενόμενο χρόνο
* προβλήματα με την ισορροπία, το λόγο και την νευρική λειτουργία, τρεμούλα
* οδυνηρή ή μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος
* παράλυση στη μία πλευρά του σώματος
* ημικρανία με αύρα
* νευρική βλάβη
* διάταση ή οίδημα των αιμοφόρων αγγείων που προκαλεί πονοκέφαλο
* οφθαλμολογικά προβλήματα, περιλαμβανομένης της αυξημένης παραγωγής δακρύων, του θολωμένου φακού του ματιού (καταρράκτης) αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, ξηροφθαλμία
* προβλήματα με τη μύτη, τον φάρυγγα και τα ιγμόρεια, αναπνευστικά προβλήματα κατά τον ύπνο
* φλύκταινες/πληγές στο στόμα και τον λαιμό
* απώλεια όρεξης
* προβλήματα του πεπτικού συστήματος που περιλαμβάνουν: συχνές κενώσεις, τροφική δηλητηρίαση, αίμα στα κόπρανα, έμετος με αίμα
* αιμορραγία από το ορθό, αλλαγή στο χρώμα των κοπράνων, κοιλιακό φούσκωμα, δυσκοιλιότητα
* προβλήματα στο στόμα, που περιλαμβάνουν ξηρό ή επώδυνο στόμα, πόνο στη γλώσσα, ούλα που αιμορραγούν δυσφορία στο στόμα
* ηλιακό έγκαυμα
* αίσθημα ζέστης, αίσθημα άγχους
* ερυθρότητα ή οίδημα γύρω από μία πληγή
* αιμορραγία γύρω από καθετήρα (αν υπάρχει) στο δέρμα
* αίσθηση ενός ξένου σώματος
* προβλήματα στα νεφρά περιλαμβανομένων: φλεγμονής των νεφρών, υπερβολικής ούρησης κατά τη νύκτα, νεφρική ανεπάρκεια, λευκά αιμοσφαίρια στα ούρα
* κρύος ιδρώτας
* γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
* λοίμωξη του δέρματος
* αλλαγές στο δέρμα που περιλαμβάνουν αποχρωματισμό του δέρματος, ξεφλούδισμα, ερυθρότητα, κνησμό και εφίδρωση
* μυϊκή αδυναμία
* καρκίνος του ορθού και του παχέος εντέρου

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εργαστηριακές εξετάσεις:**

* αλλαγές στο σχήμα των ερυθροκυττάρων αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων
* παρουσία αναπτυσσόμενων λευκών αιμοσφαιρίων που μπορεί να είναι ενδεικτική ορισμένων ασθενειών
* μειωμένα επίπεδα ασβεστίου
* μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία) που προκαλείται από υπερβολική καταστροφή των ερυθροκυττάρων (αιμολυτική αναιμία)
* αυξημένος αριθμός μυελοκυττάρων
* αυξημένα ουδετερόφιλα
* αυξημένη ουρία αίματος
* αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης στα ούρα
* αυξημένα επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα
* αυξημένα επίπεδα συνολικής πρωτεΐνης
* μειωμένα επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα
* αυξημένο pH των ούρων
* αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης

**Οι παρακάτω επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με την θεραπεία με Eltrombopag Accord σε παιδιά (ηλικίας 1 έως 17 ετών ) με ΙΤΡ:**

Αν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** παιδιά:

* λοίμωξη στη μύτη, τα ιγμόρεια, τον λαιμό και τους ανώτερους αεραγωγούς, κοινό κρυολόγημα (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)
* διάρροια
* κοιλιακός πόνος
* βήχας
* υψηλή θερμοκρασία
* αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **έως 1 στα 10** παιδιά:

* δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
* πονόδοντος
* πόνος στην μύτη και το λαιμό
* φαγούρα, ρινική καταρροή ή βουλωμένη μύτη
* πονόλαιμος, μύτη που τρέχει, ρινική συμφόρηση και φτέρνισμα
* προβλήματα στο στόμα που περιλαμβάνουν ξηροστομία, πόνο στο στόμα, ευαίσθητη γλώσσα, ούλα που αιμορραγούν έλκη στο στόμα

**Οι παρακάτω επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με την θεραπεία με Eltrombopag Accord σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με HCV:**

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα:

* κεφαλαλγία
* απώλεια όρεξης
* βήχας
* αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), διάρροια
* πόνος στους μύες, μυϊκή αδυναμία
* φαγούρα
* αίσθημα κόπωσης
* πυρετός
* ασυνήθιστη τριχόπτωση
* αίσθημα αδυναμίας
* νόσος που μοιάζει με γρίπη
* πρήξιμο των χεριών ή των ποδιών
* ρίγη

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις αιματολογικές εξετάσεις:**

* μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία)*.*

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι** **1 στα 10** άτομα:

* ουρολοίμωξη
* φλεγμονή των ρινικών οδών, του φάρυγγα και του στόματος, γριππώδη συμπτώματα, ξηρό στόμα, στόμα με άφθες ή φλεγμονώδες, πονόδοντος
* απώλεια σωματικού βάρους
* διαταραχές ύπνου, μη φυσιολογική υπνηλία, σύγχυση, κατάθλιψη, άγχος
* ζάλη, προβλήματα προσοχής και μνήμης, αλλαγές διάθεσης
* μειωμένη εγκεφαλική λειτουργία ως επακόλουθο ηπατικής βλάβης
* μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα των χεριών ή των ποδιών
* πυρετός πονοκέφαλος
* οφθαλμολογικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων: θαμπός φακός στον οφθαλμό (καταρράκτης), ξηροφθαλμία, μικρές κίτρινες εναποθέσεις στον αμφιβληστροειδή, κιτρίνισμα του λευκού μέρος των οφθαλμών
* αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς
* αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος)
* γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (αίσθημα παλμών), δυσκολία στην αναπνοή
* βήχας με πτύελα μύτη που τρέχει, γρίπη, επιχείλιος έρπης, πονόλαιμός και δυσκολία στην κατάποση
* προβλήματα του πεπτικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων: εμέτου, πόνου στο στομάχι, δυσπεψίας, δυσκοιλιότητας, πρηξίματος στο στομάχι, διαταραχών της γεύσης, αιμορροΐδων, στομαχικού πόνου/δυσφορίας, πρησμένων αιμοφόρων αγγείων και αιμορραγίας στον οισοφάγο
* πονόδοντος
* ηπατικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων: όγκος στο ήπαρ, κιτρίνισμα του λευκού των ματιών ή του δέρματος (ίκτερος) ηπατική βλάβη από τη φαρμακευτική αγωγή (βλέπε *«****Ηπατικά προβλήματα****»* παραπάνω *στην* παράγραφο 4*)*
* δερματικές μεταβολές, περιλαμβανομένων: εξάνθημα, ξηροδερμία, έκζεμα, ερυθρότητα του δέρματος, φαγούρα, υπερβολική εφίδρωση, μη φυσιολογικά δερματικά εξογκώματα, τριχόπτωση
* πόνος στις αρθρώσεις, οσφυαλγία, πόνος στα οστά, πόνος στα άκρα (χέρια, πόδια, παλάμες πατούσες), μυϊκοί σπασμοί
* ευερεθιστότητα, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, δερματική αντίδραση όπως ερυθρότητα ή οίδημα και πόνος στο σημείο ένεσης, πόνος στο θώρακα και δυσφορία, συσσώρευση υγρού στο σώμα ή τα άκρα που προκαλεί οίδημα
* λοίμωξη στη μύτη, τα ιγμόρεια, το λαιμό και τους άνω αεραγωγούς, κοινό κρυολόγημα (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού) φλεγμονή των βλεννογόνων των βρόγχων
* Κατάθλιψη άγχος, διαταραχές του ύπνου, νευρικότητα

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις αιματολογικές εξετάσεις:**

* αυξημένο σάκχαρο (γλυκόζη) αίματος
* μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων
* μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων
* μειωμένα επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα
* μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης
* αυξημένη χολερυθρίνη (μία ουσία που παράγεται στο ήπαρ)
* μεταβολές στα ένζυμα που ελέγχουν την πήξη του αίματος

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι** **1 στα 100** άτομα:

* πόνος κατά την ούρηση
* διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (παράταση του διαστήματος QT)
* γαστρεντρίτιδα, πονόλαιμος
* φλύκταινες/πληγές στο στόμα, φλεγμονή στο στομάχι
* μεταβολές στο δέρμα που περιλαμβάνουν αλλαγές στο χρώμα, ξεφλούδισμα, ερυθρότητα, κνησμό και νυχτερινή εφίδρωση
* θρόμβοι αίματος σε φλέβα του ήπατος (πιθανή βλάβη του ήπατος ή/και του πεπτικού συστήματος
* ανώμαλη πήξη αίματος σε μικρά αγγεία με νεφρική ανεπάρκεια
* εξάνθημα, μώλωπες στο σημείο της ένεσης, δυσφορία στο στήθος
* μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία που προκαλείται από υπερβολική καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμολυτική αναιμία)
* σύγχυση, ανησυχία
* ηπατική ανεπάρκεια

**Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί να σχετίζονται με τη θεραπεία με ελτρομβοπάγη σε ασθενείς με σοβαρή απλαστική αναιμία (SAA):**

Αν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα.

* βήχας
* πονοκέφαλος
* πόνος στο στόμα και το λαιμό
* διάρροια
* αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
* πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία*)*
* πόνος στα άκρα (χέρια, πόδια, παλάμες και πατούσες)
* ζάλη
* αισθημα κούρασης (κόπωση)
* πυρετός
* ρίγη
* κνησμός στα μάτια
* φλύκταινες στο στόμα
* αιμορραγία των ούλων
* πόνος στην κοιλιά
* μυικοί σπασμοί

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν στις εξετάσεις αίματος**

* μη φυσιολογικές αλλαγές στα κύτταρα του μυελού των οστών σας.
* αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST))

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα.

* άγχος
* κατάθλιψη
* αίσθημα κρύου
* γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
* οφθαλμικά προβλήματα που περιλαμβάνουν: προβλήματα στην όραση, θαμπή όραση, θόλωση του φακού του ματιού (καταρράκτης), στίγματα ή οι εναποθέσεις στο μάτι (εξιδρώματα του υαλοειδούς), ξηροφθαλμία, φαγούρα στο μάτι, κιτρίνισμα του λευκού των ματιών ή του δέρματος
* αιμορραγία από τη μύτη
* προβλήματα του πεπτικού συστήματος όπως: δυσκολία στην κατάποση, πόνο στο στόμα, πρησμένη γλώσσα, έμετος, απώλεια της όρεξης, πόνος/δυσφορία στο στομάχι, πρήξιμο στο στομάχι, πεπτικά αέρια, δυσκοιλιότητα, διαταραχή της κινητικότητας του εντέρου που μπορεί να οδηγήσει σε δυσκοιλιότητα, φούσκωμα, διάρροια ή/και τα προαναφερόμανα συμπτώματα, αλλαγή στο χρώμα των κοπράνων
* λιποθυμία
* δερματικά προβλήματα όπως: Μικρά κόκκινα ή μωβ σημεία που προκαλούνται από αιμορραγία μέσα στο δέρμα (πετέχειες) εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση δερματική βλάβη
* οσφυαλγία
* μυϊκός πόνος
* πόνος στα οστά
* αδυναμία (εξασθένιση)
* οίδημα των κάτω άκρων, λόγω της συσσώρευσης υγρών
* μη φυσιολογικό χρώμα των ούρων
* διακοπή της παροχής αίματος προς τον σπλήνα (εμφρακτο σπληνός)
* μύτη που τρέχει

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν στις εξετάσεις αίματος**

* αύξηση σε ένζυμα οφειλόμενη σε βλάβη των μυών (φωσφοκινάση κρεατίνης)
* συσσώρευση σιδήρου στο σώμα (υπερφόρτωση σιδήρου)
* μείωση των επιπέδων σακχάρου (υπογλυκαιμία)
* αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (μια ουσία που παράγεται από το ήπαρ**)**
* μειωμένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων

**Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα**

Η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα

* αποχρωματισμός δέρματος
* σκουρότερο δέρμα
* βλάβη του ήπατος που οφείλεται στη φαρμακευτική αγωγή

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

**5. Πώς να φυλάσσετε το Eltrombopag Accord**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και στην κυψέλη.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

**6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

**Τι περιέχει το Eltrombopag Accord**

Η δραστική ουσία είναι η ελτρομβοπάγη**.**

**12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμο με 12,5 mg ελτρομβοπάγη.

**25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμο με 25 mg ελτρομβοπάγη.

**50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμο με 50 mg ελτρομβοπάγη.

**75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ολαμινική ελτρομβοπάγη ισοδύναμο με 75 mg ελτρομβοπάγη.

Τα άλλα συστατικά είναι: μαννιτόλη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, στεατικό μαγνήσιο, ισομαλτιτόλη (Ε 953), πυριτικό ασβέστιο, υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τριακετίνη, οξείδιο σιδήρου ερυθρό (Ε172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (Ε172) [εκτός από τα 75 mg].

**Εμφάνιση του Eltrombopag Accord και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Eπικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Eltrombopag Accord 12,5 mg

Πορτοκαλί έως καφέ, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με ανάγλυφο το αρχικό «Ι» στη μία πλευρά και διάμετρο περίπου 5,5 mm.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Eltrombopag Accord 25 mg

Σκούρο ροζ, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με ανάγλυφα τα αρχικά «ΙΙ» στη μία πλευρά και διάμετρο περίπου 8 mm.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Eltrombopag Accord 50 mg

Ροζ, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με ανάγλυφα τα αρχικά «ΙΙΙ» στη μία πλευρά και διάμετρο περίπου 10 mm.

Eπικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Eltrombopag Accord 75 mg

Κόκκινο έως καφέ, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με ανάγλυφα τα αρχικά «IV» στη μία πλευρά και διάμετρο περίπου 12 mm.

Παρέχονται σε κυψέλες αλουμινίου (OPA/Alu/PVC-Alu) σε κουτί που περιέχουν 14, 28 ή 84 δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 84 (3 συσκευασίες των 28) δισκία ή σε διάτρητες κυψέλες αλουμινίου (OPA/Alu/PVC-Alu) σε κουτί που περιέχει 14 x 1, 28 x 1 ή 84 x 1 δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 84 x 1 (3 συσκευασίες των 28 x 1) δισκία.

Συσκευασία των 84 δισκίων ή των 84 x 1 δισκίων και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 84 (3 συσκευασίες των 28) και 84 x 1 (3 συσκευασίες των 28 x 1) δισκία δεν διατίθενται για την περιεκτικότητα των 12,5 mg.

Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

**Παρασκευαστής**

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice, Πολωνία

Synthon Hispania S.L.

Castello, 1

Poligono Las Salinas

08830 Sant Boi de Llobregat, Ισπανία

Synthon B.V.

Microweg 22

6545 CM Nijmegen, Ολλανδία

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009, Ελλάδα

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Α.Ε.

Τηλ: +30 210 74 88 821

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.