

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Eltrombopag Viatris 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Eltrombopag Viatris 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Eltrombopag Viatris 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Eltrombopag Viatris 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Eltrombopag Viatris 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό έως υπόλευκο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (με διάμετρο περίπου 6 mm) με τυπωμένο το «L» στη μια πλευρά.

Eltrombopag Viatris 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό έως υπόλευκο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (με διάμετρο περίπου 7 mm) με τυπωμένο το «25» στη μια πλευρά.

Eltrombopag Viatris 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Καφέ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (με διάμετρο περίπου 10 mm) με τυπωμένο το «50» στη μια πλευρά.

Eltrombopag Viatris 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (με διάμετρο περίπου 11 mm) με τυπωμένο το «75» στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Το Eltrombopag Viatris ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 1 έτους και άνω με πρωτοπαθή αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP) 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 Viatris 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.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ελτρομβοπάγη μπορεί να διατίθενται ως κόνις για πόσιμο εναιώρημα με άλλες εμπορικές ονομασίες. Αυτό θα πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο για ασθενείς που παρουσιάζουν δυσκολία στην κατάποση του φαρμάκου σε μορφή δισκίου, όπως οι παιδιατρικοί ασθενείς. 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 κόνεως 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 $\geq 50.000/\mu\text{l}$. 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 ελτρομβοπάγης 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 $\geq 50.000/\mu\text{l}$ 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 (FBC), συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των αιμοπεταλίων και επιχρισμάτων περιφερικού αίματος θα πρέπει να αξιολογούνται εβδομαδιαίως μέχρι να επιτευχθεί σταθερός αριθμός αιμοπεταλίων ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ 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
$< 50.000/\mu\text{l}$ μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες θεραπείας	Αύξηση ημερήσιας δόσης κατά 25 mg μέχρι τη μέγιστη δόση των 75 mg/ημέρα*.
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ έως $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη δόση ελτρομβοπάγης και/ή συγχωρηγούμενου φαρμάκου για την θεραπεία της ITP, ώστε να διατηρηθούν οι αριθμοί των αιμοπεταλίων προς αποφυγή ή μείωση της αιμορραγίας.
$> 150.000/\mu\text{l}$ έως $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Μειώστε την ημερήσια δόση κατά 25 mg. Αναμείνате 2 εβδομάδες για να εκτιμήσετε το αποτέλεσμα αυτού και τυχόν μεταγενέστερες προσαρμογές της δόσης*.
$> 250.000/\mu\text{l}$	Διακόψτε την ελτρομβοπάγη, αυξήστε τη συχνότητα παρακολούθησης των αιμοπεταλίων σε δύο φορές την εβδομάδα. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\leq 100.000/\mu\text{l}$, ξεκινήστε και πάλι τη θεραπεία σε ημερήσια δόση μειωμένη κατά 25 mg.
* Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg ελτρομβοπάγη μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα αύξηση της δόσης σε 25 mg την ημέρα. ♦ Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg ελτρομβοπάγη μία φορά ημερησίως θα πρέπει να ληφθεί υπόψη δόση 12,5 mg μία φορά ημερησίως, ή εναλλακτικά 25 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα.	

Η ελτρομβοπάγη μπορεί να χορηγείται επιπλέον άλλων φαρμακευτικών προϊόντων για την ITP. Το δοσολογικό σχήμα των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για την ITP 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 μία 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 μία 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 αντιϊκά θα πρέπει να γίνεται αναφορά στις πλήρεις περιλήψεις χαρακτηριστικών του προϊόντος των αντίστοιχων συγχωρηγούμενων 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 αντιϊκής θεραπείας, σε συμφωνία με τις συστάσεις της κλινικής πρακτικής. Κατά τη διάρκεια της αντιϊκής 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 μία 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 αντιϊκής θεραπείας. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται κάθε εβδομάδα πριν από την επόμενη δόση της αντιϊκής θεραπείας. Κατά την έναρξη της αντιϊκής 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 αντιϊκής 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 αντιϊκής 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.

Δεν πρέπει να υπερβαίνετε τη δόση των 100 mg ελτρομβοπάγης μία φορά ημερησίως.

Πίνακας 2 Προσαρμογές της δόσης της ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με HCV κατά τη διάρκεια αντιϊκής 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 ελτρομβοπάγης μία φορά ημερησίως, θα πρέπει να εξετάζεται η εκ νέου χορήγηση στα 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα. ♦ Κατά την έναρξη της αντιϊκής 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 αντιϊκής θεραπείας, η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Η θεραπεία με ελτρομβοπάγη θα πρέπει να διακόπτεται όταν διακόπτεται η αντιϊκή 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 η ελτρομβοπάγη με προσοχή και στενή παρακολούθηση, για παράδειγμα με έλεγχο της κρεατινίνης του ορού και/ή κάνοντας εξέταση ούρων (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ελτρομβοπάγη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ITP με ηπατική δυσλειτουργία (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 ηπατική δυσλειτουργία, η αρχική δόση πρέπει να είναι 25 mg μία φορά ημερησίως. Μετά την έναρξη χορήγησης ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα 3 εβδομάδων πριν την αύξηση της δόσης.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με θρομβοπενία που πάσχουν από χρόνια HCV και ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh ≤6). Οι ασθενείς με χρόνια HCV και ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να ξεκινούν την ελτρομβοπάγη στη δόση των 25 mg μία φορά

ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2). Μετά την έναρξη της ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα 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 αντιϊκή θεραπεία (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-/Νοτιοανατολική Ασία, περιλαμβανομένων αυτών με ηπατική δυσλειτουργία, η ελτρομβοπάγη πρέπει να ξεκινά σε δόση 25 mg μία φορά ημερησίως (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 Viatrix 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 θρομβοπενία 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 που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα (π.χ. σίδηρος, ασβέστιο, μαγνήσιο, αργίλιο, σελήνιο και ψευδάργυρος), όπως αντιόξινα, γαλακτοκομικά προϊόντα (ή λοιπά διατροφικά προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο) ή συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων (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 ≤ 35 g/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 αντιϊκής θεραπείας απαιτούν παρέμβαση. Απαιτείται στενή παρακολούθηση αυτών των ασθενών, στην περίπτωση που η θεραπεία θεωρείται ότι ενδείκνυται κλινικά.

Συνδυασμός με αντιϊκούς παράγοντες άμεσης δράσης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε συνδυασμό με αντιϊκούς 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 ελτρομβοπάγης, ανά 2 εβδομάδες κατά τη φάση προσαρμογής της δόσης και μηνιαίως μετά από καθιέρωση 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 [$\times$ ULN]) σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή $\geq 3 \times$ την τιμή αναφοράς ή $> 5 \times$ 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 αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας.

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).

Αντιρρόπηση ήπατος (χρήση με ιντερφερόνη)

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 αντιρρόπησης ήπατος όταν λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη-α. Σε δύο ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV, παρουσιάστηκε πιο συχνά αντιρρόπηση ήπατος (ασκίτης, ηπατική

εγκεφαλοπάθεια, κίρσορραγία, 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 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 ≤ 35 g/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 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 αντιϊκή θεραπεία διακοπεί λόγω 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 πλειονότητά 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 ελτρομβοπάγης μία φορά ημερησίως για 2 εβδομάδες ως προετοιμασία για χειρουργική επέμβαση. Έξι από τους 143 (4%) ενήλικες ασθενείς με CLD που έλαβαν ελτρομβοπάγη παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια (όλα του συστήματος της πυλαίας φλέβας) και δύο από τους 145 (1%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν ΘΕΕ (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 $>200.000/\mu\text{l}$ 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 ΙΤΡ, 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 συμπεριλαμβανομένων, χωρίς όμως να περιορίζονται σε κληρονομικούς (π.χ. Παράγοντας Leiden V) ή επίκτητους παράγοντες κινδύνου (π.χ. ανεπάρκεια ΑΤΙΙΙ, 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 αναμένονται TEEs σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Η ελτρομβοπάγη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ITP και ηπατική δυσλειτουργία (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 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 εάν διακοπεί η θεραπεία με ελτρομβοπάγη, να ξεκινήσει εκ νέου η θεραπεία ITP σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες 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 αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα.

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 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 εμπύρνηνα 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 υπάρχοντος μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (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 έναν 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 λευκαίμια (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/AML 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 II 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 II 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 ασθενής 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 ελτρομβοπάγης (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.

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 φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, 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 αναγωγής HMG CoA

Η χορήγηση ελτρομβοπάγης 75 mg μία φορά ημερησίως για 5 ημέρες με εφάπαξ δόση 10 mg του OATP1B1 και του υποστρώματος BCRP ροσουβαστατίνης σε 39 υγιή ενήλικα άτομα αύξησε τη C_{max} της ροσουβαστατίνης πλάσματος κατά 103% (90% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 82%, 126%) και $AUC_{0-\infty}$ 55% (90% CI: 42%, 69%). Αλληλεπιδράσεις αναμένονται ακόμη με άλλους αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η ατορβαστατίνη, η φλουβαστατίνη, η λοβαστατίνη, η πραβαστατίνη και η σιμβαστατίνη. Όταν συγχωρηγούνται 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 μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες σε 24 υγιείς άρρενες δεν ανέστειλε ούτε επήγαγε τον μεταβολισμό των υλικών ιχνηθέτησης για 1A2 (καφεΐνη), 2C19 (ομεπραζόλη), 2C9 (φλουρβιτροφένη), ή 3A4 (μιδαζολάμη) σε ανθρώπους.

Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν συγχωρηγούνται ελτρομβοπάγη και υποστρώματα CYP450 (βλ. παράγραφο 5.2).

Αναστολείς πρωτεάσης HCV

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

Η συγχωρήγηση 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 C_{max} κατά 20% και μείωσε τη C_{min} κατά 32%. Η κλινική σημασία της μείωσης της C_{min} 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 συγχωρήγηση 200 mg και 600 mg κυκλοσπορίνης (BCRP αναστολέα). Η συγχωρήγηση 200 mg κυκλοσπορίνης μείωσε την C_{max} και την AUC_{0-∞} της ελτρομβοπάγης κατά 25% και 18%, αντίστοιχα. Η συγχωρήγηση 600 mg κυκλοσπορίνης μείωσε την C_{max} και την AUC_{0-∞} της ελτρομβοπάγης κατά 39% και 24%, αντίστοιχα. Επιτρέπεται 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 συγχωρηγείται με κυκλοσπορίνη. 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 (1.524 mg υδροξειδίου του αργιλίου και 1.425 mg ανθρακικού μαγνησίου) μείωσε την AUC_{0-∞} της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα κατά 70% (90% CI: 64%, 76%) και τη C_{max} κατά 70% (90% CI: 62%, 76%). Η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή τέσσερις 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 συγχωρήγηση ελτρομβοπάγης με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει μείωση της συγκέντρωσης της ελτρομβοπάγης. Μία μελέτη σε 40 υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η συγχωρήγηση μίας εφάπαξ δόσης ελτρομβοπάγης 100 mg με επαναλαμβανόμενη δόση λοπιναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC_{0-∞} της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα κατά 17% (90% CI: 6,6%, 26,6%). Επομένως, χρειάζεται προσοχή όταν πραγματοποιείται συγχωρήγηση 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 σημαντικά 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 μοσεπρεβίρης 800 mg κάθε 8 ώρες ή τελαπρεβίρης 750 mg κάθε 8 ώρες με εφάπαξ δόση ελτρομβοπάγης 200 mg δεν προκάλεσε μεταβολή της έκθεσης στην ελτρομβοπάγη στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό.

Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της ITP

Στα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία της ITP 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 ITP, ώστε να αποφεύγονται αριθμοί αιμοπεταλίων εκτός συνιστώμενου εύρους (βλ. παράγραφο 4.2).

Αλληλεπίδραση με τροφή

Η χορήγηση της ελτρομβοπάγης σε μορφή δισκίου ή κόπωσης για πόσιμο εναιώρημα με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο (π.χ. ένα γεύμα που περιλαμβάνει γαλακτοκομικά προϊόντα) μείωσε σημαντικά την $AUC_{0-\infty}$ και τη C_{max} 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 ελτρομβοπάγη 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 $AUC_{0-\infty}$ κατά 59% και τη μέση C_{max} κατά 65%.

Η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 25 mg ελτρομβοπάγης σε μορφή κόπωσης για πόσιμο εναιώρημα με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο, μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά και μέτριας περιεκτικότητας σε θερμίδες μείωσε την μέση $AUC_{0-\infty}$ της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα κατά 75% και τη μέση C_{max} κατά 79%. Αυτή η μείωση της έκθεσης εξασθένησε όταν μια εφάπαξ δόση ελτρομβοπάγης σε μορφή κόπωσης για πόσιμο εναιώρημα 25 mg χορηγήθηκε 2 ώρες πριν από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο (η μέση $AUC_{0-\infty}$ μειώθηκε κατά 20% και η μέση C_{max} κατά 14%).

Τροφές χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο (<50 mg ασβεστίου), περιλαμβανομένων των φρούτων, του άπαχου ζαμπόν, του βοδινού κρέατος 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.

Η ελτρομβοπάγη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η ελτρομβοπάγη 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 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 την ελτρομβοπάγη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη 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 θρομβοπενία σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης αξιολογήθηκε σε ενήλικες ασθενείς (N=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 εκτέθηκαν 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 13 εβδομάδες κατά την τυχαιοποιημένη περίοδο της μελέτης. Η PETIT (TRA108062) ήταν μια τριών μερών, κλιμακωτών κοορτών, ανοικτής επισήμανσης 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 ($\geq 3\%$ και μεγαλύτερη από του εικονικού φαρμάκου) ήταν λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ρινοφαρυγγίτιδα, βήχας, πυρεξία, κοιλιακό άλγος, άλγος του στοματοφάρυγγα, 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 αντιϊκής θεραπείας. Στις μελέτες HCV ο πληθυσμός ασφάλειας αποτελούνταν 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 ασφάλειας, 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, υπερχολερυθριναιμία, αλωπεκία, κνησμό, μυαλγία, πυρεξία, κόπωση, γριπώδη σύνδρομο, εξασθένηση, ρίγη και οίδημα.

Σοβαρή απλαστική αναιμία σε ενήλικες ασθενείς

Η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης σε ενήλικες ασθενείς με SAA εκτιμήθηκε σε μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη ενός σκέλους (N=43) στην οποία 11 ασθενείς (26%), έλαβαν θεραπεία >6 μήνες και 7 ασθενείς (16%) έλαβαν θεραπεία για >1 έτος (βλ. 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, πόνο στα άκρα, μυϊκούς σπασμούς, κόπωση, και πυρεξία.

Σοβαρή απλαστική αναιμία σε παιδιατρικό πληθυσμό

Η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτική/υποτροπιάζουσα (κοόρτη A, n=14) ή μη προθεραπευμένους ασθενείς (κοόρτη B, n=37) SAA εκτιμάται σε μια ανοικτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενη κλινική μελέτη κλιμάκωσης της δόσης εντός του ασθενούς (συνολικά N=51) (βλ. επίσης παράγραφο 5.1 για τα αποτελέσματα μελέτης). Ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικού ενδιαφέροντος, συμπεριλαμβανομένων της οξείας νεφρικής βλάβης, της ηπατοτοξικότητας, των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και της κλωνικής εξέλιξης ή κυτταρογενετικής ανωμαλίας, αναφέρθηκαν σε 29 (56,9%), 39 (76,5%), 2 (3,9%) και 1 (2,0%) ασθενείς, αντίστοιχα. Συνολικά, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν με τη χρήση του eltrombopag σε παιδιατρικούς ασθενείς με SAA ήταν συνεπείς με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με SAA.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στις μελέτες της ITP σε ενήλικες (N=763), στις παιδιατρικές μελέτες ITP (N=171), στις μελέτες του HCV (N=1.520), στη μελέτη ενηλίκων ασθενών με SAA (N=43), στην παιδιατρική μελέτη SAA (N=51) και τις αναφορές μετά από την κυκλοφορία, παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα κατά MedDRA (Πίνακες 3, 4 και 5). 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 ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό της μελέτης με ΙΤΡ

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 καλοήγη, κακοήγη 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, υπασβεστιαίμια
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Διαταραχή ύπνου, κατάθλιψη
	Όχι συχνές	Απάθεια, μεταβολή διάθεσης, δακρύρροια
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	Φακοειδείς θολώσεις, αστιγματισμός, φλοιώδης καταρράκτης, 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, κύανωση, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο QT

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, αιμάτωμα, εξάψεις
	Όχι συχνές	Εμβολή, θρομβοφλεβίτιδα επιπολής, έξαψη
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	Βήχας*
	Συχνές	Άλγος του στοματοφάρυγγα*, 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 του στόματος, οδονταλγία*, έμετος, κοιλιακό άλγος*, αιμορραγία του 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, δυσχρωματισμός δέρματος, 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 των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Πρωτεϊνουρία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια με 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
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος
	Όχι συχνές	Αυξημένη λευκωματίνη αίματος, αυξημένη ολική πρωτεΐνη, μειωμένη λευκωματίνη αίματος, αυξημένο pH ούρων

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές	Ηλιακό έγκαυμα
♦ επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικές μελέτες (ηλικίες 1 έως 17 ετών. † Αύξηση της αμινοτρανσφεράσης 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		

Πίνακας 5 Ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό της μελέτης με HCV (σε συνδυασμό με αντιϊκή θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη, επιχείλιος έρπης
	Όχι συχνές	Γαστρεντερίτιδα, φαρυγγίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	Ηπατικό νεόπλασμα κακώθες
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, ξηροφθαλμία, οφθαλμικός ίκτερος, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Τίγγος
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Αίσθημα παλμών
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	Βήχας
	Συχνές	Δύσπνοια, άλγος στοματοφάρυγγα, δύσπνοια κατά την 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, κισοί του οισοφάγου
	Όχι συχνές	Αιμορραγία κισών του οισοφάγου, γαστρίτιδα, αφρώδης στοματίτιδα,

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
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 κνησμών, ερύθημα, υπεριδρωσία, κνησμός γενικευμένος, αλωπεκία
	Όχι συχνές	Βλάβη δέρματος, δυσχρωματισμός δέρματος, υπερμελάγχρωση δέρματος, νυκτερινοί ιδρώτες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυαλγία
	Συχνές	Αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, οσφυαλγία, άλγος στα άκρα, μυοσκελετικό άλγος, οστικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια [†] , δυσουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία, κόπωση, γριπώδης 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
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, σωματικό βάρος μειωμένο, αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος, αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος, διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο αυξημένο, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος, γλυκόζη αίματος αυξημένη, λευκωματίνη αίματος μειωμένη
	Όχι συχνές	Ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο διάστημα QT
[†] Ομαδοποιημένος όρος με προτιμώμενους όρους ολιγουρία, νεφρική ανεπάρκεια και νεφρική δυσλειτουργία.		

Πίνακας 6 Ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό της μελέτης με 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	Ξηροφθαλμία, καταρράκτης, οφθαλμικός ίκτερος, θαμπή όραση, οπτική δυσλειτουργία, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	Βήχας, στοματοφαρυγγικό άλγος, ρινόρροια
	Συχνές	Επίσταξη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος
	Συχνές	Φλύκταινες του στοματικού βλεννογόνου, στοματικό άλγος, έμετος, κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, αιμορραγία των ούλων, κοιλιακή διάταση, δυσφαγία, κόπρανα αποχρωματισμένα, διογκωμένη γλώσσα, διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα, μετεωρισμός
Ηπατοχολικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αυξημένες τρανσαμινάσες
	Συχνές	Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (υπερχολερυθριναιμία), ίκτερος
	Μη γνωστής συχνότητας	Φαρμακογενής ηπατική βλάβη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Πετέχειες, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, δερματικές βλάβες, εξάνθημα κηλιδώδες
	Μη γνωστής συχνότητας	Δυσχρωματισμός δέρματος, υπερμελάγχρωση δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία, πόνος των άκρων, μυϊκοί σπασμοί
	Συχνές	Οσφυαλγία, μυαλγία, οστικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Χρωματουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση, πυρεξία, ρίγη
	Συχνές	Εξασθένιση, οίδημα περιφερικό, κακουχία
Παρακλινικές εξετάσεις	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 ΘΕΕ τα οποία περιλάμβαναν (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) (βλ. 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 τους 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 αναγνωρίστηκαν ιδιαίτεροι παράγοντες κινδύνου στους ασθενείς που παρουσίασαν ΘΕΕ με εξαίρεση του αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 200.000/\mu\text{l}$ (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) (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ($\leq 35 \text{ g/l}$) 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 χρόνια ITP με την ελτρομβοπάγη, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των ALT, AST και χολερυθρίνης στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα ευρήματα αυτά ήταν τις περισσότερες φορές ήπια (Βαθμού 1-2), αναστρέψιμα και δεν συνοδεύονταν από σημαντικά συμπτώματα που θα ήταν ενδεικτικά μειωμένης ηπατικής λειτουργίας. Στις 3 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με χρόνια ITP, 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 $\geq 1,5$ x ULN αναφέρθηκε στο 76% και 50% των ομάδων της ελτρομβοπάγης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Σε μία μελέτη μονοθεραπείας ενός σκέλους, φάσης II στην SAA, ταυτόχρονη ALT ή AST > 3 x ULN με συνολική (έμμεση) χολερυθρίνη $> 1,5$ x ULN αναφέρθηκε στο 5% των ασθενών. Ολική χολερυθρίνη $> 1,5$ 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 στην ανθεκτική SAA με ελτρομβοπάγη με δόση έναρξης 50 mg/ημέρα (κλιμακούμενη ανά 2 εβδομάδες έως μία μέγιστη δόση 150 mg/ημέρα) (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 στην ανθεκτική SAA με ελτρομβοπάγη σε δόση 150 mg/day (με εθνολογικές και ηλικιακές τροποποιήσεις όπως ενδείκνυται) (ELT116826), η επίπτωση νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 22,6% 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 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 ελτρομβοπάγη, στις δύο υπό εξέλιξη μελέτες (ELT116826 και ELT116643), 1/28 (4%) και 1/62 (2%), ασθενής έχει διαγνωστεί με ΜΔΣ 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

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 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 5.000 mg ελτρομβοπάγης. 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 ΤΡΟ είναι η κύρια κυτοκίνη που συμμετέχει στη ρύθμιση της μεγακαρυοποίησης και της παραγωγής αιμοπεταλίων και αποτελεί τον ενδογενή συνδέτη του ΤΡΟ-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 III, η RAISE (TRA102537) και TRA100773B και δύο ανοικτής επισημάνσης μελέτες, η REPEAT (TRA108057) και η EXTEND (TRA105325) αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ελτρομβοπάγης σε ενήλικους ασθενείς με παλαιότερη θεραπεία για χρόνια ITP. Συνολικά, η ελτρομβοπάγη χορηγήθηκε σε 277 ασθενείς με ITP για τουλάχιστον 6 μήνες και 202 ασθενείς για τουλάχιστον 1 έτος. Η μελέτη ενός σκέλους φάσης II 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 ενήλικες ασθενείς με ITP 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 ITP 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 συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για ITP 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 ITP και το 36% είχαν 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 $< 30.000/\mu\text{l}$ 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 $p < 0,001$ (Πίνακας 6). 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 6 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 $\geq 50.000-400.000/\mu\text{l}$, Μέση τιμή (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
	51 (38)	4 (7)

	Ελτρομβοπάγη N=135	Εικονικό φάρμακο N=62
Ασθενείς με $\geq 75\%$ των αξιολογήσεων στο επιθυμητό εύρος (50.000 έως 400.000/μl), n (%) <i>p</i> -τιμή ^a	<0,001	
Ασθενείς με αιμορραγία (Βαθμοί 1-4 κατά ΠΟΥ) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια 6 μηνών, n (%) <i>p</i> -τιμή ^a	106 (79)	56 (93)
	0,012	
Ασθενείς με αιμορραγία (Βαθμοί 2-4 κατά ΠΟΥ) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια 6 μηνών, n (%) <i>p</i> -τιμή ^a	44 (33)	32 (53)
	0,002	
Απαιτήθηκε θεραπεία διάσωσης, n (%) <i>p</i> -τιμή ^a	24 (18)	25 (40)
	0,001	
Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ITP στην έναρξη της μελέτης (n)	63	31
Ασθενείς που προσπάθησαν να μειώσουν ή να διακόψουν την αρχική θεραπεία, n (%) ^β <i>p</i> -τιμή ^a	37 (59)	10 (32)
	0,016	
^a 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 $\geq 50.000/\mu\text{l}$ την Ημέρα 43 από αρχική τιμή $<30.000/\mu\text{l}$. Ασθενείς που αποσύρθηκαν πρώιμα λόγω αριθμού αιμοπεταλίων $>200.000/\mu\text{l}$ θεωρήθηκαν ανταποκρινόμενοι, εκείνοι που διέκοψαν για οποιονδήποτε άλλον λόγο θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι ανεξάρτητα από τον αριθμό αιμοπεταλίων. Συνολικά 114 ασθενείς με παλαιότερη θεραπεία για ITP τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε ελτρομβοπάγη (n=76) προς εικονικό φάρμακο (n=38) (Πίνακας 7).

Πίνακας 7 Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από την TRA100773B

	Ελτρομβοπάγη N=76	Εικονικό φάρμακο N=38
Βασικά κύρια καταληκτικά σημεία		
Κατάλληλοι για ανάλυση αποτελεσματικότητας, n	73	37
Ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{l}$ μετά από 42 ημέρες δοσολογίας (σε σχέση με αρχική τιμή $<30.000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> τιμή ^a	<0,001	
Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
Ασθενείς με εκτίμηση αιμορραγίας την Ημέρα 43, n	51	30

	Ελτρομβοπάγη N=76	Εικονικό φάρμακο N=38
Αιμορραγία (Βαθμοί 1-4 κατά ΠΟΥ) n (%)	20 (39)	18 (60)
p τιμή ^α	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 ($\leq 15.000/\mu\text{l}$, $>15.000/\mu\text{l}$) στην τυχαιοποίηση.

Στις μελέτες RAISE και TRA100773B στις υποομάδες των ασθενών με ΙΤΡ με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 15.000/\mu\text{l}$ ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων δεν πέτυχε το επιθυμητό επίπεδο στόχο ($>50.000/\mu\text{l}$) 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 $\leq 15.000/\mu\text{l}$ που έλαβαν ελτρομβοπάγη ανταποκρίθηκε στο τέλος της 6μηνιας περιόδου θεραπείας. Σαράντα δύο έως 60% των ασθενών 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 ελτρομβοπάγης δεν κατέδειξε απώλεια ανταπόκρισης.

EXTEND (TRA105325):

Η ελτρομβοπάγη χορηγήθηκε σε 302 ασθενείς με ΙΤΡ στην επέκταση 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 $19.000/\mu\text{l}$ πριν από τη χορήγηση ελτρομβοπάγης. Οι διάμεσοι αριθμοί αιμοπεταλίων στα 1, 2, 3, 4, 5, 6 και 7 έτη στη μελέτη ήταν, $85.000/\mu\text{l}$, $85.000/\mu\text{l}$, $105.000/\mu\text{l}$, $64.000/\mu\text{l}$, $75.000/\mu\text{l}$, $119.000/\mu\text{l}$ και $76.000/\mu\text{l}$, αντίστοιχα.

TAPER (CETB115J2411):

Αυτή ήταν μία ενός σκέλους φάσης II 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 $\geq 100.000/\mu\text{l}$.

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 $\geq 100.000/\mu\text{l}$ και διατήρησαν αριθμό αιμοπεταλίων περίπου $100.000/\mu\text{l}$ για 2 μήνες (χωρίς αριθμό κάτω από $70.000/\mu\text{l}$) 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 $\geq 30.000/\mu\text{l}$ 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 (οριζόμενη 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 $\geq 100.000/\mu\text{l}$) (Βήμα 1, Πίνακας 8) και 65 ασθενείς (61,9%) διατήρησαν την πλήρη ανταπόκριση για τουλάχιστον 2 μήνες χωρίς αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από 70.000/μl (Βήμα 2, Πίνακας 8). Σαράντα τέσσερις ασθενείς (41,9%) μπόρεσαν να μειώσουν σταδιακά η ελτρομβοπάγη μέχρι τη διακοπή της θεραπείας, διατηρώντας τον αριθμό των αιμοπεταλίων $\geq 30.000/\mu\text{l}$ απουσία αιμορραγικών επεισοδίων ή χρήσης θεραπείας διάσωσης (Βήμα 3, Πίνακας 5).

Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο αποδεικνύοντας ότι 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 8). 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 8).

Η 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 η 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 ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με ITP.

Πίνακας 8 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-τιμή	Reject H0
Βήμα 1: Ασθενείς που έφτασαν αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 100.000/\mu\text{l}$ τουλάχιστον μία φορά.	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Βήμα 2: Ασθενείς που διατήρησαν σταθερό αριθμό αιμοπεταλίων για 2 μήνες αφού έφτασαν τα $100.000/\mu\text{l}$ (καμία μέτρηση $<70.000/\mu\text{l}$).	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Βήμα 3: Ασθενείς στους οποίους ήταν δυνατή η σταδιακή μείωση της ελτρομβοπάγης μέχρι τη διακοπή της θεραπείας, διατηρώντας τον αριθμό των αιμοπεταλίων $\geq 30.000/\mu\text{l}$ 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 $\geq 30.000/\mu\text{l}$ 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 $\geq 30.000/\mu\text{l}$ 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 εάν 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 θεραπεία 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 $16.000/\mu\text{l}$ (7.800-28.000/ μl).

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

Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης, οριζόμενο ως αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100.000/\mu\text{l}$ τουλάχιστον μία φορά έως την Εβδομάδα 9 χωρίς θεραπεία διάσωσης, ήταν 75% (95% CI: 60% έως 86%) σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ITP, 76% (95% CI: 53% έως 92%) και 72% (95% CI: 47% έως 90%)

σε ασθενείς με επιμένουσα ITP (διάγνωση ITP 3 έως <6 μήνες και 6 έως ≤12 μήνες, αντίστοιχα) και 87% (95% CI: 60% έως 98%) σε ασθενείς με χρόνια ITP.

Το ποσοστό διαρκούς ανταπόκρισης, οριζόμενο ως αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{l}$ 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 ITP, 81% (95% CI: 58% έως 95%) και 72% (95% CI: 47% έως 90,3%) σε ασθενείς με επιμένουσα ITP (διάγνωση ITP 3 έως <6 μήνες και 6 έως ≤12 μήνες, αντίστοιχα) και 80% (95% CI: 52% έως 96%) σε ασθενείς με χρόνια ITP.

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

Η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης ήταν σταθερή σε όλες τις κατηγορίες ITP 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 ελτρομβοπάγη, σε σύγκριση με αυτό των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, που πέτυχαν αριθμούς αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{l}$ 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 ITP 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 $<30.000/\mu\text{l}$. Ενεήντα-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 στις 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 στις τρεις ηλικιακές ομάδες (Πίνακας 9).

Πίνακας 9 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)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Ομάδα 2 (6 έως 11 ετών)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [N/A]
Ομάδα 3 (1 έως 5 ετών)	5/14 (36%) [13%, 65%]	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] έναντι 24% [7/29], $p=0,032$).

Κατά την έναρξη το 71% των ασθενών στην ομάδα της ελτρομβοπάγης και το 69% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανέφεραν κάποια αιμορραγία (Βαθμοί ΠΟΥ 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 $\geq 50.000/\mu\text{l}$ τουλάχιστον άπαξ 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 $< 30.000/\mu\text{l}$ ($n=67$). 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 σε 20 από τις 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 -2a συν ριμπαβιρίνη για την αντιϊκή θεραπεία και στην ENABLE 2 χρησιμοποιήθηκε πεγκιντερφερόνη α -2b συν ριμπαβιρίνη. Οι ασθενείς δεν έλαβαν αντιϊκούς παράγοντες άμεσης δράσης. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $< 75.000/\mu\text{l}$ εντάχθηκαν και διαστρωματώθηκαν με βάση τον αριθμό αιμοπεταλίων ($< 50.000/\mu\text{l}$ και $\geq 50.000/\mu\text{l}$ έως $< 75.000/\mu\text{l}$), 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 $59.500/\mu\text{l}$ και στις δύο ομάδες θεραπείας. Το 0,8, 28% και 72% των ασθενών που εντάχθηκαν είχαν αριθμό αιμοπεταλίων $< 20.000/\mu\text{l}$, $< 50.000/\mu\text{l}$ και $\geq 50.000/\mu\text{l}$, αντίστοιχα.

Οι μελέτες περιελάμβαναν δύο φάσεις – μία φάση προ της αντιϊκής θεραπείας και μία φάση αντιϊκής θεραπείας. Στην προ της αντιϊκής θεραπείας φάση, οι ασθενείς έλαβαν ανοικτή ελτρομβοπάγη για την αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε $\geq 90.000/\mu\text{l}$ για την ENABLE 1 και $\geq 100.000/\mu\text{l}$ για την ENABLE 2. Ο διάμεσος χρόνος επίτευξης επιθυμητού αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 90.000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) ή $\geq 100.000/\mu\text{l}$ (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%) (βλ. Πίνακα 10). 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 10 Ιολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με HCV στις μελέτες ENABLE 1 και ENABLE 2

	Συγκεντρωτικά δεδομένα		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^β	
Ασθενείς που πέτυχαν τον στόχο του αριθμού αιμοπεταλίων και ξεκίνησαν αντιϊκή 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 αντιϊκής 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 1/4/6 ^ε	15	8	18	10	13	7
Επίπεδα λευκωματίνης ^{στ}						
≤35 g/l	11	8				
>35 g/l	25	16				
Βαθμολογία MELD ^{στ}						
≥10	18	10				
<10	23	17				
^a	Ελτρομβοπάγη χορηγούμενη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη α-2 ^a (180 μg άπαξ εβδομαδιαίως για 48 εβδομάδες για τους γονότυπ 1/4/6, 24 εβδομάδες για το γονότυπο 2/3) συν ριμπαβιρίνη (800 έως 1.200 mg ημερησίως σε 2 από του στόματος διαιρεμένες δόσεις)					
^β	Ελτρομβοπάγη χορηγούμενη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη α-2β (1,5 mcg άπαξ 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 δόσεις)					
^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 αντιϊκής θεραπείας, ωστόσο στη συνέχεια 2 ασθενείς απέσυραν τη συγκατάθεσή τους πριν από τη λήψη της αντιϊκής 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 αντιϊκή 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 αντιϊκής 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το eltrombopag σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη δευτερογενή θρομβοκυταροπενία (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητική

Δεδομένα συγκέντρωσης-χρόνου για την ελτρομποπάγη στο πλάσμα συλλέχθηκαν σε 88 ασθενείς με ITP στις μελέτες TRA100773A και TRA100773B και συνδυάστηκαν με δεδομένα από 111 υγιείς ενήλικους σε φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού. Παρουσιάζονται εκτιμήσεις της $AUC_{(0-\tau)}$ και της C_{max} της ελτρομποπάγης στο πλάσμα για ασθενείς με ITP (Πίνακας 11).

Πίνακας 11 Γεωμετρική μέση τιμή (95% διαστήματα εμπιστοσύνης) παραμέτρων φαρμακοκινητικής σε σταθερή κατάσταση της ελτρομποπάγης στο πλάσμα σε ενήλικους με ITP

Δόση ελτρομποπάγης, μία φορά ημερησίως	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ^a , $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	C_{max} ^a , $\mu\text{g}/\text{ml}$
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18, 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73, 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0, 14,5)
^a $AUC_{(0-\tau)}$ και C_{max} με βάση εκτιμήσεις post-hoc της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού.			

Δεδομένα συγκέντρωσης-χρόνου για την ελτρομποπάγη στο πλάσμα που συλλέχθηκαν σε 590 ασθενείς με HCV οι οποίοι 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 12 παρουσιάζονται, για κάθε δόση που μελετήθηκε, οι εκτιμήσεις της C_{max} και της $AUC_{(0-\tau)}$ της ελτρομποπάγης στο πλάσμα για ενήλικες ασθενείς με HCV που εντάχθηκαν στις μελέτες Φάσης III.

Πίνακας 12 Γεωμετρική μέση τιμή (95% CI) φαρμακοκινητικών παραμέτρων της ελτρομποπάγης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με χρόνια HCV

Δόση ελτρομποπάγης (μία φορά ημερησίως)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97, 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81, 21,91)
Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως γεωμετρική μέση τιμή (95% CI). $AUC_{(0-\tau)}$ και C_{max} με βάση post-hoc εκτιμήσεις της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού στην υψηλότερη δόση των δεδομένων για κάθε ασθενή.			

Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Η ελτρομποπάγη απορροφάται με τη μέγιστη συγκέντρωση να παρουσιάζεται 2 έως 6 ώρες μετά από χορήγηση από το στόμα. Χορήγηση ελτρομποπάγης 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 P-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 AUC_{0-∞} 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. Οι ουριδινικές διφωσφογλυκουρονυλικές τρανσφεράσες 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. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα είναι περίπου 21-32 ώρες.

Φαρμακοκινητικές σχέσεις

Με βάση μια μελέτη στον άνθρωπο με ραδιοσημασμένη ελτρομβοπάγη, η γλυκουρονιδίωση διαδραματίζει ήσσονα ρόλο στον μεταβολισμό της ελτρομβοπάγης. Μικροσωμακές 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. Μικροσωμακές 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 OATP1B1 και αναστολέα του μεταφορέα BCRP και η ελτρομβοπάγη αύξησε την έκθεση του υποστρώματος OATP1B1 και BCRP της ροσουβαστατίνης σε μία κλινική μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης (βλ. 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 η ελτρομβοπάγη είναι υπόστρωμα και αναστολέας της πρωτεΐνης 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 ελτρομβοπάγης σε ενήλικους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg, η AUC_{0-∞} 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 ελτρομβοπάγης (ενεργό) 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.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης έχει μελετηθεί μετά από χορήγηση ελτρομβοπάγης σε ενήλικους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg, η AUC_{0-∞} της ελτρομβοπάγης ήταν 41% υψηλότερη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 80% έως 93% υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Υπήρξε ουσιαστική διακύμανση και σημαντική επικάλυψη σε εκθέσεις ανάμεσα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και υγιείς εθελοντές. Δεν μετρήθηκαν συγκεντρώσεις μη δεσμευμένης ελτρομβοπάγης (ενεργής) για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν που συνδέεται εκτεταμένα με πρωτεΐνες.

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

Επομένως η ελτρομβοπάγη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ITP με ηπατική δυσλειτουργία (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 την ελτρομβοπάγη στη δόση των 25 mg άπαξ 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 ενήλικους (31 από Ανατολική Ασία) και 88 ασθενείς με ITP (18 από Ανατολική Ασία). Με βάση εκτιμήσεις από την ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού, ασθενείς με ITP 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 εθνικότητας 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 $AUC_{(0-\tau)}$ 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 ενήλικους (14 γυναίκες) και 88 ασθενείς με ITP (57 γυναίκες). Με βάση εκτιμήσεις από την ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού, γυναίκες ασθενείς με ITP παρουσίασαν περίπου 23% υψηλότερη $AUC_{(0-\tau)}$ 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 $AUC_{(0-\tau)}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 ITP στους οποίους χορηγήθηκε άπαξ ημερησίως σε δύο μελέτες, TRA108062/PETIT και TRA115450/PETIT-2. Η φαινόμενη κάθαρση της ελτρομβοπάγης μετά την 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 ITP από την Ανατολική-/Νοτιοανατολική Ασία είχαν περίπου 43% υψηλότερες τιμές $AUC_{(0-\tau)}$ σε σύγκριση με ασθενείς που δεν κατάγονταν από την Ασία. Θήλεις παιδιατρικοί ασθενείς με ITP είχαν περίπου 25% υψηλότερες τιμές $AUC_{(0-\tau)}$ ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε σύγκριση με αρρενες ασθενείς.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ελτρομβοπάγης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ITP παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13 Μέσες γεωμετρικές (95% CI) φαρμακοκινητικές παράμετροι ελτρομβοπάγης πλάσματος σε σταθερή κατάσταση σε παιδιατρικούς ασθενείς με ITP (θεραπευτικό σχήμα 50 mg μια φορά την ημέρα)

Ηλικία	C _{max} (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 C _{max} 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 στους ποντικούς, τους αρουραίους ή τους σκύλους λόγω της μοναδικής ειδικεύσης των υποδοχέων TPO. 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 στους ποντικούς μετά από 6 εβδομάδες και στους αρουραίους 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 με ITP 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 ITP, με βάση την AUC. Καταρράκτες δεν έχουν παρατηρηθεί στους ενήλικες σκύλους 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 στους ποντικούς και τους αρουραίους σε εκθέσεις που γενικώς συσχετίστηκαν με νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σωληνιακή 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 στους αρουραίους μετά από 28 εβδομάδες ή στους σκύλους μετά από 52 εβδομάδες σε εκθέσεις 4 και 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με ITP 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 στους ποντικούς, τους αρουραίους και τους σκύλους σε δόσεις που συσχετίστηκαν με νοσηρότητα και θνησιμότητα ή ήταν κακώς ανεκτές. Ηπατικές επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν μετά από χρόνια χορήγηση της δόσης στους αρουραίους (28 εβδομάδες) και στους σκύλους (52 εβδομάδες) σε 4 ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με ITP 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 ανεπαρκώς ανεκτές δόσεις στους αρουραίους και τους σκύλους (>10 ή 7 φορές την 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 στους αρουραίους, 52 εβδομάδες στους σκύλους και 2 έτη στους ποντικούς ή τους αρουραίους 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 στους αρουραίους σε μη ανεκτή δόση 60 mg/kg/ημέρα (6 φορές ή 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). Δεν παρατηρήθηκαν οστικές μεταβολές στους ποντικούς ή τους αρουραίους 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 ελτρομποπάγη δεν ήταν καρκινογόνο στους ποντικούς σε δόσεις μέχρι 75 mg/kg/ημέρα ή στους αρουραίους 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 ελτρομποπάγη δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο σε βακτηριακή δοκιμασία μεταλλάξεων ή σε δύο *in vivo* δοκιμασίες στους αρουραίους (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 C_{max}). Στην *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος στους ποντικούς, η ελτρομποπάγη ήταν οριακά θετικό (<3 φορές αύξηση της συχνότητας μεταλλάξεων). Αυτά τα *in vitro* και *in vivo* ευρήματα δείχνουν ότι η ελτρομποπάγη δεν έχει γονοτοξικό κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Η ελτρομποπάγη δεν επηρέασε τη γυναικεία γονιμότητα, την πρόιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη στους αρουραίους σε δόσεις μέχρι 20 mg/kg/ημέρα (2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες 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 στα κουνέλια 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) στους αρουραίους, η θεραπεία με ελτρομβοπάγη συσχετίστηκε 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 στους αρουραίους 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 στους αρουραίους, 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 αποκλειστεί καθώς δεν έχει διεξαχθεί ειδική προκλινική μελέτη.

Μελέτες σε νεορά 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 ελτρομβοπάγη σε παιδιατρικούς ασθενείς έναντι ενηλίκων ασθενών με ITP.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Eltrombopag Viatris 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Στεατικό Μαγνήσιο

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E463)

Ποβιδόνη

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Τάλκης (E553b)

Eltrombopag Viatris 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας του δισκίου

Στεατικό μαγνήσιο
Μαννιτόλη (E421)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E463)
Ποβιδόνη
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Τάλκης (E553b)

Eltrombopag Viatris 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας του δισκίου

Στεατικό μαγνήσιο
Μαννιτόλη (E421)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E463)
Ποβιδόνη
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Τάλκης (E553b)
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172ii)
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172iii)
Ινδικοκαρμίνη (E132)

Eltrombopag Viatris 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας του δισκίου

Στεατικό μαγνήσιο
Μαννιτόλη (E421)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E463)
Ποβιδόνη
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)
Διοξειδιο του τιτανίου (E171)
Τάλκης (E553b)
Οξειδιο σιδήρου ερυθρό (E172ii)
Ινδικοκαρμίνη (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 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

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες αλουμινίου (PA/Alu/PVC/Alu) σε κουτί που περιέχει 14, 28 ή 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες σε κουτί που περιέχουν 84 (3 συσκευασίες σε κουτί των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης σε κουτιά 14 x 1 ή 28 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eltrombopag Viartis 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/24/1869/001
EU/1/24/1869/002
EU/1/24/1869/003
EU/1/24/1869/004
EU/1/24/1869/017
EU/1/24/1869/018

Eltrombopag Viatris 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/24/1869/005
EU/1/24/1869/006
EU/1/24/1869/007
EU/1/24/1869/008
EU/1/24/1869/019
EU/1/24/1869/020

Eltrombopag Viatris 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/24/1869/009
EU/1/24/1869/010
EU/1/24/1869/011
EU/1/24/1869/012
EU/1/24/1869/021
EU/1/24/1869/022

Eltrombopag Viatris 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/24/1869/013
EU/1/24/1869/014
EU/1/24/1869/015
EU/1/24/1869/016
EU/1/24/1869/023
EU/1/24/1869/024

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Δεκεμβρίου 2024

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: [HH μήνας EEEE]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[MM/EEEE]

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**

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

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.
Marathonos Ave. 95
Pikermi
Attiki
19009
Ελλάδα

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v.d. Hohe
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hohe
Γερμανία

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.

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

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: 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/EK 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 διεξάγει 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

Κουτί των 12,5 mg – 14, 28, 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eltromborag Viatris 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 ελτρομβοπάγης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 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

ΛΗΞΗ

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1869/001 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/002 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/003 (84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/004 (Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/017 (14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/018 (28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Eltrombopag Viartis 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

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί των 12,5 mg - Πολυσυσκευασίες των 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων – χωρίς blue box

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eltromborag Viatris 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 ελτρομβοπάγης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά.

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

ΛΗΞΗ

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1869/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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 ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη για 12,5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eltromborag Viatris 12,5 mg δισκία

ελτρομβοπάγη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatris Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί των 25 mg – 14, 28, 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eltromborag Viatris 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 ελτρομβοπάγης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 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

ΛΗΞΗ

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**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1869/005 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/006 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/007 (84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/008 (Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/019 (14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/020 (28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Eltrombopag Viatris 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 ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί των 25 mg - Πολυσυσκευασίες των 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων – χωρίς blue box

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eltromborag Viatris 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 ελτρομβοπάγης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά.

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

ΛΗΞΗ

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1869/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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 ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη για 25 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eltromborag Viatris 25 mg δισκία

ελτρομβοπάγη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatris Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί των 50 mg – 14, 28, 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eltromborag Viatris 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 ελτρομβοπάγης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 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**

ΛΗΞΗ

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1869/009 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/010 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/011 (84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/012 (Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/021 (14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/022 (28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Eltrombopag Viartis 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 ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί των 50 mg - Πολυσυσκευασίες των 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων – χωρίς blue box

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eltromborag Viatris 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 ελτρομβοπάγης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά.

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

ΛΗΞΗ

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1869/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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 ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη για 50 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eltromborag Viatris 50 mg δισκία

ελτρομβοπάγη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatris Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί των 75 mg – 14, 28, 84, 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eltromborag Viatris 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 ελτρομβοπάγης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 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

ΛΗΞΗ

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1869/013 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/014 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/015 (84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/016 (Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/023 (14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/24/1869/024 (28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Eltrombopag Viartis 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 ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί των 75 mg - Πολυσυσκευασίες με 84 (3 συσκευασίες με 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία – χωρίς blue box

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eltromborag Viatris 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ελτρομποπάγη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά.

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

ΛΗΞΗ

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1869/016

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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 ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη για 75 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eltromborag Viatris 75 mg δισκία

ελτρομποπάγη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatris Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Eltrombopag Viatris 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Eltrombopag Viatris 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Eltrombopag Viatris 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Eltrombopag Viatris 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ελτρομποπάγη

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

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- 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.
- 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.
- Οι πληροφορίες σε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης απευθύνονται σε εσάς ή στο παιδί σας - αλλά στο φύλλο οδηγιών χρήσης θα αναφέρεται μόνο “εσείς”.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το **Eltrombopag Viatris** και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το **Eltrombopag Viatris**
3. Πώς να πάρετε το **Eltrombopag Viatris**
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το **Eltrombopag Viatris**
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

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

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

Η ITP προκαλείται από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (θρομβοπενία). Άτομα με ITP διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Τα συμπτώματα που μπορεί να παρατηρούν ασθενείς με ITP περιλαμβάνουν πετέχιες (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 Viatris** μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του χαμηλού αριθμού των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία) σε ενήλικες ασθενείς με λοιμώξεις από τον ιό της 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 αντιικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπισή της. Η λήψη του **Eltrombopag Viatris** μπορεί να σας διευκολύνει να ολοκληρώσετε έναν πλήρη κύκλο λήψης αντιϊκού φαρμάκου (πεγκιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Eltromborag Viatris

Μην πάρετε το Eltromborag Viatris

- σε περίπτωση αλλεργίας στο eltromborag ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 με τίτλο «Τι περιέχει το Eltromborag Viatris»).
- ➔ Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι αυτό ισχύει για εσάς.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Eltromborag Viatris:

- 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 Eltromborag Viatris 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 το γιατρό σας** πριν την έναρξη της θεραπείας. Δεν πρέπει να πάρετε το Eltromborag Viatris, εκτός εάν ο γιατρός σας θεωρήσει ότι τα αναμενόμενα 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 προτού ξεκινήσετε το Eltromborag Viatris προκειμένου να ελέγξει ότι δεν πάσχετε από αυτή την αιματολογική πάθηση. Εάν έχετε MDS και πάρετε Eltromborag Viatris, 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 Eltromborag Viatris, 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 Eltromborag Viatris 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 Eltromborag Viatris για την αντιμετώπιση του

χαμηλού αριθμού των αιμοπεταλίων λόγω ηπατίτιδας C, ορισμένα ηπατικά προβλήματα ενδέχεται να επιδεινωθούν.

Θα υποβληθείτε σε αιματολογικούς ελέγχους για να ελεγχθεί η ηπατική σας λειτουργία πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Eltrombopag Viatris και κατά διαστήματα ενώ το παίρνετε. Μπορεί να χρειαστεί να διακόψετε τη λήψη Eltrombopag Viatris 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 φύλλου οδηγιών χρήσης**

Αιματολογικές εξετάσεις για τον αριθμό των αιμοπεταλίων

Εάν διακόψετε τη λήψη του Eltrombopag Viatris 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 κίνδυνο 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 Viatris, 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, πόνος** 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 Viatris 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 Viatris.

Έλεγχοι για αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα

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

Παρακολούθηση καρδιακής λειτουργίας

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

Ηλικιωμένοι (65 ετών και άνω)

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

Παιδιά και έφηβοι

Το Eltrombopag Viatris δεν συνιστάται για παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους που έχουν ITP. 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 Viatris

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 Viatris – 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 Viatris 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 Viatris

Το Eltrombopag Viatris με τροφή και ποτό

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

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

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

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

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

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

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

Το Eltrombopag Viatris περιέχει νάτριο

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

3. Πώς να πάρετε το Eltrombopag Viatris

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 Viatris εκτός εάν ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας συμβουλέψουν να το κάνετε. Όσο λαμβάνετε το Eltrombopag Viatris θα είσαστε υπό την φροντίδα γιατρού με εξειδικευμένη εμπειρία στην θεραπεία της πάθησης σας.

Τι δόση πρέπει να πάρετε

Για ITP

Ενήλικες και παιδιά (ηλικίας 6 έως 17 ετών) - η συνήθης αρχική δόση για ITP είναι **ένα δισκίο** Eltrombopag Viatris **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 ITP είναι **ένα δισκίο** Eltrombopag Viatris **των 25 mg** την ημέρα.

Για ηπατίτιδα C

Ενήλικες - η συνήθης αρχική δόση για ηπατίτιδα C είναι **ένα δισκίο** Eltrombopag Viatris **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 Viatris. Με βάση την ανταπόκριση σας στο Eltrombopag Viatris, 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

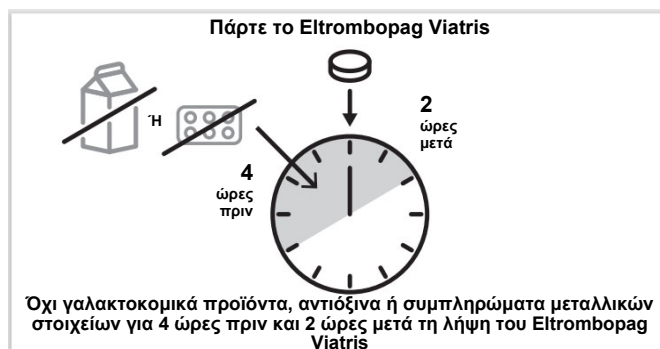
Σιγουρευτείτε ότι:

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

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 Viatris από την κανονική
Επικοινωνήστε αμέσως με γιατρό ή φαρμακοποιό. Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους 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 Viatris
Πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε περισσότερες από μία δόσεις Eltrombopag Viatris μέσα σε μία ημέρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Eltrombopag Viatris
Μην σταματήσετε να παίρνετε το Eltrombopag Viatris 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 μωλωπισμός 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 Viatris 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 Viatris 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 Viatris 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 το γιατρό σας**

Αιμορραγία ή μωλωπισμός μετά από τη διακοπή της θεραπείας

Μέσα σε δύο εβδομάδες από τη διακοπή του Eltrombopag Viatris, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα μειωθεί συνήθως και πάλι σε εκείνον που ήταν πριν ξεκινήσετε το Eltrombopag Viatris. 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 Viatris.

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

Ορισμένα άτομα μπορεί να εμφανίσουν **αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα** μετά από τη διακοπή της πεγκιντερφερόνης, της ριμπαβιρίνης και του Eltrombopag Viatris. 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 Viatris 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, το λαιμό και τις ανώτερες αναπνευστικές οδούς (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)
- οσφυαλγία

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

- αυξημένο ηπατικό ένζυμο 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 ιγμορείων
- 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)
- εξάνθειες
- 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
- αυξημένο ηπατικό ένζυμο ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)
- αυξημένη χολερυθρίνη 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 (βλ. «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 (βλ. «**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
- παρουσία αναπτυσσόμενων λευκών αιμοσφαιρίων που μπορεί να είναι ενδεικτική ορισμένων ασθενειών
- αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων
- 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 λευκοματίνης στο αίμα

- αυξημένα επίπεδα συνολικής πρωτεΐνης
- μειωμένα επίπεδα λευκοματίνης στο αίμα
- αυξημένο pH των ούρων
- αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης

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

Αν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, παρακαλούμε ενημερώστε 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 ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με την θεραπεία με Eltrombopag Viatris 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 φλεγμονώδεις, πονόδοντος
- απώλεια σωματικού βάρους
- διαταραχές ύπνου, μη φυσιολογική υπνηλία, κατάθλιψη, άγχος
- ζάλη, προβλήματα προσοχής και μνήμης, αλλαγές διάθεσης
- μειωμένη εγκεφαλική λειτουργία ως επακόλουθο ηπατικής βλάβης
- μυρμηγκιασμα 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 μέρους 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, επιχειλίου έρπης, πονόλαιμος και δυσκολία στην κατάποση
- προβλήματα του πεπτικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων: εμέτου, πόνου στο στομάχι, δυσπεψίας, δυσκοιλιότητας, πρηξίματος στο στομάχι, διαταραχών της γεύσης, αιμορροϊδών, 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 (βλ. «**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)
- γαστρεντερίτιδα, 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 *Eltrombopag Viatris* σε ασθενείς με σοβαρή απλαστική αναιμία (SAA):

Αν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, παρακαλούμε ενημερώστε 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
- αίσθημα κόπωσης (κόπωση)
- πυρετός
- ρίγη
- κνησμός στα μάτια
- φλύκταινες στο στόμα
- 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
- αυξημένο ηπατικό ένζυμο 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 προαναφερόμενα 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

- αιμορραγία των ούλων
- οσφυαλγία
- μυϊκός πόνος
- πόνος στα οστά
- αδυναμία (εξασθένηση)
- 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)
- μειωμένα επίπεδα 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 με βάση 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](#). 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 Viatris

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 αναφέρεται 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 Viatris

Η δραστική ουσία στο Eltrombopag Viatris είναι η ελτρομβοπάγη.

12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Τα άλλα συστατικά είναι: υπρομελλόζη (E464), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521), στεατικό μαγνήσιο, μαννιτόλη (E421), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E463), ποβιδόνη, άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίου, διοξείδιο του τιτανίου (E171), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, τάλκης (E553b).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Eltrombopag Viatris 50 mg περιέχουν επίσης οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172ii), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172iii) και ινδικοκαρμίνη (E132).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Eltrombopag Viatris 70 mg περιέχουν επίσης οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172ii) και ινδικοκαρμίνη (E132).

Εμφάνιση του Eltrombopag Viatris και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Eltrombopag Viatris 12,5 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, αμφίκυρτα με τυπωμένο το «L» στη μια πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Eltrombopag Viatris 25 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, αμφίκυρτα με τυπωμένο το «25» στη μια πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Eltrombopag Viatris 50 mg είναι καφέ, στρογγυλά, αμφίκυρτα με τυπωμένο το «50» στη μια πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Eltrombopag Viatris 75 mg είναι ροζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα με τυπωμένο το «75» στη μια πλευρά.

Παρέχονται σε κυψέλες αλουμινίου σε κουτί που περιέχει 14, 28 ή 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή κυψέλες αλουμινίου μοναδιαίας δόσης σε κουτί που περιέχει 14 x 1 ή 28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Viatris Limited

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Ιρλανδία

Παρασκευαστής(ές)

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.

Marathonos Ave. 95, Pikermi, Attiki, 19009, Ελλάδα

Viatris Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v.d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Γερμανία

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

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις [MM/EEEE].

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.