

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eltrombopag Accord 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Eltrombopag Accord 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Eltrombopag Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Eltrombopag Accord 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Eltrombopag Accord 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 12,5 mg eltrombopaagile (*eltrombopagum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 29,17 mg isomaltitooli (E 953).

Eltrombopag Accord 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 25 mg eltrombopaagile (*eltrombopagum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 58,34 mg isomaltitooli (E 953).

Eltrombopag Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 50 mg eltrombopaagile (*eltrombopagum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 116,68 mg isomaltitooli (E 953).

Eltrombopag Accord 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 75 mg eltrombopaagile (*eltrombopagum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 175,02 mg isomaltitooli (E 953).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tabletid).

Eltrombopag Accord 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Oranž kuni pruun, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „I“ ja diameeter on ligikaudu 5,5 mm.

Eltrombopag Accord 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tumeroosa, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „II“ ja diameeter on ligikaudu 8 mm.

Eltrombopag Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Roosa, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „III“ ja diameeter on ligikaudu 10 mm.

Eltrombopag Accord 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane kuni pruun, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „IV“ ja diameeter on ligikaudu 12 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eltrombopag Accord on näidustatud primaarse immuuntrombotsütopeenias raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei allu muule ravile (nt kortikosteroidid, immunoglobuliinid) (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Eltrombopag Accord on näidustatud primaarse immuuntrombotsütopeenias raviks 1-aastastel ja vanematel lastel, kellel on haiguse diagnoosimisest möödunud vähemalt 6 kuud ja kes ei allu muule ravile (nt kortikosteroidid, immunoglobuliinid) (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Eltrombopag Accord on näidustatud trombotsütopeenias raviks kroonilise C-hepatiidi viirusinfektsiooniga täiskasvanud patsientidel, kui trombotsütopeenia tase on interferoonil-põhineva optimaalse ravi alustamist või selle säilitamist piirav peamine takistav tegur (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi eltrombopaga peab alustama ja toimuma hematoloogiliste haiguste ja kroonilise C-hepatiidi ja selle komplikatsioonide ravikogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

Eltrombopagi annustamine on individuaalne sõltuvalt patsiendi trombotsüütide arvust. Eltrombopagi ravi eesmärk ei ole trombotsüütide arvu normaliseerimine.

Eltrombopag on saadaval suukaudse suspensiooni pulbrina turustatuna teiste kaubamärkide poolt. Suukaudse lahuse pulbri kasutamisel võib eltrombopagi plasmakontsentratsioon olla suurem kui tablettide kasutamisel (vt lõik 5.2). Ravimvormi muutmisel tablettidelt suukaudsele suspensioonile ja vastupidi tuleb 2 nädala jooksul igapäevaselt jälgida trombotsüütide arvu.

Immuunne (primaarne) trombotsütopeenia

Trombotsüütide arvu hoidmiseks tasemel $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ tuleb kasutada eltrombopagi väikseimat annust. Annuse kohandamisel tuleb lähtuda trombotsüütide arvu vastusest. Eltrombopagi ei tohi kasutada trombotsüütide arvu normaliseerimiseks. Kliinilistes uuringutes on trombotsüütide arv hakanud tõusma üldiselt 1...2 nädalat pärast ravi algust eltrombopagiga ning langenud 1...2 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Täiskasvanud ja lapsed vanuses 6 kuni 17 aastat

Eltrombopagi soovitatav algannus on 50 mg üks kord ööpäevas. Ida-Aasia ja Kagu-Aasia päritoluga patsientidel tuleb ravi alustada eltrombopagi väiksema annusega 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

Lapsed vanuses 1 kuni 5 aastat

Eltrombopagi soovitatav algannus on 25 mg üks kord ööpäevas.

Jälgimine ja annuse kohandamine

Pärast eltrombopagiga ravi alustamist tuleb annust kohandada, et saavutada ja säilitada trombotsüütide arv $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, mis on vajalik veritsuse riski vähendamiseks. Annust 75 mg ööpäevas ei tohi ületada.

Kogu ravi kestel eltrombopaagiga tuleb regulaarselt teha kliinilis-hematoloogilised analüüsid ja maksafunktsiooni analüüsid ning muuta eltrombopaagi annustamisskeemi trombotsüütide arvu põhjal, nagu on toodud tabelis 1. Ravi ajal eltrombopaagiga tuleb kord nädalas kontrollida täisverepilti, kaasa arvatud trombotsüütide arvu ja teha perifeerse vere äigepreparaat, kuni on saavutatud stabiilne trombotsüütide arv ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ vähemalt 4 nädalat). Seejärel tuleb täisverepilti, kaasa arvatud trombotsüütide arvu ja perifeerse vere äigepreparaati, hinnata kord kuus.

Tabel 1 Eltrombopaagi annuse kohandamine primaarse immuuntrombotütopeeniaga (primary immune thrombocytopenia, ITP) patsientidel

Trombotsüütide arv	Annuse kohandamine või ravivastus
<50 000/ μl pärast vähemalt 2-nädalast ravi	Suurendada ööpäevast annust 25 mg kaupa kuni maksimaalse annuseni 75 mg ööpäevas*.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ kuni $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Kasutada eltrombopaagi ja/või samaaegselt kasutatava ITP ravi väikseimat trombotsüütide arvu säilitamiseks vajalikku annust, mis hoiab ära või vähendab veritsuse teket.
>150 000/ μl kuni $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Vähendada ööpäevast annust 25 mg võrra. Oodata 2 nädalat, et hinnata selle ja järgnevate annuse kohandamiste toimet [♦] .
>250 000/ μl	Lõpetada eltrombopaagi kasutamine; tõsta trombotsüütide arvu määramise sagedust kahe korrani nädalas. Kui trombotsüütide arv on $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, alustada uuesti ravi ööpäevase annusega, mida on vähendatud 25 mg võrra.

* Patsientidel, kes võtavad 25 mg eltrombopaagi ülepäeviti, suurendada annust 25 mg-ni üks kord ööpäevas.

♦ Patsientidel, kes võtavad 25 mg eltrombopaagi üks kord ööpäevas, tuleb kaaluda annust 12,5 mg üks kord ööpäevas või teise võimalusena annust 25 mg eltrombopaagi ülepäeviti.

Eltrombopaagi võib manustada lisaks teistele ITP ravimitele. Meditsiinilise vajaduse korral tuleb muuta samaaegselt kasutatavate ITP ravimite annustamisskeemi, et vältida ravi ajal eltrombopaagiga trombotsüütide arvu ülemäära tõusu.

Oodata tuleb vähemalt 2 nädalat, et hinnata annuse kohandamise mõju patsiendi trombotsüütide vastusele, enne kui kaaluda uut annuse kohandamist.

Tavapäraseks eltrombopaagi annuse kohandamiseks vähendatakse või suurendatakse ravimi annust 25 mg võrra üks kord ööpäevas.

Ravi lõpetamine

Ravi eltrombopaagiga tuleb lõpetada, kui trombotsüütide arv ei ole pärast 4-nädalast ravi eltrombopaagi annusega 75 mg üks kord ööpäevas suurenenud tasemeni, millest piisab kliiniliselt olulise veritsuse vältimiseks.

Patsiente tuleb regulaarselt kliiniliselt hinnata ning ravi jätkamise otsuse teeb individuaalselt raviarst. Patsiente, kellel ei ole põrn eemaldatud, tuleb sealhulgas suhteliselt hinnata võrreldes splenektomiaga. Pärast ravi lõpetamist on võimalik trombotsütopeenia taasteke (vt lõik 4.4).

Kroonilise C-hepatiidi (chronic hepatitis C, HCV) seotud trombotsütopeenia

Kui eltrombopaagi antakse koos viirusevastaste ravimitega, tuleb ravimite väljakirjutamiseks tutvuda kõikide vastavate kaasvalt manustatavate ravimite täielike ravimi omaduste kokkuvõtete vastavate ohutuslaste lõikude või kõrvaltoimega.

Kliinilistes uuringutes on trombotsüütide arv hakanud tõusma üldiselt 1 nädala jooksul peale eltrombopaagiga ravi alustamist. Eltrombopaagi ravi eesmärk on saavutada antiviraalse ravi alustamiseks vajalik trombotsüütide minimaalne arv, mis oleks kooskõlas kliiniliste ravijuhenditega. Antiviraalse ravi ajal on eesmärk hoida trombotsüütide arv tasemel, millega hoitakse ära

hemorraagiliste komplikatsioonide risk (50 000...75 000/μl). Vältida tuleb trombotsüütide arvu >75 000/μl. Eesmärgi saavutamiseks tuleb kasutada eltrombopaagi väikseimat annust. Annuse kohandamisel tuleb lähtuda trombotsüütide arvu vastusest.

Ravi alustamise skeem

Ravi tuleb alustada eltrombopaagi 25 mg annusega üks kord ööpäevas. Ida- ja Kagu-Aasia päritoluga HCV patsientidel või kerge maksafunktsiooni häire korral ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Jälgimine ja annuse kohandamine

Et saavutada antiviraalse ravi alustamiseks eesmärgiks seatud trombotsüütide arv, tuleb eltrombopaagi annust vajadusel kohandada 25 mg kaupa iga 2 nädala järel. Enne antiviraalse ravi alustamist tuleb igal nädal kontrollida trombotsüütide arvu. Antiviraalse ravi alustamisel võib trombotsüütide arv väheneda, seetõttu tuleb eltrombopaagi annuse kohest kohandamist vältida (vt tabel 2).

Antiviraalse ravi ajal tuleb vajadusel eltrombopaagi annust kohandada, et vältida trombotsüütide vähenenud arvu tõttu peginterferooni annuse vähendamist, mis võib tekitada patsiendil veritsuse riski (vt tabel 2). Antiviraalse ravi ajal tuleb igal nädal kontrollida trombotsüütide arvu kuni saavutatakse stabiilne trombotsüütide arv, normaalne on see vahemikus 50 000...75 000/μl. Seejärel tuleb täisverepilti, kaasa arvatud trombotsüütide arvu ja perifeerse vere ägepreparaati hinnata kord kuus. Kui trombotsüütide arv ületab eesmärkväärtuse võib kaaluda igapäevase annuse vähendamist 25 mg kaupa. Toime ja annuse edasise vähendamise hindamiseks on soovitatav oodata 2 nädalat.

Mitte ületada eltrombopaagi annust 100 mg üks kord ööpäevas.

Tabel 2 Eltrombopaagi annuse kohandamine HCV patsientidel antiviraalse ravi ajal

Trombotsüütide arv	Annuse kohandamine või ravivastus
50 000/μl pärast vähemalt 2-nädalast ravi	Suurendada ööpäevast annust 25 mg kaupa kuni maksimaalse annuseni 100 mg ööpäevas.
≥50 000/μl kuni ≤100 000/μl	Kasutada eltrombopaagi väikseimat annust, et vältida peginterferooni annuse vähendamist.
>100 000/μl kuni ≤150 000/μl	Vähendada ööpäevast annust 25 mg võrra. Oodata 2 nädalat, et hinnata selle ja järgnevate annuste kohandamiste toimet*.
>150 000/μl	Lõpetada eltrombopaagi kasutamine; tõsta trombotsüütide arvu määramise sagedust kahe korra nädalas. Kui trombotsüütide arv on ≤100 000/μl, alustada uuesti ravi ööpäevase annusega, mida on vähendatud 25 mg võrra*.

* Eltrombopaagi 25 mg üks kord ööpäevas võtvatele tuleb kaaluda ravi uuesti alustamisel annustamist 25 mg ülepäeva.

♦ Antiviraalse ravi alustamisel võib trombotsüütide arv langeda, seega tuleb eltrombopaagi annuse kohesest vähendamisest hoiduda.

Ravi lõpetamine

Kui pärast 2-nädalast ravi eltrombopaagiga annuses 100 mg ei ole trombotsüütide arv tõusnud antiviraalse ravi alustamiseks vajaliku tasemeni, tuleb eltrombopaagiga ravi lõpetada.

Antiviraalse ravi alustamisel tuleb eltrombopaagiga ravi lõpetada, kui teistsugune otsus ei ole õigustatud. Ravi lõpetamise vajaduse tingivad ka trombotsüütide arvu liigne ravivastus või olulised muutused maksafunktsiooni näitajates.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Neerufunktsiooni häirega patsientidel tuleb eltrombopaagi kasutada ettevaatlikult ja hoolika jälgimise tingimustes, näiteks määraates seerumi kreatiniinisaldust ja/või tehes uriinianalüüse (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Eltrombopaagi ei soovitata kasutada maksakahjustusega (Childi-Pugh' skoor ≥ 5) ITP patsientidel, välja arvatud juhul, kui ravist oodatav kasu ületab portaalveeni tromboosi kindlakstehtud riski (vt lõik 4.4).

Kui maksakahjustusega ITP patsientidel peetakse eltrombopaagi kasutamist vajalikuks, peab algannus olema 25 mg üks kord ööpäevas. Pärast eltrombopaagiga ravi alustamist maksakahjustusega patsientidel tuleb jälgida, et annust ei suurendata enne 3-nädalase intervalli möödumist.

Kroonilise HCVga trombotsütopeeniaga ja kerge maksafunktsiooni häirega (Childi-Pugh' skoor ≤ 6) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Kroonilise HCVga patsientidel, kellel on maksakahjustus, tuleb ravi eltrombopaagiga alustada annusega 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2). Pärast eltrombopaagiga ravi alustamist maksafunktsioonihäirega patsientidel tuleb jälgida, et annust ei suurendata enne 2-nädalase intervalli möödumist.

Kaugelearenenud kroonilise maksahaigusega trombotsütopeeniaga patsientidel, keda ravitakse eltrombopaagiga, on suurenenud risk kõrvaltoimete, sh maksa dekompensatsiooni ja trombembooliliste tüsistuste (*thromboembolic events*, TEE) tekkeks kas invasiivseks protseduuriks ettevalmistamisel või HCV patsientidel, kes saavad antiviraalset ravi (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Eakad

Eltrombopaagi kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel ITP patsientidel on andmeid vähe ning üle 86-aastaste ITP patsientidega puuduvad kliinilised kogemused. Eltrombopaagi kliinilistes uuringutes ei täheldatud üldiselt ravimi ohutuse kliiniliselt olulisi erinevusi vähemalt 65-aastaste ja nooremate patsientide vahel. Muu kliiniline kogemus ei ole näidanud ravivastuse erinevusi vanemate ja nooremate patsientide vahel, samas ei saa välistada mõnede vanemate inimeste suuremat tundlikkust (vt lõik 5.2).

Üle 75-aastastel HCV-ga patsientidel on eltrombopaagi kasutamise kohta piiratud andmed. Nende patsientide puhul on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Ida-Aasia ja Kagu-Aasia patsiendid

Ida-Aasia ja Kagu-Aasia päritoluga patsientidel, sealhulgas ka maksakahjustusega patsiendid, tuleb eltrombopaagiga ravi alustada annusega 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

Pidevalt tuleb kontrollida trombotsüütide arvu ja järgida edasise annuse muutmise standardkriteeriume.

Lapsed

Eltrombopag Accord'i ei ole soovitatav kasutada ITP-ga lastel vanuses alla 1 aasta, kuna puuduvad piisavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta. Eltrombopaagi ohutus ja efektiivsus kroonilise HCV-ga seotud trombotsütopeeniaga lastel ja noorukitel (vanuses alla 18 aasta) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tablette tuleb võtta vähemalt kaks tundi enne või neli tundi pärast antatsiide, piimatooteid (või teisi kaltsiumisisaldusega toiduaineid) või polüvalentseid katioone (nt raud, kaltsium, magneesium, alumiinium, seleen ja tsink) sisaldavaid mineraalainete preparaate (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus eltrombopaagi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Eltrombopaagi kombinatsioonis interferoonil põhinevat ravi saavatel kaugelarenenud kroonilise maksahaigusega trombotsütopeeniaga HCV patsientidel (defineeritud madal albumiinisaldus ≤ 35 g/l või lõppjärgus maksahaiguse mudeli (MELD, *Model for End Stage Liver Disease*) skoor ≥ 10) on suurem risk kõrvaltoimete tekkeks, sh potentsiaalselt letaalne maksa dekompensatsioon ja trombemboolia. Lisaks oli nendel patsientidel (eriti neil, kellel algtaseme albumiin oli ≤ 35 g/l) võrreldes rühmaga üldiselt ravis saadav kasu (proportsioon patsientidest, kes saavutasid püsiva viroloogilise ravivastuse [SVR]) võrreldes platseeboga mõõdukas. Nendel patsientidel tohib ravi eltrombopaagiga alustada ainult arst, kellel on kaugelarenenud HCV ravis kogemus ning ainult juhul, kui trombotsütopeenia riskid või antiviraalse ravi mitterakendamine nõuavad sekkumist. Kui ravi on kliiniliselt näidustatud, on vajalik nende patsientide hoolikas jälgimine.

Kombinatsioon otsese toimega antiviraalsete ravimitega

Ohutus ja efektiivsus kombinatsioonis kroonilise C-hepatiidi infektsiooni raviks näidustatud otsese toimega antiviraalsete ravimitega ei ole tõestatud.

Maksakahjustuse risk

Eltrombopaagi manustamine võib põhjustada maksafunktsiooni häireid ja tõsist hepatotoksilisust, mis võib olla eluohtlik (vt lõik 4.8).

Alaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaataminotransferaasi (ASAT) ja bilirubiini sisaldust seerumis tuleb mõõta enne eltrombopaagiga ravi alustamist, iga 2 nädala järel annuse kohandamise faasis ning kord kuus pärast stabiilse annuse saavutamist. Eltrombopaag inhibeerib UGT1A1 ja OATP1B1, mis võib viia indirektselt hüperbilirubineemiani. Bilirubiini sisalduse tõusu korral tuleb määrata bilirubiini fraktsioonid. Kõrvalekallete ilmnemisel maksafunktsiooni analüüsides tuleb neid korrata 3...5 päeva jooksul. Kui kõrvalekalded leiavad kinnitust, tuleb maksafunktsiooni jälgida kuni kõrvalekallete taandumise, stabiliseerumise või algväärtuste saavutamiseni. Ravi eltrombopaagiga ravi tuleb lõpetada, kui ALAT aktiivsus suureneb (≥ 3 korda üle normivahemiku ülempiiri normaalse maksafunktsiooniga patsientidel või ≥ 3 korda üle algväärtuse või >5 korda üle normivahemiku ülempiiri patsientidel, kellel on transaminaaside väärtused ravieelselt tõusnud, sõltuvalt sellest, kumb väärtus väiksem on) ning on:

- progresseeruv või
- püsib ≥ 4 nädalat või
- kaasneb direktse bilirubiini tõus või
- kaasnevad maksakahjustuse kliinilised sümptomid või maksa dekompensatsiooni tunnused.

Eltrombopaagi manustamisel maksahaigusega patsientidele peab olema äärmiselt ettevaatlik. ITP ja raske aplastilise aneemiaga patsientidele tuleb kasutada väiksemat algannust. Ravimi manustamisel maksakahjustusega patsientidele tuleb patsiente hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2).

Maksa dekompensatsioon (interferooniga kooskasutamisel)

Maksa dekompensatsioon kroonilise C-hepatiidiga patsientidel: jälgida tuleb patsiente, kellel on madal albumiini tase (≤ 35 g/l) või MELD skoor on algtasemel ≥ 10 .

Maksatsirroosiga kroonilise HCV patsientidel võib olla risk maksa dekompensatsiooni tekkeks alfa-interferoonravi ajal. Kahes kontrollitud kliinilises uuringus trombotsütopeeniliste HCV patsientidega esines maksa dekompensatsioon (astsiid, maksa entsefalopaatia, varikoosne verejooks, spontaanne

bakteriaalne peritoniit) sagedamini eltrombopaagi rühmas (11%) kui platseeborühmas (6%). Patsientidel, kellel oli madal albumiini tase (≤ 35 g/l) või MELD skoor algtasemel ≥ 10 , oli 3 korda suurem risk maksa dekompensatsiooni tekkeks ja suurenenud risk letaalse kõrvalnähu tekkeks võrreldes nende patsientidega, kellel haigus ei olnud nii kauglearenenud. Lisaks oli nendel patsientidel (eriti neil, kellel algtaseme albumiin oli ≤ 35 g/l) võrreldes rühmaga üldiselt ravist saadav kasu (proportsioon patsientidest, kes saavutasid SVR'i) võrreldes platseeboga mõõdukas (vt lõik 5.1). Nendel patsientidel tohib eltrombopaagi manustada ainult pärast oodatava kasu ja võimalike riskide hoolikat kaalumist. Nende näitajatega patsiente tuleb hoolikalt jälgida maksa dekompensatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Ravi katkestamise kriteeriumite kohta vt vastava interferooni ravimi omaduste kokkuvõtet. Ravi eltrombopaagiga tuleb lõpetada siis, kui antiviraalne ravi katkestatakse maksa dekompensatsiooni tõttu.

Trombootilised/trombemboolilised tüsistused

Kontrolliga uuringutes, kus trombotsütopeenilised HCV patsiendid said interferoonil põhinevat ravi (n=1439), täheldati eltrombopaagi saanud 38 patsiendil 955st (4%) ja platseebot saanud 6 patsiendil 484st (1%) trombemboolilisi tüsistusi (TEE). Teatatud trombootilised/trombemboolilised tüsistused sisaldasid nii venoosseid kui arteriaalseid juhte. Enamus TEEst olid mittetõsised ja lahenesid uuringu lõppedes. Portaalveeni tromboos oli kõige sagedasem TEE mõlemas ravirühmas (2% eltrombopaagi saanud patsientidest *versus* < 1% platseebot saanutest). Mingit spetsiifilist ajalist seost ravi alustamise ja TEE juhu vahel ei täheldatud. Patsientidel, kellel oli madal albumiini tase (≤ 35 g/l) või MELD skoor algtasemel ≥ 10 , oli 2 korda suurem risk TEE tekkeks võrreldes nendega, kellel albumiini tase oli kõrgem; üle 60-aastastel patsientidel oli 2 korda suurem risk TEE tekkeks võrreldes nooremate patsientidega. Sellistele patsientidele tohib eltrombopaagi manustada ainult pärast hoolikat oodatava kasu/riskide hindamist. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida TEE nähtude ja sümptomite suhtes.

On leitud, et trombembooliliste tüsistuste risk on suurenenud kroonilise maksahaigusega patsientidel, kes saavad 75 mg eltrombopaagi üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul invasiivseteks protseduurideks ettevalmistumise käigus. Trombemboolsed tüsistused tekkisid kuuel kroonilise maksahaigusega täiskasvanud patsiendil 143-st (4%) (kõik portaalveeni süsteemis) eltrombopaagi kasutamisel ja kahel patsiendil 145-st (1%) (üks portaalveeni süsteemis ja üks müokardiinfarkt) platseeborühmas. Viiel eltrombopaagiga ravitud patsiendil kuuest tekkis trombootiline tüsistus trombotsüütide arvu $>200\,000/\mu\text{l}$ juures ning 30 päeva jooksul pärast eltrombopaagi viimast annust. Eltrombopag ei ole näidustatud trombotsütopeenia raviks kroonilise maksahaigusega patsientidel invasiivse protseduuri ettevalmistamisel.

ITP kliinilises uuringus eltrombopaagiga täheldati trombemboolia juhte madala ja normaalse trombotsüütide arvu juures. Ettevaatus on vajalik eltrombopaagi manustamisel patsientidele, kellel on trombemboolia teadaolevad riskifaktorid, sealhulgas, kuid mitte ainult, pärilikud (nt faktor V Leiden) või omandatud (nt ATIII puudus, antifosfolipiidi sündroom), kõrge iga, pikaajaline immobilisatsioon, pahaloomulised kasvaja, kontratseptiivide kasutamine ja hormoonasendusravi, kirurgiline protseduur/trauma, ülekaal ja suitsetamine. Trombotsüütide arvu tuleb hoolikalt jälgida ning kaaluda eltrombopaagi annuse vähendamist või ravi lõpetamist, kui trombotsüütide arv ületab eesmärgiks seatud taseme (vt lõik 4.2) Riski/kasu suhet tuleb arvestada patsientide puhul, kellel on risk ükskõik mis etioloogiaga TEE tekkeks.

Kuigi ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemia kliinilises uuringus ei täheldatud TEE juhte, ei tohi selles patsiendirühmas nende tekkeriski piiratud hulga ravi saanud patsientide tõttu välistada. Kuna raske aplastilise aneemia patsientidel on näidustatud kõrgeim kinnitatud annus (150 mg/ööpäevas) ja võttes arvesse kõrvaltoime iseloomu, võib selles patsiendirühmas eeldada TEEde esinemist.

Eltrombopag tohib kasutada ITP-ga maksakahjustusega (Childi-Pugh' skoor ≥ 5) patsientidel ainult juhul, kui oodatud kasu ületab teadaoleva riski portaalveeni tromboosi tekkeks. Kui ravi peetakse maksakahjustusega patsientidele sobivaks, on vajalik ettevaatus (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Veritsus pärast eltrombopaagi ärajätmist

Eltrombopaagiga ravi lõpetamisele järgneb tõenäoliselt trombotsütopeenia taasteke.

Pärast eltrombopaagi ärajätmist taastub trombotsüütide arvu algtase enamikel patsientidel 2 nädala jooksul, mille tõttu suureneb verejooksurisk ning mõnedel juhtudel võib tekkida verejooks. See risk suureneb, kui ravi eltrombopaagiga lõpetatakse antikoagulantide või antitrombootiliste ravimite kasutamise ajal. Eltrombopaagiga ravi lõpetamise korral on soovitatav uuesti alustada ITP ravi vastavalt kehtivatele ravijuhenditele. Täiendavateks meetmeteks võivad olla antikoagulandi ja/või antitrombootilise ravi ärajätmine, antikoagulatsiooni blokeerimine või trombotsüütide ülekanne. Trombotsüütide arvu tuleb eltrombopaagiga ravi lõpetamise järgselt kontrollida kord nädalas 4 nädala jooksul.

HCV kliinilistes uuringutes teatati peginterferooni, ribaviiri ja eltrombopaagiga ravi katkestamisel seedetrakti veritsuste suuremast esinemissagedusest, sh tõsistest ja letaalistest juhtudest. Ravi katkestamise järgselt tuleb patsiente jälgida seedetrakti veritsuse mis tahes nähtude ja sümptomite suhtes.

Retikuliini moodustumine luuüdis ja luuüdi fibroosi risk

Eltrombopaagi toimel võib suurened risk retikuliinkiuude tekkeks või selle progresseerumiseks luuüdis. Nagu ka teiste trombopoetiini retseptori (TPO-R) agonistide puhul, ei ole selle leiu tähtsus veel kindlaks tehtud.

Enne eltrombopaagiga ravi alustamist tuleb hoolikalt uurida perifeerse vere äigepreparaati, et kindlaks teha kõrvalekalded rakkude morfoloogias. Pärast eltrombopaagi stabiilse annuse saavutamist tuleb kord kuus hinnata täisverepilti koos leukotsüütide diferentseeritud valemiga. Kui leitakse ebaküpsed või düsplastilisi rakke, tuleb perifeerse vere äigepreparaati uurida uute või süvenevate morfoloogiliste kõrvalekallete (nt pisarrakud ja tuumaga erütrotsüüdid, ebaküpsed leukotsüüdid) või tsütopeenia(te) suhtes. Kui patsiendil tekivad uued või süvenevad olemasolevad morfoloogilised kõrvalekalded või tsütopeenia(d), tuleb ravi eltrombopaagiga lõpetada ning kaaluda luuüdi biopsia tegemist, kaasa arvatud uurimist fibroosi suhtes.

Olemasolevate müelodüsplastiliste sündroomide (MDS) progresseerumine

TPO-R agonistide puhul esineb teoreetiline oht, et nad stimuleerivad olemasolevate pahaloomuliste vereloomekasvajate, nagu müelodüsplastiliste sündroomide progresseerumist. TPO-R agonistid on kasvufaktorid, mis viivad trombopoetiline eellasrakkude ekspansiooni, diferentseerumise ja trombotsüütide produktsioonini. TPO-R on ekspresseeritud peamiselt müeloidset päritolu rakkude pinnal.

TPO-R agonisti kliinilistes uuringutes MDS patsientidel täheldati blastide arvu mööduva suurenemise juhtusid ning kirjeldati müelodüsplastiliste sündroomide progresseerumist ägedaks müeloidseks leukeemiaks (ÄML).

ITP või raske aplastilise aneemia diagnoosi kinnitamiseks täiskasvanutel ja eakatel patsientidel peab välistama muud trombotsütopeeniaga kulgevad haigused, eriti MDS diagnoosi. Luuüdi aspiraadi ja biopsia võtmist tuleb kaaluda kogu haiguse ja ravi kestel, eriti üle 60-aastastel patsientidel ja kellel esinevad süsteemsed sümptomid või muud kõrvalekalded, nt blastide arvu suurenemine perifeerses veres.

Müelodüsplastilistest sündroomidest tingitud trombotsütopeenia ravis ei ole eltrombopaagi efektiivsus ja ohutus kindlaks tehtud. Väljaspool kliinilisi uuringuid ei tohi eltrombopaagi kasutada müelodüsplastilistest sündroomidest tingitud trombotsütopeenia raviks.

Tsütogeneetilised kõrvalekalded ja progresseerumine MDS/ÄMLiks raske aplastilise aneemiaga patsientidel

Teadaolevalt esineb raske aplastilise aneemiaga patsientidel tsütogeneetilisi kõrvalekaldeid. Ei ole teada, kas eltrombopaag suurendab raske aplastilise aneemiaga patsientidel tsütogeneetiliste kõrvalekallete riski. Eltrombopaagi II faasi kliinilises uuringus ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemiaga patsientidel algannuses 50 mg/ööpäevas (mida tõsteti järk-järgult iga 2 nädala järel maksimaalselt 150 mg-ni) (ELT112523) täheldati 17,1%-l täiskasvanud patsientidest [7/41 (4-l oli muutus 7. kromosoomis)] uue tsütogeneetilise kõrvalekalde esinemist. Uuringus oli tsütogeneetilise kõrvalekalde tekke mediaanne aeg 2,9 kuud.

Eltrombopaagi II faasi kliinilises uuringus ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemiaga patsientidel annuses 150 mg/ööpäevas (kohandatud vastavalt etnilisele kuuluvusele või vanusele) (ELT116826), täheldati 22,6%-l täiskasvanud patsientidest [7/31 (3-l oli muutus 7. kromosoomis)] uue tsütogeneetilise kõrvalekalde esinemist. Kõigil 7-l patsiendil oli algväärtuses normaalne tsütogeneetika. Kuuel patsiendil esines tsütogeneetiline kõrvalekalle eltrombopaagiga ravi 3. kuul ja ühel patsiendil esines tsütogeneetiline kõrvalekalle 6. kuul.

Eltrombopaagi kliinilistes uuringutes raske aplastilise aneemiaga patsientidel diagnoositi 4%-l patsientidest (5/133) MDS. Diagnoosimise mediaanne aeg oli 3 kuud eltrombopaagi ravi algusest.

Raske aplastilise aneemiaga patsientidel, kelle haigus ei allunud varasemalt immunosupressiivsele ravile või kes olid varasemalt saanud intensiivset immunosupressiivset ravi, on soovitatav tsütogeneetika uurimise eesmärgil teha luuüdi uuringud enne eltrombopaagiga ravi alustamist ning seejärel 3 kuud ja 6 kuud pärast ravi alustamist. Kui täheldatakse tsütogeneetilisi kõrvalekaldeid, tuleb hinnata, kas eltrombopaagiga ravi jätkamine on asjakohane.

Silma muutused

Eltrombopaagi toksilisuse uuringus närilistel on täheldatud katarakti teket (vt lõik 5.3). Närilistega läbi viidud toksikoloogilistes katses täheldati eltrombopaagi kasutamisel katarakti teket (vt lõik 5.3). Kontrolliga uuringutes interferooniga ravi saavate HCV-ga trombotsütopeeniaga patsientidel (n = 1439), täheldati 8% eltrombopaagi ja 5% platseeborühma patsiendi hulgas olemasoleva katarakti(de) progresseerumist või katarakti teket. Interferooni, ribaviriini ja eltrombopaagi saavatel patsientidel on teatatud võrkkesta verejooksust - enamasti 1. ja 2. tugevusaste (2% eltrombopaagi rühmas ja 2% platseeborühmas). Verejooksud on tekkinud võrkkesta pinnal (preretinaalne), võrkkesta all (subretinaalne) või võrkkesta koe sees. Soovitatav on patsientide korrapärane oftalmoloogiline jälgimine.

QT/QTc pikenemine

QTc-uuringus tervete vabatahtlikega, kus kasutati eltrombopaagi annust 150 mg ööpäevas, ei täheldatud südame repolarisatsioonile kliiniliselt olulist toimet. QTc intervalli pikenemisest on teatatud ITP ja HCV-ga trombotsütopeeniaga patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes. Nende QTc pikenemiste kliiniline tähtsus ei ole teada.

Eltrombopaagi toime kadumine

Ravivastuse kadumise korral või kui ei õnnestu säilitada trombotsüütide piisavat taset eltrombopaagi soovitatud annusevahemiku kasutamisel, tuleb otsida põhjuslikke tegureid, kaasa arvatud retikuliini suurenenud sisaldust luuüdis.

Lapsed

Ülal loetletud ITPga seotud hoiatused ja ettevaatusabinõud on asjakohased ka lastel.

Mõju laboratoorsetele anallüüsidele

Eltrombopaag on tugevalt värvunud aine ja võib seetõttu mõningaid laboratoorseid teste mõjutada. Eltrombopaagi võtvatel patsientidel on teatatud seerumi värvimuutusest ja üldbilirubiini ning kreatiniini määramise mõjutamisest. Juhul kui laborianalüüsides tulemused ei ühti kliinilise vaatluse tulemustega, võib kordustestimine mõne muu meetodiga aidata tulemuse õigsust kindlaks teha.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

Ravim sisaldab ka isomaltitooli (E 953). Patsiendid, kellel on kaasasündinud fruktoositalumatus, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Eltrombopaagi toime teistele ravimitele

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid

Kui eltrombopaagi manustati annuses 75 mg üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul koos OATP1B1 ja BCRP substraadi rosuvastatiini ühekordse 10 mg annusega 39-le tervele täiskasvanud uuritavale, suurenes rosuvastatiini maksimaalne plasmakontsentratsioon 103% (90% usaldusvahemik [CI]: 82...126%) ja $AUC_{0-\infty}$ 55% (90% CI: 42...69%). Koostoimeid on oodata ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, sh atorvastatiini, fluvastatiini, lovastatiini, pravastatiini ja simvastatiiniga. Koos eltrombopaagiga manustamisel tuleb kaaluda statiinide kasutamist väiksemas annuses ning jälgida patsiente hoolega statiini kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 5.2).

OATP1B1 ja BCRP substraadid

Eltrombopaagi ning OATP1B1 (nt metotreksaat) ja BCRP (nt topotekaan ja metotreksaat) substraatide koosmanustamisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Tsütokroom P450 substraadid

Uuringutes inimese maksa mikrosoomidega ei ilmnunud CYP450 ensüümide 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ja 4A9/11 *in vitro* inhibeerimist eltrombopaagi (kuni 100 μ M) poolt; eltrombopaag oli CYP2C8 ja CYP2C9 inhibiitor, mida mõõdeti paklitakseeli ja diklofenaki kui substraatide kasutamisel. Eltrombopaagi manustamine annuses 75 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul 24-le tervele meessoost uuritavale ei inhibeerinud ega indutseerinud 1A2 (kofeiin), 2C19 (omeprasool), 2C9 (flurbiprofeen) või 3A4 (midasolaam) substraatide metabolismi inimestel. Eltrombopaagi ja CYP450 substraatide samaaegsel manustamisel ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid oodata (vt lõik 5.2).

HCV proteaasi inhibiitorid

Eltrombopaagi manustamisel koos telapreviiri või botsepreviiriga ei ole annuse kohandamine vajalik. Eltrombopaagi ühekordse 200 mg annuse manustamisel koos telapreviiri 750 mg annusega iga 8 tunni järel ei muutunud telapreviiri plasmataase.

Eltrombopaagi ühekordse 200 mg annuse manustamisel koos botsepreviiri 800 mg annusega iga 8 tunni järel ei muutunud botsepreviiri plasma $AUC_{(0-\tau)}$, kuid C_{max} suurenes 20% ja C_{min} vähenes 32% võrra. C_{min} vähenemise kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud, soovitatav on sagedasem kliiniline ja laboratoorne jälgimine HCV supressiooni suhtes.

Teiste ravimite toime eltrombopaagile

Tsüklosporiin

Manustades eltrombopaagi koos 200 mg ja 600 mg tsüklosporiiniga (BCRP inhibiitor) täheldati eltrombopaagi plasmakontsentratsiooni vähenemist. Koosmanustamine 200 mg tsüklosporiiniga vähendas eltrombopaagi $C_{\max}$ ja $AUC_{0-\infty}$ vastavalt 25% ja 18%. Koosmanustamisel 600 mg tsüklosporiiniga vähendas eltrombopaagi $C_{\max}$ ja $AUC_{0-\infty}$ vastavalt 39% ja 24%. Eltrombopaagi annust võib ravi ajal kohandada vastavalt patsiendi trombotsüütide arvule (vt lõik 4.2). Trombotsüütide arvu tuleb jälgida iganädalaselt vähemalt 2 kuni 3 nädala jooksul, kui eltrombopaagi kasutatakse koos tsüklosporiiniga. Vastavalt trombotsüütide arvule võib olla vajalik eltrombopaagi annuse suurendamine.

Polüvalentsed katioonid (kelaatimine)

Eltrombopaag kelaadib polüvalentseid katioone, nagu raud, kaltsium, magneesium, alumiinium, seleen ja tsink. Eltrombopaagi ühekordse 75 mg annuse manustamisel koos polüvalentseid katioone sisaldava antatsiidiga (1524 mg alumiiniumhüdroksiidi ja 1425 mg magneesiumkarbonaati) vähenesid eltrombopaagi plasma $AUC_{0-\infty}$ 70% (90% CI: 64...76%) ja $C_{\max}$ 70% (90% CI: 62...76%). Antatsiide, piimatooteid ja mineraalainete preparaate, mis sisaldavad polüvalentseid katioone, tuleb manustada vähemalt kaks tundi enne või neli tundi pärast eltrombopaagi manustamist, et vältida eltrombopaagi imendumise olulist vähenemist kelaatimise tõttu (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Lopinaviir/ritonaviir

Eltrombopaagi manustamine koos lopinaviiri/ritonaviiriga võib põhjustada eltrombopaagi kontsentratsiooni vähenemist. 40 terve vabatahtliku osalusel uuring näitas, et eltrombopaagi ühekordse 100 mg annuse manustamine koos lopinaviiri/ritonaviiri korduvate annustega 400/100 mg kaks korda ööpäevas viis eltrombopaagi plasma $AUC_{0-\infty}$ vähenemiseni 17% võrra (90% CI: 6,6...26,6%). Seetõttu peab olema ettevaatlik eltrombopaagi manustamisel koos lopinaviiri/ritonaviiriga. Hoolikalt tuleb jälgida trombotsüütide arvu, et tagada eltrombopaagi annuse vajalik kohandamine lopinaviiri/ritonaviiriga ravi alustamise või lõpetamise korral.

CYP1A2 ja CYP2C8 inhibiitorid ning indutseerijad

Eltrombopaag metaboliseerub paljude metaboolsete radade kaudu, sh CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 ja UGT1A3 (vt lõik 5.2). Üksikensüüme indutseerivad või inhibeervad ravimid ei mõjuta tõenäoliselt oluliselt eltrombopaagi plasmakontsentratsiooni; kuid paljusid ensüüme indutseerivad või inhibeervad ravimid võivad suurendada (nt fluvoksamiin) või vähendada (nt rifampitsiin) eltrombopaagi kontsentratsiooni.

HCV proteaasi inhibiitorid

Ravim-ravim farmakokineetiliste koostoimete uuringu tulemused näitavad, et botsepreviiri (800 mg iga 8 tunni järel) või telapreviiri (750 mg iga 8 tunni järel) manustamine koos eltrombopaagi ühekordse annusega (200 mg) ei mõjutanud eltrombopaagi plasmasisaldust kliiniliselt olulisel määral.

ITP ravimid

Kliinilistes uuringutes kasutati ITP raviks kombinatsioonis eltrombopaagiga selliseid ravimeid, nagu kortikosteroidid, danasool ja/või asatiopriin, intravenoosne immuunglobuliin (IVIG) ja anti-D immuunglobuliin. Kui eltrombopaagi kasutatakse ITP raviks kombinatsioonis teiste ravimitega, tuleb jälgida trombotsüütide arvu, et tagada trombotsüütide arvu püsimine soovitud vahemikus (vt lõik 4.2).

Koostoime toiduga

Eltrombopaagi tableti või suukaudse suspensiooni manustamine koos suure kaltsiumisisaldusega toiduga (nt piimatooteid sisaldav toit) vähendas oluliselt eltrombopaagi plasma $AUC_{0-\infty}$ ja C_{max} . Seevastu eltrombopaagi manustamine 2 tundi enne või 4 tundi pärast suure kaltsiumisisaldusega einet või koos väikese kaltsiumisisaldusega einega (<50 mg kaltsiumit) ei muutnud kliiniliselt oluliselt eltrombopaagi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.2).

Eltrombopaagi tabletivormi ühekordse 50 mg annuse manustamisel koos standardse suure kalori- ja rasvasisaldusega hommikusöögiga, mis sisaldas piimatooteid, vähenesid eltrombopaagi plasma keskmine $AUC_{(0... \infty)}$ 59% ja keskmine C_{max} 65%.

Eltrombopaagi suukaudse suspensiooni pulbri ühekordse 25 mg annuse manustamisel koos suure kaltsiumisisalduse, mõõduka rasva- ja kalorisisaldusega einega vähenesid eltrombopaagi plasma keskmine $AUC_{(0... \infty)}$ 75% ja keskmine C_{max} 79%. Plasmakontsentratsiooni vähenemist sai piirata manustades eltrombopaagi suukaudse suspensiooni pulbri ühekordse 25 mg annuse 2 tundi enne suure kaltsiumisisaldusega eine söömist (keskmine $AUC_{(0... \infty)}$ vähenes 20% ja keskmine C_{max} 14%).

Väikese kaltsiumisisaldusega (<50 mg kaltsiumit) toit, sealhulgas puuviljad, lahja sink, veiseliha ja lisanditeta (ilma kaltsiumi-, magneesiumi- või raualisandita) mahl, lisanditeta sojapiim ja lisanditeta teraviljad, ei mõjutanud oluliselt eltrombopaagi plasmakontsentratsiooni, sõltumata kalori- ja rasvasisaldusest (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Eltrombopaagi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on vähe. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Eltrombopag Accord'i ei soovitata kasutada raseduse ajal.

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Eltrombopag Accord'i ei soovitata rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas eltrombopag / metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et eltrombopag eritub tõenäoliselt piima (vt lõik 5.3); seetõttu ei saa välistada riski rinnapiimatoidul lapsele. Tuleb teha otsus, kas lõpetada rinnaga toitmise või jätkata / loobuda ravist eltrombopagiga, võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Inimestel kasutatavate annustega võrdsed annused ei mõjutanud isaste ega emaste rottide fertiilsust. Sellegipoolest ei saa riski inimesele välistada (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Eltrombopag mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui kaalutakse patsiendi võimet sooritada tegevusi, mis nõuavad otsustusvõimet, motoorseid ja kognitiivseid oskusi, tuleb arvestada patsiendi kliinilise seisundi ja eltrombopagiga kõrvaltoimete profiiliga, sh peeringlusega ning tähelepanuvõime puudumisega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Immuuntrombotsütopeenias täiskasvanud patsientidel ja lastel

Eltrombopaagi ohutust hinnati täiskasvanud patsientidel (n=763) topeltpimedas, platseebokontrolliga koonduringutes TRA100773A ja B, TRA102537 (RAISE) ja TRA113765, milles 403 patsienti said eltrombopaagi ja 179 platseebot, lisaks andmetele, mis saadi lõpetatud avatud uuringutest (n=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) ja TRA112940 (vt lõik 5.1). Patsiendid said uuringuravimit kuni 8 aastat (EXTEND-is). Kõige olulisemad tõsised kõrvaltoimed olid hepatotoksilisus ja trombootilis/trombemboolilised juhud. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed, mida koges vähemalt 10% patsientidest, olid iiveldus, kõhulahtisus,alaniinaminotransferaasi suurenenud sisaldus ja seljavalu.

Eltrombopaagi ohutust eelnevalt ravitud ITP-ga lastel (vanuses 1 kuni 17 aastat) esitati kahes uuringus (n=171) (vt lõik 5.1). PETIT2 (TRA115450) oli kaheosaline, topeltpime ja avatud, randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring. Patsiendid jaotati 2:1 saama eltrombopaagi (n=63) või platseebot (n=29) 13 nädalat uuringu randomiseerimisaja jooksul. PETIT (TRA108062) oli kolmeosaline, astmelise kohordiga, avatud ja topeltpime, randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring. Patsiendid jaotati 2:1 saama eltrombopaagi (n=44) või platseebot (n=21) 7 nädalat. Kõrvaltoimete profiil oli sarnane täiskasvanute uuringuga, esinesid mõned täiendavad kõrvaltoimed, mis on allpool tabelis märgitud ♦-ga. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed ITP-ga 1-aastastel ja vanematel lastel (esines ≥ 3% ning rohkem kui platseeborühmas) olid ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüngiit, köha, pürekia, kõhuvalu, orofarüingeaalne valu, hambavalu ja rinorröa.

HCV infektsiooniga trombotsütopeenias täiskasvanud patsientidel

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 saanud ravi eltrombopaagiga) ja ENABLE 2 (TPL108390 n=805) olid randomiseeritud, topeltpimedad, platseebokontrolliga, mitmekeskuselised uuringud eltrombopaagi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks HCV infektsiooniga trombotsütopeenilistel patsientidel, kes olid antiviraalse ravi alustamiseks kõlblikud. HCV uuringutes koosnes ohutuspopulatsioon kõikidest randomiseeritud patsientidest, kes said ENABLE 1 2.osas (eltrombopaagiga ravi n=450, platseeboravi n=232) ja ENABLE 2 (eltrombopaagiga ravi n=506, platseeboravi n=252) topeltpimedalt uuringuravimit. Patsiente analüüsiti vastavalt saadud ravile (kogu ohutuse topeltpime populatsioon, eltrombopaag n=955 ja platseebo n=484). Kõige olulisemad tõsised kõrvaltoimed olid hepatotoksilisus ja trombootilis/trombemboolilised juhud. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed, mida koges vähemalt 10% patsientidest, olid peavalu, aneemia, söögiisu vähenemine, köha, iiveldus, kõhulahtisus, hüperbilirubineemia, alopeetsia, sügelus, müalgia, pürekia, väsimus, gripilaadne haigus, astenia, külmavärinad ja turse.

Raske aplastiline aneemia täiskasvanud patsientidel

Eltrombopaagi ohutust raske aplastilise aneemiaga patsientidel hinnati ühe uuringuharuga avatud uuringus (N=43), milles 11 patsienti (26%) said ravi >6 kuud ning 7 patsienti (16%) >1 aasta (vt lõik 5.1). Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed, mida koges vähemalt 10% patsientidest, olid peavalu, pearinglus, köha, orofarüingeaalne valu, ninavoolus, iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu, transaminaaside aktiivsuse tõus, artralgia, jäsemete valu, lihasspasmid, väsimus ja pürekia.

Kõrvaltoimete loetelu

Järgnevalt on ITP-ga täiskasvanute uuringus (N=763), ITP-ga laste uuringus (N=171), HCV uuringus (N=1520) ja raske aplastilise aneemia uuringutes (N=43) ning turuletulekujärgsetes teatistes esinenud kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi, kõige sagedasemad kõrvaltoimed esimesena. Iga kõrvaltoime vastav sageduskategooria põhineb järgneval konventsioonil (CIOMS III): väga sage

(≥1/10); sage (≥1/100 kuni <1/10); aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100); harv (≥1/10 000 kuni <1/1000); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

ITP uuringu populatsioon

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Nasofarüingiit*, ülemiste hingamisteede infektsioon*
	Sage	Farüingiit, gripp, suuõõne herpes, kopsupõletik, sinusiit, tonsilliit, hingamisteede infektsioon, gingiviit
	Aeg-ajalt	Nahainfektsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	Pärasoole-sigmasoole vähk
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia, eosinofiilia, leukotsütoos, trombotsütopeenia, hemoglobiinisalduse vähenemine, leukotsüütide arvu vähenemine
	Aeg-ajalt	Anisotsütoos, hemolüütiline aneemia, müelotsütoos, keppituumsete neutrofiilide arvu tõus, müelotsüütide leid, trombotsüütide arvu suurenemine, hemoglobiinisalduse suurenemine
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüpokaleemia, söögiisu langus, vere kusi happesalduse tõus
	Aeg-ajalt	Anoreksia, podagra, hüpokaltseemia
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unehäired, depressioon
	Aeg-ajalt	Apaatia, meeleolu muutused, kergesti nutmapuhkemine
Närvisüsteemi häired	Sage	Paresteesia, hüpesteesia, somnolentsus, migreen
	Aeg-ajalt	Treemor, tasakaaluhäire, düsesteesia, hemiparees, auraga migreen, perifeerne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, kõnehäire, toksiline neuropaatia, vaskulaarne peavalu
Silma kahjustused	Sage	Kuivsilmsus, ähmane nägemine, silmavalu, nägemisteravuse langus
	Aeg-ajalt	Läätse hägusused, astigmatism, kortikaalne katarakt, suurenenud pisaraeritus, võrkkesta verejooks, võrkkesta pigmentepiteliopaatia, nägemishäired, kõrvalekalded nägemisteravuse testides, blefariit, kuiv keratokonjunktiviit
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Kõrvavalu, vertiigo
Südame häired	Aeg-ajalt	Tahhükardia, äge müokardiinfarkt, kardiovaskulaarne häire, tsüanoos, siinustahhükardia, QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil
Vaskulaarsed häired	Sage	Süvaveenitromboos, hematoom, kuumahood
	Aeg-ajalt	Emboolia, pindmine tromboflebiit, õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha*
	Sage	Orofarüingeaalne valu*, rinorröa*
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia, kopsuinfarkt, ebamugavustunne ninas, villid suuõõnes ja neelus, ninakõrvalkoobaste kahjustus, uneapnoe sündroom
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus, kõhulahtisus
	Sage	Suuhaavandid, hambavalu*, oksendamine, kõhuvalu*, suuõõne verejooks, kõhupuhtus * Väga sage ITP-ga lastel
	Aeg-ajalt	Suukuivus, keelevalu, kõhu hellus, väljaheite värvuse muutus, toidumürgitus, sage iste, veriokse, ebamugavustunne suuõõnes
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine†

	Sage	Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine†, hüperbilirubineemia, maksafunktsiooni häired
	Aeg-ajalt	Kolestaas, maksakahjustus, hepatiit, ravimist tingitud maksakahjustus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve, alopeetsia, liighigistamine, üldine sügelus, petehhiad
	Aeg-ajalt	Urtikaaria, dermatoos, külm higi, erüteem, melanoos, pigmentatsioonihäire, naha värvuse muutus, naha eksfoliatsioon
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Seljavalu
	Sage	Lihavalu, lihasspasmid, lihas-skeleti valu, luuvalu
	Aeg-ajalt	Lihasnõrkus
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Proteinuuria, vere kreatiniinisalduse suurenemine, trombootiline mikroangiopaatia neerupuudulikkusega‡
	Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus, leukotsütuuria, luupusnefrit, noktuuria, vere ureasisalduse suurenemine, uriini valgu/kreatiniini suhte suurenemine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Menorraagia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Palavik*, rindkerevalu, astenia * Väga sage ITP-ga lastel
	Aeg-ajalt	Kuumatunne, verejooks veenipunktsiooni kohas, närvilisus, haavapõletik, üldine halb enesetunne, võõrkeha tunne
Uuringud	Sage	Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	Vere albumiinisalduse suurenemine, üldvalgu tõus, vere albumiinisalduse vähenemine, uriini pH tõus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Päikesepõletus

♦ Täiendavad kõrvaltoimed laste (vanuses 1 kuni 17 aastat) uuringutest.

† Alaniinaminotransferaasi ja aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine võivad esineda üheaegselt, kuigi väiksema esinemissagedusega.

‡ Koondtermin eelisterminite äge neerupuudulikkus ja neerupuudulikkus kohta

HCV uuringu populatsioon (kombineeritult antiviraalse interferooni ja ribaviriini raviga)

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Kuseteede infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, nasofarüngiit, gripp, oraalne herpes
	Aeg-ajalt	Gastroenteriit, farüngiit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage	Pahaloomulised maksakasvaja
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia
	Sage	Lümfoopenia
	Aeg-ajalt	Hemolüütiline aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Isu langus
	Sage	Hüperglükeemia, ebatavaline kehakaalu langus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Depressioon, ärevus, unehäired
	Aeg-ajalt	Segasusseisund, agiteeritus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Pearinglus, tähelepanu häired, düsgeusia, hepaatiline entsefalopaatia, letargia, mäluhäired, paresteesia
Silma kahjustused	Sage	Kae, reetina eksudaat, kuivad silmad, silmavalgete kollasus, võrkkesta verejooks
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Vertiigo
Südame häired	Sage	Palpitatsioonid

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha
	Sage	Düspnoe, orofarüingealne valu, pingutusdüspnoe, produktiivne köha
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus, diarröa
	Sage	Oksendamine, astsiit, kõhuvalu, ülakõhuvalu, düspepsia, suukuivus, kõhukinnisus, kõhuseina pingsus, hambavalu, stomatiit, gastroösofageaalne reflukshaigus, hemorroidid, ebamugavustunne kõhus, söögitoru haavandid
	Aeg-ajalt	Söögitoru haavandite verejooks, gastriit, aftoosne stomatiit
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hüperbilirubineemia, naha kollasus, ravimist tingitud maksakahjustus
	Aeg-ajalt	Portaalveeni tromboos, maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Sügelus
	Sage	Nahalööve, naha kuivus, ekseem, sügelev lööve, erüteem, hüperhidroos, üldine sügelemine, alopeetsia
	Aeg-ajalt	Nahakahjustus, naha värvimuutused, naha hüperpigmentatsioon, öine higistamine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Müalgia
	Sage	Artralgia, lihasspasmid, seljavalu, jäsemete valu, skeetilihaste valu, luuvalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Trombootiline mikroangiopaatia neerupuudulikkusega [†] , düsuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Palavik, väsimus, gripilaadne haigus, jõuetus, külmavärinad
	Sage	Ärrituvus, valu, üldine halb enesetunne, süstekoha reaktsioon, mittekardiaalne valu rindkeres, tursed, perifeersed tursed
	Aeg-ajalt	Süstekoha sügelus, süstekoha lööve, ebamugavustunne rindkeres
Uuringud	Sage	Vere bilirubiini sisalduse tõus, kehakaalu langus, valgevereliblede arvu langus, hemoglobiini sisalduse langus, neutrofiilide sisalduse langus, INR väärtuse tõus, aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, vere glükoosisisalduse tõus, verealbumiinide sisalduse langus
	Aeg-ajalt	QT-intervalli pikenemine EKG-s

[†] Koondtermin eelsterminite oliguuria, neerupuudulikkus ja neerukahjustuse kohta

Raske aplastilise aneemia uuringu populatsioon

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Neutroopenia, põrnainfarkt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Raua ülekoormus, söögiisu langus, hüpoglükeemia, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärevus, depressioon
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu, pearinglus
	Sage	Minestus
Silma kahjustused	Sage	Kuivsilmsus, katarakt, silma sügelus, hägune nägemine, nägemiskahjustus, klaaskeha hõljumid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha, suuõõne-neelu valu, rinorröa
	Sage	Ninaverejooks
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus, igemete veritsus, kõhuvalu
	Sage	Suulimaskesta villid, suuvalu, oksendamine, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, pingetunne kõhus, düsfaagia, väljaheite värvuse muutus, keeleturse, seedetrakti motiilsuse häired, puhitus
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine
	Sage	Bilirubiinisalduse suurenemine (hüperbilirubineemia), ikterus

	Teadmata	Ravimist tingitud maksakahjustus* * ITP'ga ja HCV'ga patsientidel on teatatud ravimist tingitud maksakahjustuse juhtudest
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Petehhiad, lööve, sügelus, urtikaaria, kolded nahal, makulaarne lööve
	Teadmata	Naha värvimuutused, naha hüperpigmentatsioon
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigesevalu, jäsemete valu, lihasspasimid
	Sage	Seljavalu, lihasvalu, luuvalu
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Kromatuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus, palavik, värinad
	Sage	Asteenia, perifeerne turse, üldine halb enesetunne
Uuringud	Sage	Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Trombootilised/trombemboolilised tüsistused

Kolmes platseebokontrolliga ja kahes platseebokontrollita kliinilises uuringus tekkis eltrombopaagi saanud ITP-ga täiskasvanute seas (n=446) 17 patsiendil kokku 19 trombemboolilist tüsistust, milleks olid (esinemissageduse vähenemise järjekorras) süvaveenitromboos (n=6), kopsuemboolia (n=6), äge müokardiinfarkt (n=2), ajuinfarkt (n=2), emboolia (n=1) (vt lõik 4.4).

Platseebokontrolliga uuringus (n=288, ohutuspopulatsioon) tekkis pärast 2-nädalast ravi invasiivseteks protseduurideks ettevalmistumise käigus 6-l eltrombopaagi saanud kroonilise maksahaigusega täiskasvanud patsiendil 143-st (4%) seitse portaalveeni süsteemi trombemboolset tüsistust ning platseeborühmas tekkis kahel patsiendil 145-st (1%) kolm trombemboolset tüsistust. Viiel eltrombopaagiga ravitud patsiendil kuuest tekkis trombemboolne tüsistus trombotsüütide arvu >200 000/μl juures.

Patsientidel, kellel tekkis trombemboolne tüsistus, ei tehtud kindlaks spetsiifilisi riskifaktoreid peale trombotsüütide arvu >200 000/μl (vt lõik 4.4).

Kontrolliga uuringutes trombotsütopeenilistel HCV patsientidel täheldati eltrombopaagi saanud 38 patsiendil 955-st (4%) ja platseebot saanud 6 patsiendil 484-st (1%) raviga seotud kõrvalnähte (TEE). Portaalveeni tromboos oli kõige sagedasem TEE mõlemas ravirühmas (2% eltrombopaagi saanud patsientidest *versus* <1% platseebot saanutest). Patsientidel, kellel oli madal albumiini tase (≤ 35 g/l) või MELD skoor algtasemel ≥ 10 , oli 2 korda suurem risk TEE tekkeks võrreldes nendega, kellel albumiini tase oli kõrgem; üle 60-aastastel patsientidel oli 2 korda suurem risk TEE tekkeks võrreldes nooremate patsientidega.

Maksa dekompensatsioon (interferooniga kooskasutamisel)

Tsirroosiga kroonilise HCV patsientidel võib ravi ajal alfainterferooniga esineda risk maksa dekompensatsiooni tekkeks. Kahes kontrolliga kliinilises uuringus trombotsütopeeniliste HCV patsientidega teatati maksa dekompensatsioonist (astsiiit, maksa entsefalopaatia, varikoosne verejooks, spontaanne bakteriaalne peritoniit) sagedamini eltrombopaagi rühmas (11%) kui platseeborühmas (6%). Patsientidel, kellel oli madal albumiini tase (≤ 35 g/l) või MELD skoor algtasemel ≥ 10 , oli 3 korda suurem risk maksa dekompensatsiooni tekkeks ja suurenenud risk letaalse kõrvalnähu tekkeks võrreldes nende patsientidega, kellel haigus ei olnud nii kaugelearenenud. Nendel patsientidel tohib eltrombopaagi manustada ainult pärast oodatava kasu ja võimalike riskide hoolikat kaalumist. Nende näitajatega patsiente tuleb hoolikalt jälgida maksa dekompensatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. (vt lõik 4.4).

Hepatotoksilisus

Eltrombopaagi kontrollitud kliinilistes uuringutes ITP patsientidega täheldatialaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaaminotransferaasi (ASAT) ja bilirubiinisalduse suurenemist seerumis (vt lõik 4.4).

Need leiud olid enamasti kerged (1...2. raskusaste), pöörduvad ning nendega ei kaasnenud kliiniliselt olulisi maksafunktsiooni langusele viitavaid sümptomeid. Kolmes platseebokontrollitud ITP-ga täiskasvanute uuringus tekkisid ühel platseeborühma ja ühel eltrombopaagi rühma patsiendil 4. raskusastme kõrvalekalded maksafunktsiooni testides. Kahes platseebokontrollitud ITP-ga laste (vanuses 1 kuni 17 aastat) kliinilises uuringus, teatati ALAT suurenemisest ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri ($\times$ ULN) eltrombopaagi rühmas 4,7% ja platseeborühmas 0% patsientidest.

HCV patsientide kahes kontrolliga uuringus teatati ALAT või ASAT $\geq 3 \times$ ULN näitajast vastavalt 34% ja 38% eltrombopaagi ja platseeborühmas. Enamusel patsientidest, kes said eltrombopaagi kombinatsioonis peginterferooni/ribaviirini raviga, tekkis indirektne hüperbilirubineemia. Üldiselt teatati üldbilirubiini $\geq 1,5 \times$ ULN näitajast vastavalt 76% ja 50% eltrombopaagi ja platseeborühmas.

Ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemia monoterapia ühe uuringuharuga II faasi uuringus teatati 5%-l patsientidest korduvast ALAT või ASAT esinemisest $>3 \times$ ULN näitajast koos (kaudse) üldbilirubiiniga $>1,5 \times$ ULN. Üldbilirubiini $>1,5 \times$ ULN esines 14%-l patsientidest.

Trombotsütopeenia pärast ravi lõpetamist

Kolmes platseebokontrolliga kliinilises ITP uuringus täheldati ravi lõpetamise järgselt trombotsüütide arvu ajutist vähenemist algväärtusest madalamate tasemeteni vastavalt 8% ja 8% uuritavatest eltrombopaagi ja platseebo gruppides (vt lõik 4.4).

Suurenenud retikuliini sisaldus luuüdis

Uuringute käigus ei tekkinud ühelgi uuritaval patsiendil kliiniliselt olulisi luuüdi kõrvalekaldeid ega luuüdi düsfunktsioonile viitavaid kliinilisi leide. Mõnel ITP patsiendil lõpetati ravi eltrombopaagiga luuüdi retikuliini tõttu (vt lõik 4.4).

Tsütogeneetilised kõrvalekalded

Eltrombopaagi II faasi kliinilises uuringus ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemiaga patsientidel algannuses 50 mg/ööpäevas (mida tõsteti järk-järgult iga 2 nädala järel maksimaalselt 150 mg-ni) (ELT112523) täheldati 17,1%-l täiskasvanud patsientidest [7/41 (4-l oli muutus 7. kromosoomis)] uue tsütogeneetilise kõrvalekalde esinemist. Uuringus oli tsütogeneetilise kõrvalekalde tekke mediaanne aeg 2,9 kuud.

Eltrombopaagi II faasi kliinilises uuringus ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemiaga patsientidel annuses 150 mg/ööpäevas (vastavalt etnilistele või vanusega seotud kohandustele) (ELT116826), täheldati 22,6%-l täiskasvanud patsientidest [7/31 (3-l oli muutus 7. kromosoomis)] uue tsütogeneetilise kõrvalekalde esinemist. Kõigil 7-l patsiendil oli algväärtuses normaalne tsütogeneetika. Kuuel patsiendil esines tsütogeneetiline kõrvalekalle eltrombopaagiga ravi 3. kuul ja ühel patsiendil esines tsütogeneetiline kõrvalekalle 6. kuul.

Hematoloogilised kasvaja

Raske aplastilise aneemia ühe uuringuharuga avatud uuringus diagnoositi eltrombopaagiga ravi järgselt kolmel (7%) patsiendil MDS, käimasolevates uuringutes (ELT116826 ja ELT116643) diagnoositi vastavalt MDS või ÄML 1/28 (4%) ja 1/62 (2%) patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest

kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral võib trombotsüütide arv ülemääraselt suureneda, mille tagajärjel tekivad trombootilised/trombemboolsed tüsistused. Üleannustamise korral tuleb kaaluda metallikatioone sisaldava preparaadi, nt kaltsiumi-, alumiiniumi- või magneesiumipreparaadi, suukaudset manustamist, et kelaatida eltrombopaa ja seeläbi piirata imendumist. Hoolikalt tuleb jälgida trombotsüütide arvu. Ravi eltrombopaaigiga tuleb alustada uuesti vastavalt annustamis- ja manustamissoovitustele (vt lõik 4.2).

Kliinilistes uuringutes teatati ühest üleannustamise juhust patsiendil, kes võttis sisse 5000 mg eltrombopaa. Kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid kerge lööve, mööduv bradükardia, ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemine ja väsimus. Manustamisele järgnenud 2. ja 18. päeva vahepeal täheldatud maksimaalsed muutused olid ASAT aktiivsuse 1,6-kordne tõus normivahemiku ülempiirist, ALAT aktiivsuse 3,9-kordne tõus normivahemiku ülempiirist ja üldbilirubiini 2,4-kordne tõus normivahemiku ülempiirist. Trombotsüütide arv 18. päeval pärast manustamist oli 672000/ μ l ja maksimaalne trombotsüütide arv oli 929000/ μ l. Kõik juhud taandusid ilma järelnähtudeta.

Kuna eltrombopaa ei eritu olulisel määral neerude kaudu ja seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole hemodialüüs efektiivne meetod eltrombopaa organismist eemaldamiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, teised süsteemsed hemostaatilised ained, ATC-kood: B02BX05.

Toimemehhanism

Trombopoetiin (TPO) on põhiline tsütokiin, mis osaleb megakariopoeesi ja trombotsüütide produktsiooni regulatsioonis, ning on trombopoetiini retseptori (TPO-R) endogeenne ligand. Eltrombopaa on koostoime inimese TPO-R-i transmembraanse domeeniga ja see käivitab signaalide ülekande kaskaadid sarnaselt, kuid mitte identselt endogeensele trombopoetiinile, kutsudes esile proliferatsiooni ja diferentseerumise luuüdi eellasrakkudest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Immuunse (primaarse) trombotsütopeenia (ITP) uuringud

Kahes III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus RAISE (TRA102537) ja TRA100773B ning kahes avatud uuringus REPEAT (TRA108057) ja EXTEND (TRA105325) hinnati eltrombopaa ohutust ja efektiivsust eelnevalt ravitud ITP-ga täiskasvanud patsientidel. Kokku manustati eltrombopaa 277 ITP patsiendile vähemalt 6 kuu ja 202 patsiendile vähemalt ühe aasta vältel. Ühe ravirühmaga II faasi uuringus TAPER (CETB115J2411) hinnati eltrombopaa ohutust ja efektiivsust ja selle võimet tekitada püsivat ravivastust pärast ravi katkestamist 105 ITP-ga täiskasvanud patsiendil, kellel tekkis ägenemine või kes ei reageerinud ravile esimese rea kortikosteroidiga.

Platseebokontrolliga topeltpimeuuringud

RAISE:

197 ITP patsienti randomiseeriti 2:1 saama eltrombopaa ($n=135$) või platseebot ($n=62$) ning randomiseerimine stratifitseeriti splenektomia staatuse, uuringueelse ITP ravimi kasutamise ja trombotsüütide arvu algtaseme järgi. Eltrombopaa annust kohandati 6-kuulise raviperioodi jooksul trombotsüütide arvu individuaalsete väärtuste alusel. Kõik patsiendid alustasid ravi 50 mg

eltrombopaagiga. 29. päevast kuni ravi lõpuni said 15...28% eltrombopaagiga ravitud patsientidest säilitusannusena ≤ 25 mg ning 29...53% said 75 mg.

Lisaks võisid patsiendid lõpetada samaaegselt kasutatud ITP ravimite võtmise ja saada abiravimeid vastavalt kohalikule tavapraktikale. Enam kui pooled mõlema ravirühma kõikidest patsientidest said ≥ 3 eelnevat ITP ravimit ja 36%-le oli eelnevalt tehtud splenektoomia.

Keskmine uuringueelne trombotsüütide arv oli 16 000/ μ l mõlemas ravirühmas ning eltrombopaagi rühmas püsis see üle 50 000/ μ l kõikidel raviagsetel visiitidel alates 15. päevast; platseeborühmas aga püsis keskmine trombotsüütide arv kogu uuringu kestel < 30 000/ μ l.

Trombotsüütide arvu ravivastuse vahemikus 50 000...400 000/ μ l abiravimi puudumisel saavutas 6-kuulise raviperioodi jooksul oluliselt rohkem patsiente eltrombopaagi rühmas, $p < 0,001$. Viiskümmend neli protsenti eltrombopaagiga ravitud patsientidest ja 13% platseebot saanud patsientidest saavutasid selle ravivastuse pärast 6 ravinäalat. Sarnane trombotsüütide vastus püsis kogu uuringu kestel; 6-kuulise raviperioodi lõpus täheldati ravivastust 52% ja 16% patsientidest.

Tabel 3 Uuringu RAISE teisesed efektiivsuse tulemused

	Eltrombopaag N=135	Platseebo N=62
Põhilised teisesed tulemusnäitajad		
Nädalate arv kokku, mil trombotsüütide arv oli ≥ 50 000...400 000/ μ l, keskmine (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Patsiendid, kellel jäi $\geq 75\%$ mõõdetud tulemustest sihtvahemiku piiridesse (50 000...400 000/ μ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -väärtus ^a	$< 0,001$	
Patsiendid, kellel tekkis verejooks (WHO 1...4. raskusaste) mis tahes ajal 6 kuu jooksul, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -väärtus ^a	0,012	
Patsiendid, kellel tekkis verejooks (WHO 2...4. raskusaste) mis tahes ajal 6 kuu jooksul, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -väärtus ^a	0,002	
Abiravimit vajanud patsiendid, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -väärtus ^a	0,001	
Uuringueelselt ITP ravi saanud patsiendid (n)	63	31
Patsiendid, kes püüdsid vähendada uuringueelse ravi annust või uuringueelse ravi lõpetada, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -väärtus ^a	0,016	

a Logistilise regressiooni mudel, mida kohandati randomiseerimise stratifikatsioonimuutujate järgi

b 21 eltrombopaagiga ravitud patsienti 63-st (33%), kes kasutasid uuringueelselt ITP ravimit, lõpetasid püsivalt kõikide uuringueelselt kasutatud ITP ravimite võtmise.

Uuringueelselt teatas üle 70% kummagi ravirühma ITP patsientidest mis tahes raskusastme verejooksust (WHO 1...4. raskusaste) ja üle 20% kliiniliselt olulisest verejooksust (WHO 2...4. raskusaste). Mis tahes raskusega verejooksuga (1...4. raskusaste) ja kliiniliselt olulise verejooksuga (2...4. raskusaste) eltrombopaagiga ravitud patsientide protsent vähenes ligikaudu 50% algväärtusest 15. päevast kuni ravi lõpuni kogu 6-kuulise raviperioodi jooksul.

TRA100773B:

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ravile reageerinute protsent, mida defineeriti kui ITP patsiente, kellel suurenes trombotsüütide arv ≥ 50 000/ μ l 43. päevaks algväärtusest < 30 000/ μ l; ravile reageerinuteks loeti patsiendid, kes katkestasid uuringu enneaegselt trombotsüütide arvu > 200 000/ μ l tõttu, muudel põhjustel uuringu katkestanud patsiendid loeti ravile mittereageerinuteks hoolimata

trombotsüütide arvust. Kokku 114 eelnevalt ravitud ITP-ga patsienti randomiseeriti 2:1 saama eltrombopaagi (n=76) või platseebo (n=38).

Tabel 4 Efektiivsuse tulemused uuringust TRA100773B

	Eltrombopaag N=74	Platseebo N=38
Põhilised esmased tulemusnäitajad		
Efektiivsuse analüüsiks sobilikud patsiendid, n	73	37
Patsiendid trombotsüütide arvuga ≥50 000/μl pärast kuni 42 päeva kestnud ravi (võrreldes algväärtusega <30 000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -väärtus ^a	< 0,001	
Põhilised teisesed tulemusnäitajad		
Patsiendid, kellel hinnati 43. päeval verejooksu esinemist, n	51	30
Verejooks (WHO 1...4. raskusaste) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -väärtus ^a	0,029	

a Logistilise regressiooni mudel, mida kohandati randomiseerimise stratifikatsioonimuutujate järgi

Uuringutes RAISE ja TRA100773B oli ravivastus eltrombopaagile platseeboga võrreldes sarnane hoolimata ITP ravimite kasutamisest, splenektomia staatusest ja trombotsüütide arvu algväärtusest ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $> 15\ 000/\mu\text{l}$) randomiseerimise ajal.

Uuringutes RAISE ja TRA100773B ei saavutatud trombotsüütide arvu algväärtusega $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ ITP patsientide alarühmas trombotsüütide keskmise arvu sihtväärtust ($> 50\ 000/\mu\text{l}$), kuigi mõlemas uuringus reageeris ravile 43% eltrombopaagi saanud patsientidest pärast 6 ravinädalat. Lisaks saavutas uuringus RAISE 6-kuulise raviperioodi lõpus ravivastuse 42% eltrombopaagi saanud patsientidest, kellel oli trombotsüütide arvu algväärtus $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$. Uuringus RAISE said 42...60% eltrombopaagiga ravitud patsientidest 75 mg 29. päevast kuni ravi lõpuni.

Avatud kontrollrühmata uuringud

REPEAT (TRA108057):

Selles avatud korduvate annuste uuringus (3 tsüklit 6-nädalast ravi, millele järgnes 4-nädalane ravivaba periood) leiti, et eltrombopaag ravi korduvate kuuride episoodilisel kasutamisel ravivastus ei kadunud.

EXTEND (TRA105325):

Selles avatud jätku-uuringus, kus eltrombopaagi manustati 302 ITP patsiendile, said 218 patsienti ravi 1 aasta, 180 patsienti 2 aasta, 107 patsienti 3 aasta, 75 patsienti 4 aasta, 34 patsienti 5 aasta ja 18 patsienti 6 aasta jooksul. Keskmise uuringueelne trombotsüütide arv enne eltrombopaagi manustamist oli $19\ 000/\mu\text{l}$. Keskmise trombotsüütide arv 1, 2, 3, 4, 5, 6 ja 7 aasta möödudes oli vastavalt $85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ ja $76\ 000/\mu\text{l}$.

TAPER (CETB115J2411):

See oli ühe ravirühmaga II faasi uuring ITP-ga patsientidel, keda raviti eltrombopaagiga pärast seda, kui ravi esimese rea kortikosteroididega ei toiminud, sõltumata diagnoosi saamise ajast. Kokku kaasati uuringusse 105 patsienti ja neil alustati ravi 50 mg eltrombopaagiga üks kord ööpäevas (25 mg üks kord ööpäevas Ida-/Kagu-Aasia päritoluga patsientidele). Eltrombopaagi annust kohandati raviperioodi jooksul vastavalt individuaalsele trombotsüütide arvule eesmärgiga saavutada trombotsüütide arvaks $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.

Uuringusse kaasatud ja vähemalt ühe eltrombopaagi annuse saanud 105-st patsiendist lõpetas ravi 69 patsienti (65,7%) ning 36 patsienti (34,3%) katkestas ravi varakult.

Püsiva ravivastuse analüüs

Esmaseks tulemusnäitajaks oli püsiva ravivastusega patsientide hulk kuni 12. kuuni. Patsientidel, kes saavutasid trombotsüütide arvaks $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ ja kelle trombotsüütide arv püsis $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ kahe kuu jooksul (ilma väärtusteta alla $70\ 000/\mu\text{l}$), oli võimalik eltrombopaagi annust vähendada ja ravi lõpetada. Et patsienti saaks pidada püsiva ravivastuse saavutanuks, pidi patsiendi trombotsüütide arv olema jätkuvalt $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, patsiendil ei tohtinud esineda veritsusjuhtumeid ega päästeravi kasutamist, seda nii ravi vähendamise perioodil kui ka pärast ravi katkestamist kuni 12. kuuni.

Ravi vähendamise kestus oli individuaalne ning sõltus algannusest ja patsiendi ravivastusest. Stabiilsete trombotsüütide väärtuste korral oli soovitatav annust vähendada 25 mg haaval iga kahe nädala järel. Pärast seda, kui ööpäevane annus oli olnud kaks nädalat 25 mg, manustati 25 mg annust üle päeva täiendava kahe nädala jooksul ja seejärel ravi lõpetati. Ida-/Kagu-Aasia päritolu patsientidel toimus ravi vähendamine väiksemate, 12,5 mg koguste kaupa igal teisel nädalal. Haiguse retsidiveerumisel (määratletud kui trombotsüütide arv $< 30\ 000/\mu\text{l}$) alustasid patsiendid uut ravikuuri eltrombopaagiga sobivas algannuses.

89 patsienti (84,8%) saavutasid täieliku ravivastuse (trombotsüütide arv $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$) (aste 1 tabelis 5); 65 patsienti (61,9%) säilitasid täieliku ravivastuse vähemalt 2 kuu jooksul, kusjuures trombotsüütide arv ei langenud alla $70\ 000/\mu\text{l}$ (aste 2 tabelis 5). Neljakümne neljal patsiendil (41,9%) suudeti eltrombopaagi annust vähendada kuni ravi lõpetamiseni, samal ajal kui trombotsüütide arv püsis $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ ja veritsusjuhtumeid ega päästeravi kasutamist ei esinenud (aste 3 tabelis 5).

Uuring täitis esmase eesmärgi, näidates, et eltrombopaag suutis 12. kuuks 105-st uuringusse kaasatud patsiendist 32-l (30,5%; $p < 0,0001$; 95% CI: 21,9, 40,2) esile kutsuda püsiva ravivastuse ilma veritsusjuhtumiteta või päästeravi kasutamiseta (aste 4 tabelis 5). 24. kuuks oli 105-st uuringusse kaasatud patsiendist 20-l (19,0%; 95% CI: 12,0, 27,9) püsiv ravivastus ilma veritsusjuhtumiteta või päästeravi kasutamiseta (aste 5 tabelis 5).

Püsiva ravivastuse keskmine kestus pärast ravi katkestamist 12. kuuni oli 33,3 nädalat (miinimum-maksimum: 4-51) ja püsiva ravivastuse keskmine kestus pärast ravi katkestamist kuni 24. kuuni oli 88,6 nädalat (miinimum-maksimum: 57-107).

Pärast eltrombopaagi ravi vähendamist ja lõpetamist kadus ravivastus 12-l patsiendil, neist 8 alustas uuesti ravi eltrombopaagiga ja 7-l patsiendil paranes ravivastus.

Kaheaastase jälgimisperioodi jooksul esines trombemboolilisi juhtumeid 6-l patsiendil 105-st (5,7%), nendest kolmel patsiendil (2,9%) tekkis süvaveenide tromboos, ühel patsiendil (1,0%) pindmiste veenide tromboos ja üks patsient (1,0%) koges siinustromboosi, ühel patsiendil (1,0%) esines ajuveresoonekonna sündmus ja ühel patsiendil (1,0%) kopsuemboolia. Kuuest patsiendist 4-l tekkisid 3. või kõrgema astme trombemboolilised sündmused ning 4-l patsiendil esines tõsine trombemboolia. Surmaga lõppenud juhtumitest ei teatatud.

Kahekümnel patsiendil 105-st (19,0%) esines enne ravi alustamist kerge kuni raske veritsus. Viiel patsiendil 65-st (7,7%), kes vähendasid raviannust, esines vähendamise ajal kerget kuni mõõdukat veritsust. Raviannuse vähendamise ajal ei esinenud ühtegi tõsist verejooksu. Kahel patsiendil 44-st (4,5%), kes vähendasid ja katkestasid eltrombopaagiga ravi, tekkisid pärast ravi katkestamist kuni 12 kuu jooksul kerged kuni mõõdukad verejooksud. Sel perioodil ei esinenud ühtegi tõsist verejooksu. Ükski patsient, kes katkestas eltrombopaagi kasutamise ja keda jälgiti teist aastat, ei kogenud teisel aastal veritsust. Kaheaastase jälgimisperioodi jooksul teatati kahest surmaga lõppenud intrakraniaalsest hemorraagiast. Mõlemad sündmused ilmnesisid ravi ajal, aga mitte raviannuse vähendamise ajal. Sündmuse ei peetud uuringuraviga seotuks.

Üldine ohutusanalüüs on kooskõlas varem avaldatud andmetega ning eltrombopaagi kasutamise riski-kasu hinnang ITP patsientidel ei ole muutunud.

Tabel 5 Uuringus TAPER 12. ja 24. kuul (täisanalüüs) püsiva ravivastusega patsientide osakaal

	Kõik patsiendid N=105		Hüpoteesi test	
	n (%)	95% CI	p- väärtus	Hüpoteesi kummutamine
Aste 1: Patsiendid, kes saavutasid vähemalt ühel korral trombotsüütide väärtuse $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$	89 (84,8)	(76,4...91,0)		
Aste 2: Patsiendid, kes säilitasid stabiilse trombotsüütide väärtuse kahe kuu jooksul pärast $100\ 000/\mu\text{l}$ väärtuse saavutamist ($< 70\ 000/\mu\text{l}$ väärtusi analüüsides ei olnud)	65 (61,9)	(51,9...71,2)		
Aste 3: Patsiendid, kellel eltrombopaagi annuse vähendamise ajal kuni ravi katkestamiseni püsis trombotsüütide väärtus $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, veritsust ei esinenud ja päästeravi ei kasutatud	44 (41,9)	(32,3...51,9)		
Aste 4: Patsiendid, kellel oli püsiv ravivastus kuni 12. kuuni ja kellel trombotsüütide väärtus püsis $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, veritsust ei esinenud ja päästeravi ei kasutatud	32 (30,5)	(21,9...40,2)	$< 0,0001^*$	Jah
Aste 5: Patsiendid, kellel oli püsiv ravivastus 12. kuust 24. kuuni ja kellel trombotsüütide väärtus püsis $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, veritsust ei esinenud ja päästeravi ei kasutatud	20 (19,0)	(12,0...27,9)		

N: patsientide koguarv ravirühmas. See on protsendi (%) arvutamise tehtes nimetaja.

n: Patsientide arv vastavas kategoorias.

Sagedusjaotuse 95% CI arvutati Clopperi-Pearsoni täpse meetodiga. Clopperi-Pearsoni testi kasutati selleks, et kontrollida, kas ravile vastanute osakaal oli $> 15\%$. Esitatakse CI ja p-väärtused

* Näitab (ühepoolset) statistilist olulisust 0,05 tasemel.

Ravivastuse analüüsi tulemused aja järgi alates ITP diagnoosi saamisest

N=105 patsiendil viidi läbi *ad-hoc* analüüs aja järgi alates ITP diagnoosi saamisest, et hinnata ravivastust eltrombopaagile nelja erineva ITP kategooria lõikes aja järgi alates diagnoosist (äsjad diagnoositud ITP < 3 kuud, püsiv ITP 3... < 6 kuud, püsiv ITP 6... ≤ 12 kuud ja krooniline ITP > 12 kuud). 49% patsientidel (n=51) oli ITP diagnoos < 3 kuu, 20% (n=21) oli 3... < 6 kuud, 17% (n=18) 6... ≤ 12 kuud ja 14% (n=15) > 12 kuud.

Vaheandmete kuupäevani (22. oktoober 2021) said patsiendid eltrombopaagi mediaanse ajaga (Q1-Q3) 6,2 kuud (2,3...12,0 kuud). Mediaanne (Q1-Q3) uuringueelne trombotsüütide arv oli $16\ 000/\mu\text{l}$ ($7800\text{...}28\ 000/\mu\text{l}$).

Trombotsüütide arvu vastus, defineeritud kui trombotsüütide arv $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vähemalt ühel korral 9. nädalaks abiravimit vajamata, saavutati 84% (95% CI: 71...93%) äsja diagnoosi saanud ITP patsientidel, 91% (95% CI: 70...99%) ja 94% (95% CI: 73...100%) püsiva diagnoosiga ITP patsientidel (st vastavalt ITP diagnoosiga 3... < 6 kuud ja 6... ≤ 12 kuud) ja 87% (95% CI: 60...98%) kroonilise ITP patsientidel.

Täieliku ravivastuse määr, defineeritud kui trombotsüütide arv $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ vähemalt ühel korral 9. nädalaks abiravimit vajamata, saavutati 75% (95% CI: 60...86%) äsja diagnoosi saanud ITP patsientidel, 76% (95% CI: 53...92%) ja 72% (95% CI: 47...90%) püsiva diagnoosiga ITP patsientidel (st vastavalt ITP diagnoosiga 3... < 6 kuud ja 6... ≤ 12 kuud) ja 87% (95% CI: 60...98%) kroonilise ITP patsientidel.

Püsiva vastuse määr, defineeritud kui trombotsüütide arv $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vähemalt 6 järjestikusel hindamisel 8-st abiravimit vajamata uuringu esimese 6 kuu jooksul, oli 71% (95% CI: 56...83%) äsja diagnoosi saanud ITP patsientidel, 81% (95% CI: 58...95%) ja 72% (95% CI: 47...90,3%) püsiva diagnoosiga ITP patsientidel (st vastavalt ITP diagnoosiga 3... < 6 kuud ja 6... ≤ 12 kuud) ja 80% (95% CI: 52...96%) kroonilise ITP patsientidel.

WHO verejooksu skaala (WHO Bleeding Scale) hinnangul ulatus äsja diagnoosi saanud ja püsiva ITP diagnoosiga patsientide proportsioon 4. nädalal alates 88% kuni 95% võrreldes 37% kuni 57% uuringueelselt. Kroonilise ITP patsientidel oli see 93% võrreldes 73% uuringueelselt.

Eltrombopaagi ohutus oli püsiv kõikide ITP kategooriate lõikes ja kooskõlas selle teadaoleva ohutusprofiiliga.

Eltrombopaagi ja teisi ravivõimalusi (nt splenektomia) võrdlevaid kliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud. Enne ravi alustamist tuleb kaaluda eltrombopaagi pikaajalise ravi ohutust.

Lapsed (vanuses 1 kuni 17 aastat)

Eltrombopaagi ohutust ja efektiivsust lastel hinnati kahes kliinilises uuringus.

TRA115450 (PETIT2):

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli püsiv ravivastus, mida defineeriti kui patsientide osakaal, kellel võrdluses platseeboga tekkis ravivastus eltrombopaagile ning trombotsüütide arv oli $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ vähemalt 6 nädalal 8-st (abiravimit vajamata), mõõdetuna topeltperioodil randomiseerimisperioodi nädalatel 5 kuni 12. Patsiendid olid kroonilise ITP diagnoosiga ja ei reageerinud teistele ravidele või oli tekkinud ägenemine vähemalt ühe eelneva ITP ravi ajal või meditsiinilistel põhjustel ei olnud võimalik jätkata teise ITP raviga ning kelle trombotsüütide arv oli $< 30\,000/\mu\text{l}$. Üheksakümmend kaks patsienti randomiseeriti kolme vanusekohorti (2:1) vastavalt kas eltrombopaagi (n=63) või platseeborühma (n=29). Eltrombopaagi annust kohandati vastavalt individuaalse patsiendi trombotsüütide arvule.

Kokkuvõttes saavutas esmase tulemusnäitaja oluliselt suurem osakaal eltrombopaagiga ravitud patsiente (40%) võrreldes platseeborühmaga (3%) (riskisuhe: 18,0 [95% CI: 2,3...140,9]; $p < 0,001$), see tulemus oli kõigis kolmes vanusekohordis sarnane (tabel 6).

Tabel 6 Trombotsüütide püsiva ravivastuse määr vanusekohortide järgi ITP-ga lastel

	Eltrombopaag n/N (%) [95% CI]	Platseebo n/N (%) [95% CI]
Kohort 1 (12 kuni 17 aastat)	9/23 (39%) [20...61%]	1/10 (10%) [0...45%]
Kohort 2 (6 kuni 11 aastat)	11/26 (42%) [23...63%]	0/13 (0%) [Ei kohaldata]
Kohort 3 (1 kuni 5 aastat)	5/14 (36%) [13...65%]	0/6 (0%) [Ei kohaldata]

Randomiseerimisperioodil vajas abiravimit statistiliselt oluliselt vähem eltrombopaagiga ravitud patsiente võrreldes platseeboga (19% [12/63] vs 24% [7/29], $p = 0,032$).

Enne uuringu algust teatasid mis tahes verejooksudest (WHO 1...4. raskusaste) 71% patsientidest eltrombopaagi rühmas ja 69% platseeborühmas. 12. nädalaks vähenes eltrombopaagi rühmas verejooksudest teatamine poole võrra võrreldes ravieelsega (36%). Platseeborühmas teatasid 12. nädalal verejooksudest 55% patsientidest.

Ainult uuringu avatud faasis lubati patsientidel vähendada või katkestada ITP ravi, mis oli patsiendile määratud enne uuringu algust ning 53% (8/15) patsientidest said vähendada (n=1) või katkestada (n=7) varasema ITP ravi, milleks olid peamiselt glükokortikosteroidid, sealjuures vajamata abiravimit.

TRA108062 (PETIT):

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid trombotsüütide arvu $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ vähemalt ühel korral randomiseerimisperioodi nädalate 1 kuni 6 jooksul. Patsientidel

diagnoositi ITP vähemalt 6 kuud tagasi ja nad ei reageerinud teistele ravidele või oli tekkinud ägenemine vähemalt ühe eelneva ITP ravi ajal ning nende trombotsüütide arv oli $<30\,000/\mu\text{l}$ ($n=67$). Patsiendid randomiseeriti kolme vanusekohorti (2:1) vastavalt kas eltrombopaagi ($n=45$) või platseeborühma ($n=22$). Eltrombopaagi annust kohandati vastavalt individuaalse patsiendi trombotsüütide arvule.

Kokkuvõttes saavutas esmase tulemusnäitaja oluliselt suurem osakaal eltrombopaagiga ravitud patsiente (62%) võrreldes platseeborühmaga (32%) (riskisuhe: 4,3 [95% CI: 1,4...13,3]; $p = 0,011$).

PETIT 2 uuringus esines 20 nädalal 24-st ja PETIT uuringus 15 nädalal 24-st püsiv ravivastus 50%-l esialgse ravivastusega patsientidest.

Kroonilise C-hepatiidiiga seotud trombotsütopeenia uuringud

Eltrombopaagi efektiivsust ja ohutust trombotsütopeeniaga HCV infektsiooniga patsientide ravis hinnati kahes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. ENABLE 1 uuringus kasutati antiviraalseks raviks alfa-2a-peginterferooni koos ribaviriiniga ja ENABLE 2 uuringus kasutati alfa-2b-peginterferooni koos ribaviriiniga. Patsiendid ei saanud otseselt toimivaid antiviraalseid aineid. Mõlemasse uuringusse kaasati patsiendid, kellel trombotsüütide arv oli $<75\,000/\mu\text{l}$ ning nad jaotati gruppidesse vastavalt trombotsüütide arvule ($<50\,000/\mu\text{l}$ ja $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ kuni $<75\,000/\mu\text{l}$), skriinides HCV RNA ($<800\,000\text{ IU/ml}$ ja $\geq 800\,000\text{ IU/ml}$), ja HCV genotüüpe (genotüüp 2/3, ja genotüüp 1/4/6).

Haiguse näitajad algtasemel olid mõlemas uuringus sarnased ning vastasid kompenseeritud tsirroosiga HCV patsientide populatsioonile. Enamusel patsientidest oli HCV genotüüp 1 (64%) ning sidekoestunud fibroos/tsirroos. 31% patsientidest oli saanud eelneval HCV ravi, peamiselt pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga. Algtaseme trombotsüütide arvu mediaan oli $59\,500/\mu\text{l}$ mõlemas ravirühmas: 0,8%, 28% ja 72% uuringusse kaasatud patsientidest oli trombotsüütide arv vastavalt $<20\,000/\mu\text{l}$, $<50\,000/\mu\text{l}$ ja $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.

Uuringud koosnesid kahest faasist – antiviraalse ravi eelne faas ja antiviraalse ravi faas. Antiviraalse ravi eelses faasis said patsiendid avatud disainiga eltrombopaagi, et suurendada trombotsüütide arvu kuni $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ ENABLE 1 uuringus ja $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ ENABLE 2 uuringus. Eesmärgiks seatud trombotsüütide arv ($\geq 90\,000/\mu\text{l}$ ENABLE 1 uuringus või $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ ENABLE 2 uuringus) saavutati mediaanse ajaga 2 nädalat.

Efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks mõlemas uuringus oli püsiv viroloogiline vastus (SVR), mida defineeriti kui protsent patsientidest, kellel HCV-RNA ei olnud määratav 24ndal nädalal pärast planeeritud raviperioodi lõpetamist.

Mõlemas uuringus saavutas SVR-i märkimisväärselt suurem osa patsientidest, keda raviti eltrombopaagiga ($n=201$, 21%) võrreldes platseebot saanutega ($n=65$, 13%) (vt tabel 7). SVR'i saavutanud patsientide osa oli parem kõigis alagruppides randomiseerimise kihtides (algtaseme trombotsüütide arv ($<50\,000$ vs $>50\,000$), viiruse hulk ($<800\,000\text{ IU/ml}$ vs $\geq 800\,000\text{ IU/ml}$) ja genotüüp (2/3 vs 1/4/6)).

Tabel 7 HCV patsientide viroloogiline vastus ENABLE 1 ja ENABLE 2 uuringus

	Koondandmed		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Patsiendid, kes saavutavad eesmärgiks seatud trombotsüütide arvu ja alustavad antiviraalse raviga ^c	1439/1520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopaa g	Platseebo	Eltrombopaa g	Platseebo	Eltrombopaa g	Platseebo
Patsientide koguarv, kes alustavad antiviraalse ravi faasi	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% patsientidest, kes saavutavad viroloogilise vastuse					
Üldine SVR^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV RNA genotüüp</i>						
Genotüüp 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotüüp 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Albumiini tasemed^f</i>						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
<i>MELD skoor^f</i>						
> 10	18	10				
≤ 10	23	17				

^a Eltrombopaa kombinatsioonis alfa-2a-peginterferooniga (180 mikrogrammi üks kord nädalas 48 nädalat genotüüpidele 1/4/6; 24 nädalat genotüüpidele 2/3) koos ribaviriiniga (800 kuni 1200 mg ööpäevas suukaudselt, kaheks annuseks jagatuna)

^b Eltrombopaa kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga (1,5 mikrogrammi/kg üks kord nädalas 48 nädalat genotüüpidele 1/4/6; 24 nädalat genotüübile 2/3) koos ribaviriiniga (800 kuni 1400 mg suukaudselt kaheks annuseks jagatuna)

^c Eesmärgiks seatud trombotsüütide arv oli ≥ 90 000/μl ENABLE 1 uuringus ja ≥ 100 000/μl ENABLE 2 uuringus. ENABLE 1 uuringus randomiseeriti 682 patsienti antiviraalse ravi faasi, kuid 2 patsienti keeldusid osalemisest enne antiviraalse ravi alustamist.

^d p-väärtus <0,05 eltrombopaa versus platseebo

^e 64% patsientidest, kes osalesid ENABLE 1 ja ENABLE 2 uuringus, oli genotüüp 1

^f Post-hoc analüüs

Uuringute teised sekundaarsed tulemused sisaldasid järgmist: võrreldes platseeboga katkestas märkimisväärselt vähem eltrombopaaiga ravitud patsiente antiviraalse ravi (45% vs 60%, $p = <0,0001$). Võrreldes platseeboga ei vajanud suurem proportsioon eltrombopaaiga ravitud patsiente mingisugust antiviraalse ravimi annuse vähendamist (45% vs 27%). Eltrombopaa ravi pikendas ja vähendas peginterferooni annuse vähendamisi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetika

Uuringutes TRA100773A ja TRA100773B osalenud 88 ITP-ga patsiendilt saadud andmeid eltrombopaa plasmakontsentratsiooni-aja kõvera kohta kombineeriti populatsiooni farmakokineetilises analüüsis osalenud 111 tervelt täiskasvanud patsiendilt saadud andmetega. Eltrombopaa plasma AUC_(0-τ) ja C_{max} väärtused ITP patsientidel on toodud tabelis 8.

Tabel 8 Eltrombopaagi tasakaaluseisundi farmakokineetiliste näitajate geomeetrilised keskmised (95% usaldusvahemikud) ITP-ga täiskasvanutel

Eltrombopaagi annus, üks kord ööpäevas	N	AUC _(0-τ) ^a , µg.h/ml	C _{max} ^a , µg/ml
30 mg	28	47 (39...58)	3,78 (3,18...4,49)
50 mg	34	108 (88...134)	8,01 (6,73...9,53)
75 mg	26	168 (143...198)	12,7 (11,0...14,5)

a AUC_(0-τ) ja C_{max} väärtused populatsiooni farmakokineetika *post-hoc* andmete põhjal.

Eltrombopaagi plasma kontsentratsiooni-aja andmed, mis koguti III faasi uuringutesse TPL103922/ENABLE 1 ja TPL108390/ENABLE 2 kaasatud 590 HCV-ga patsiendilt, kombineeriti andmetega, mis saadi HCV-ga patsientidelt II faasi uuringust TPL102357 ja tervetelt täiskasvanud isikutelt populatsiooni farmakokineetika analüüsist. Plasma eltrombopaagi C_{max} ja AUC_(0-τ) väärtused III faasi uuringutesse kaasatud HCV patsientidel on toodud iga uuritud annuse kohta tabelis 9.

Tabel 9 Eltrombopaagi tasakaaluseisundi farmakokineetiliste näitajate geomeetrilised keskmised (95% usaldusvahemikud) kroonilise HCV-ga patsientidel

Eltrombopaagi annus (1 kord ööpäevas)	N	AUC _(0-τ) (µg.h/ml)	C _{max} (µg/ml)
25 mg	330	118 (109...128)	6,40 (5,97...6,86)
50 mg	119	166 (143...192)	9,08 (7,96...10,35)
75 mg	45	301 (250...363)	16,71 (14,26...19,58)
100 mg	96	354 (304...411)	19,19 (16,81...21,91)

Andmed on esitatud geomeetrilise keskmisena (95% CI).

AUC (0-τ) ja C_{max} väärtused põhinevad populatsiooni farmakokineetika *post-hoc* andmetel iga patsiendi kõrgeimal annusel.

Imendumine ja biosaadavus

Pärast suukaudset manustamist saabub eltrombopaagi maksimaalne plasmakontsentratsioon 2...6 tunni möödudes. Eltrombopaagi manustamisel koos antatsiidide või teiste polüvalentseid katioone sisaldavate toodetega (nagu piimatooted ja mineraalainete preparaadid) väheneb oluliselt eltrombopaagi ekspositsioon (vt lõik 4.2). Suhtelise biosaadavuse uuringus täiskasvanutel oli suukaudse suspensiooni plasma AUC_(0-∞) 22% suurem võrreldes õhukese polümeerikattega tableti vormiga. Eltrombopaagi absoluutne suukaudne biosaadavus inimestel ei ole kindlaks tehtud. Uriiniga eritumise ja metaboliitide väljaheitega eritumise põhjal on ravimiga seotud materjali imendumine pärast eltrombopaagi lahuse ühekordse 75 mg annuse suukaudset manustamist hinnanguliselt vähemalt 52%.

Jaotumine

Eltrombopaag seondub suurel määral inimese plasmavalkudega (>99,9%), peamiselt albumiiniga. Eltrombopaag on BCRP substraat, kuid ei ole P-glükoproteiini või OATP1B1 substraat.

Biotransformatsioon

Eltrombopaag metaboliseerub peamiselt lõhustumise, oksüdatsiooni ja konjugatsiooni teel glükuroonhappe, glutatiooni või tsüsteiiniga. Radioaktiivselt märgistatud eltrombopaagi uuringus inimestel moodustas ravim ligikaudu 64% plasma radioaktiivse süsiniku AUC_{0-∞}-st. *In vitro* uuringud

näitavad, et CYP1A2 ja CYP2C8 vastutavad eltrombopaagi oksüdatiivse metabolismi eest. Uridiindifosfoglükuronüültransferaas UGT1A1 ja UGT1A3 vastutavad glükuronisatsiooni eest ning seedetrakti alumise osa bakterid võivad olla vastutavad lõhustumise eest.

Eritumine

Imendunud eltrombopaag metaboliseerub ulatuslikult. Eltrombopaagi peamine eritumistee on roojaga (59%) ning 31% annusest leidub uriini metaboliitidena. Muutumatul kujul eltrombopaagi uriinis ei leidu. Roojaga erituv muutumatul kujul eltrombopaag moodustab ligikaudu 20% annusest. Eltrombopaagi eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 21...32 tundi.

Farmakokineetilised koostoimed

Inimestel läbi viidud radioaktiivselt märgistatud eltrombopaagi uuringu põhjal on glükuronisatsioonil vähemtähtis roll eltrombopaagi metabolismis. Inimese maksa mikrosoomide uuringute põhjal on UGT1A1 ja UGT1A3 eltrombopaagi glükuronisatsiooni eest vastutavad ensüümid. *In vitro* oli eltrombopaag mitme UGT ensüümi inhibiitor. Glükuronisatsiooniga seotud kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata, sest üksikute UGT ensüümide osalus eltrombopaagi glükuronisatsioonis on piiratud.

Ligikaudu 21% eltrombopaagi annusest võib läbida oksüdatiivse metabolismi. Inimese maksa mikrosoomide uuringud tegid kindlaks CYP1A2 ja CYP2C8 eltrombopaagi oksüdatsiooni eest vastutavate ensüümidenä. *In vitro* ja *in vivo* andmete põhjal ei inhibeeri ega indutseeri eltrombopaag CYP ensüüme (vt lõik 4.5).

In vitro uuringud näitavad, et eltrombopaag on OATP1B1 transportsüsteemi inhibiitor ja BCRP transportsüsteemi inhibiitor ning eltrombopaagi toime suurenes kliinilises koostoimeuuringus OATP1B1 ja BCRP substraadi rosuvastatiini ekspositsioon (vt lõik 4.5). Eltrombopaagi kliinilistes uuringutes soovitati statiinide annuse 50% vähendamist.

Eltrombopaag kelaadib polüvalentseid katioone, nagu raud, kaltsium, magneesium, alumiinium, seleen ja tsink (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

In vitro uuringud on näidanud, et eltrombopaag ei ole orgaanilise anioone transportiva polüpeptiidi OATP1B1, substraat, kuid on selle transporter inhibiitor (IC_{50} väärtus 2,7 mikroM [1,2 mikroM/ml]). *In vitro* uuringud on näidanud ka seda, et eltrombopaag on rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat ja inhibiitor (IC_{50} väärtus 2,7 mikroM [1,2 mikroM/ml]).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Eltrombopaagi farmakokineetikat on uuritud pärast ravimi manustamist neerukahjustusega täiskasvanud patsientidele. Pärast ühekordse 50 mg annuse manustamist oli kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel eltrombopaagi $AUC_{0-\infty}$ 32...36% madalam ja raske neerukahjustusega patsientidel 60% madalam kui tervetel vabatahtlikel. Neerukahjustusega patsientide ja tervete vabatahtlike vahel esines ekspositsiooni oluline varieeruvus ja märkimisväärne osaline kattumine. Selle ulatuslikult valkudega seonduva ravimi puhul ei mõõdetud seondumata eltrombopaagi (aktiivset) kontsentratsiooni. Neerufunktsiooni häirega patsiendid peavad eltrombopaagi kasutama ettevaatusega ja neid tuleb hoolikalt jälgida, näiteks mõõtes seerumi kreatiniinisaldust ja/või tehes uriinianalüüse (vt lõik 4.2). Nii mõõduka kui raske neeru- ja maksafunktsioonihäirega patsientidel ei ole eltrombopaagi efektiivsust ja ohutust veel välja selgitatud.

Maksakahjustus

Eltrombopaagi farmakokineetikat on uuritud pärast ravimi manustamist maksakahjustusega täiskasvanud patsientidele. Pärast ühekordse 50 mg annuse manustamist oli kerge maksakahjustusega

patsientidel eltrombopaagi $AUC_{0-\infty}$ 41% kõrgem ning mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel 80...93% kõrgem kui tervetel vabatahtlikel. Maksakahjustusega patsientide ja tervete vabatahtlike vahel esines ekspositsiooni oluline varieeruvus ja märkimisväärne osaline kattumine. Selle ulatuslikult valkudega seonduva ravimi puhul ei mõõdetud seondumata eltrombopaagi (aktiivset) kontsentratsiooni.

Maksakahjustuse mõju hindamiseks eltrombopaagi farmakokineetikale pärast ravimi korduvat manustamist kasutati populatsioonifarmakokineetilist analüüsi 28-l tervel täiskasvanul ja 714-l maksafunktsioonihäirega patsiendil (673 HVC-ga patsienti ja 41 muu etioloogiaga kroonilise maksahaigusega patsienti). 714-st patsiendist oli 642 kerge maksakahjustusega, 67 mõõduka maksakahjustusega ja 2 raske maksakahjustusega. Tervete vabatahtlikega võrreldes olid kerge maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 87...110% kõrgemad ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 111% (95% CI: 45...283%) kõrgemad eltrombopaagi $AUC(0-\tau)$ väärtused plasmas ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel oli ligikaudu 183% (95% CI: 90...459%) kõrgemad eltrombopaagi $AUC(0-\tau)$ väärtused plasmas.

Seetõttu ei soovitata eltrombopaagi kasutada maksakahjustusega (Child-Pugh skoor ≥ 5) ITP patsientidel välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab portaalveeni tromboosi kindlakstehtud riski (vt lõigud 4.2 ja 4.4). HCV patsientidel tuleb eltrombopaagiga ravi alustada annusega 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2).

Rass

Ida-Aasia elanikkonda kuuluvuse mõju eltrombopaagi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetilises analüüsis 111 tervel täiskasvanul (31 Ida-Aasiast) ja 88 ITP patsiendil (18 Ida-Aasiast). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal olid Ida-Aasia päritoluga ITP patsientidel $AUC(0-\tau)$ väärtused ligikaudu 49% kõrgemad kui mitte-Ida-Aasia päritoluga patsientidel, kes kuulusid peamiselt valgesse rassi (vt lõik 4.2).

Ida-Aasia/Kagu-Aasia elanikkonda kuuluvuse mõju eltrombopaagi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetilises analüüsis 635 HCV-ga patsiendil (145 Ida-Aasiast ja 69 Kagu-Aasiast). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal olid Ida-/Kagu-Aasia päritoluga patsientidel eltrombopaagi $AUC(0-\tau)$ väärtused ligikaudu 55% kõrgemad kui mitte-mongoliidse rassi esindajatel, kes kuulusid peamiselt valgesse rassi (vt lõik 4.2).

Sugu

Soolise kuuluvuse mõju eltrombopaagi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetilises analüüsis 111 tervel täiskasvanul (14 naist) ja 88 ITP patsiendil (57 naist). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal olid naissoost ITP patsientidel $AUC(0-\tau)$ väärtused ligikaudu 23% kõrgemad kui meespatsientidel, ilma kehakaalu erinevuste järgi kohandamiseta.

Soolise kuuluvuse mõju eltrombopaagi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetilises analüüsis 635 HVC-ga patsiendil (260 naist). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal oli naissoost HCV patsientidel $AUC(0-\tau)$ väärtused ligikaudu 41% kõrgemad kui meespatsientidel.

Vanus

Vanuse mõju eltrombopaagi farmakokineetikale hinnati farmakokineetika populatsioonianalüüsi alusel - 28 tervet isikut, 673 HCV-ga patsienti ja 41 muu etioloogiaga kroonilise maksahaigusega patsienti, kes olid vanusevahemikus 19...74-aastat. Üle 75-aastaste patsientide kohta eltrombopaagi kasutamise farmakokineetilised andmed puuduvad. Eeldatavale mudelile tuginedes on eakatel (≥ 65 -aastased) patsientidel ligikaudu 41% kõrgem eltrombopaagi kontsentratsioon plasmas $AUC(0-\tau)$ kui noorematel patsientidel (vt lõik 4.2).

Lapsed (vanuses 1 kuni 17 aastat)

Eltrombopaagi farmakokineetikat hinnati 168 ITP-ga lapsel, kellele manustati ravimit üks kord ööpäevas kahes uuringus, TRA108062/PETIT ja TRA115450/PETIT-2. Eltrombopaagi näiv plasmakliirens suukaudsel manustamisel (CL/F) suurenes kehamassi suurenedes. Rassi ja soo mõju eltrombopaagi näivale plasmakliirensile CL/F oli lastel ja täiskasvanutel vastavuses. Ida-Aasia/Kagu-Aasia päritoluga ITP-ga lastel oli ligikaudu 43% suurem eltrombopaagi plasma AUC_(0-τ) väärtused võrreldes mitte-mongoliidsete patsientidega. Naissoost ITP-ga lastel oli ligikaudu 25% suurem eltrombopaagi plasma AUC_(0-τ) võrreldes meessoost patsientidega.

Eltrombopaagi farmakokineetilised omadused ITP-ga lastel on tabelis 10.

Tabel 10 Tasakaalukontsentratsiooni faasi eltrombopaagi farmakokineetilised omaduste geomeetrilised keskmised (95% CI) ITP-ga lastel (manustamine 50 mg üks kord ööpäevas)

Vanus	C _{max} (µg/ml)	AUC _(0-τ) (µg.h/ml)
12 kuni 17 aastat (n = 62)	6,80 (6,17...7,50)	103 (91,1...116)
6 kuni 11 aastat (n = 68)	10,3 (9,42...11,2)	153 (137...170)
1 kuni 5 aastat (n = 38)	11,6 (10,4...12,9)	162 (139...187)

Andmed on esitatud geomeetrilise keskmisena (95% CI). AUC_(0-τ) ja C_{max} põhinevad populatsiooni farmakokineetilisele *post-hoc* hinnangule

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ohutusfarmakoloogia ja korduvtoksilisus

Ainulaadse spetsiifilisuse tõttu TPO retseptori suhtes ei stimuleeri eltrombopaag trombotsüütide tootmist hiirtel, rottidel või koertel. Seetõttu ei näita nendelt loomadelt saadud andmed täielikult võimalikke eltrombopaagi farmakoloogiaga seotud kõrvaltoimeid inimestel, kaasa arvatud reproduktsiooni- ja kartsinogeensuse uuringud.

Närilistel leiti raviga seotud katarakte, mis olid annusest ja ajast sõltuvad. Katarakte täheldati hiirtel pärast 6-nädalast ja rottidel pärast 28-nädalast ravi ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid ≥ 6 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal täiskasvanud ITP patsientidel annusel 75 mg/ööpäevas ja 3 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal täiskasvanud HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas. Kui ekspositsiooni väärtused olid hiirtel ja rottidel ≥ 4 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal, ITP patsientidel annusel 75 mg/ööpäevas ja 2 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas, täheldati katarakte vastavalt pärast 13-nädalast ja 39-nädalast ravi. Mittetalutavate annuste juures, mida manustati pesast võõrutamata noortele rottidele päevadel 4...32 (manustamisperioodi lõpul ligikaudu vastav 2-aastasele lapsele), täheldati silma hägustumist (histoloogiat ei tehtud), kui kliiniline ekspositsioon oli 9 korda suurem ITP-ga lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist manustades 75 mg/ööpäevas, AUC põhjal. Noortel rottidel ei täheldatud talutavate annuste manustamisel katarakte, kui kliiniline ekspositsioon oli 5 korda suurem ITP-ga lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist, AUC põhjal. Katarakte ei ole täheldatud täiskasvanud koertel pärast 52-nädalast ravi (2 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP-ga lastel ja täiskasvanud patsientidel annusel 75 mg/päevas ja võrdselt inimestel saavutatava kliinilise ekspositsiooniga AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.).

Neerutorukeste kahjustust täheldati kuni 14 päeva kestnud uuringutes hiirtel ja rottidel ekspositsiooni väärtuste juures, mida üldiselt seostati haigestumuse ja suremusega. Neerutorukeste kahjustust

täheldati ka 2-aastases kartsinogeensuse uuringus hiirtel, kellele manustati annuseid 25, 75 ja 150 mg/kg/ööpäevas. Toime oli vähem tõsine väiksemate annuste puhul ning seda iseloomustasid erinevad regeneratiivsed muutused. Väikseima annuse manustamise järgselt oli ekspositsioon 1,2 või 0,8 korda suurem täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP patsientidel annusel 75 mg/ööpäevas ja 0,6 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas. Toimet neerudele ei täheldatud rottidel pärast 28 nädalat ja koertel pärast 52 nädalat ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vastavalt 4 ja 2 korda suuremad ITP-ga täiskasvanud inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ning 3 ja 2 korda suuremad ITP-ga lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist annusel 75 mg/ööpäevas ja 2 korda suuremad ning võrdsed inimestel saavutatava kliinilise ekspositsiooniga AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.

Hepatotsüütide degeneratsiooni ja/või nekroosi, millega sageli kaasnes maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, tähelati hiirtel, rottidel ja koertel annuste kasutamisel, mida seostati haigestumuse ja suremusega või mis olid halvasti talutavad. Toimet maksale ei täheldatud ravimi pikaajalisel manustamisel rottidele (28 nädalat) või koertele (52 nädalat) ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vastavalt kuni 4 ja 2 korda suuremad ITP-ga täiskasvanud inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ning 3 ja 2 korda suuremad ITP-ga lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist annusel 75 mg/ööpäevas ja 2 korda suuremad või võrdsed inimestel saavutatava kliinilise ekspositsiooniga AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.

Halvasti taluvate annuste kasutamisel rottidel ja koertel (>10 või 7 korra suuremad maksimaalsest ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg ööpäevas ja >4 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas) täheldati lühiajalistes uuringutes retikulotsüütide arvu vähenemist ja regeneratiivset luuüdi erütroidset hüperplaasiat (ainult rottidel). Märkimisväärseid toimeid erütrotsüütide massile või retikulotsüütide arvule ei täheldatud pärast ravimi manustamist kuni 28 nädala jooksul rottidele, 52 nädala jooksul koertele ning 2 aasta jooksul hiirtele ja rottidele maksimaalselt talutavate annuste kasutamisel, mis olid 2...4 korda suuremad ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg ööpäevas ja ≤2 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.

Endosteaalset hüperostoosi täheldati 28-nädalases toksilisuse uuringus rottidel, kellel kasutati mittetalutavat annust 60 mg/kg ööpäevas (6 korda või 4 korda suurem ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja 3 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg ööpäevas). Luumuutusi ei täheldatud hiirtel ega rottidel pärast ravimi kasutamist kogu eluea (2 aasta) vältel ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid 4 korda või 2 korda suuremad ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg ööpäevas ja 2 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Eltrombopaag ei olnud kartsinogeenne hiirtel annustes kuni 75 mg/kg ööpäevas ja rottidel annustes kuni 40 mg/kg ööpäevas (ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid kuni 4 korda või 2 korda suuremad ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg ööpäevas ja 2 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg ööpäevas). Eltrombopaag ei olnud mutageenne ega klastogeenne bakteriaalse mutatsiooni testis ega kahes *in vivo* testis rottidel (mikrotuumade ja plaanivälise DNA sünteesi testid, 10 korda või 8 korda suuremate väärtuste puhul ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist C_{max} põhjal annusel 75 mg ööpäevas ja 7 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist C_{max} põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg ööpäevas.). *In vitro* hiirte lümfoomi testis oli eltrombopaag vähesel määral positiivne (mutatsioonide sageduse <3-kordne suurenemine). Need *in vitro* ja *in vivo* leiud näitavad, et eltrombopaag ei ole inimestel genotoksiline.

Reproduktiivtoksilisus

Eltrombopaag ei mõjutanud emasloomade fertiilsust, varajast embrüonaalset arengut ega embrüo/loote arengut rottidel annustes kuni 20 mg/kg ööpäevas (2 korda suuremad väärtused ITP-ga täiskasvanud inimestel või noorukitel (12...17 aastat) saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja võrdselt inimestel saavutatava kliinilise ekspositsiooniga AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg ööpäevas). Toime embrüo/loote arengule puudus ka küülikutel annustes kuni 150 mg/kg ööpäevas, mis oli suurim uuritud annus (0,3 kuni 0,5 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP patsientidel annusel 75 mg ööpäevas ja HCV patsientidel annusel 100 mg ööpäevas). Kuid emasloomale toksilise annuse 60 mg/kg ööpäevas (6 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP patsientidel annusel 75 mg ööpäevas ja 3 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas) manustamisel rottidele seostati eltrombopaag ravi embrüo letaalsuse (suurenenud implantatsioonieelne ja -järgne kaotus), loote kehakaalu ja tiine emaka kaalu vähenemisega emasloomade viljakuse uuringus ning kaelaroiete madala esinemissageduse ja loote kehakaalu langusega embrüo/loote arengu uuringus. Eltrombopaagi tohib raseduse ajal kasutada ainult siis kui oodatav kasu emale kaalub üles potentsiaalsed kaasuvad riskid lootele (vt lõik 4.6). Eltrombopaag ei mõjutanud isasloomade viljakust rottidel annustes kuni 40 mg/kg ööpäevas, mis oli suurim uuritud annus (3 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP patsientidel annusel 75 mg ööpäevas ja 2 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas). Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel ei leitud soovimatuid toimeid tiinusele, poegimisele või imetamisele F_0 emastel rottidel emasloomale mittetoksiliste annuste kasutamisel (10 ja 20 mg/kg/ööpäevas) ning toimet järglaset (F_1) kasvule, arengule, neurokäitumuslikule või reproduktiivsele funktsioonile. Eltrombopaagi leiti kõikide F_1 rotipoegade plasmas kogu 22-tunnise proovivõtmise perioodi jooksul pärast ravimpreparaadi manustamist F_0 emasloomadele, mis näitab, et tõenäoline oli rotipoegade kokkupuude eltrombopaagiga rinnapiima kaudu.

Fototoksilisus

In vitro uuringud eltrombopaagiga näitavad võimalikku fototoksilisuse riski; siiski puudusid närilistel naha fototoksilisuse (10 või 7 korda suuremate väärtuste puhul ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja 5 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas) või silmade fototoksilisuse ilmingud (≥ 4 korda suuremate väärtuste puhul inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP-ga täiskasvanud patsientidel või lastel annusel 75 mg/ööpäevas ja 3 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas). Lisaks ei ilmnenud 36 osalejaga läbi viidud kliinilise farmakoloogia uuringus valgustundlikkuse suurenemist pärast 75 mg eltrombopaagi manustamist. Seda mõõdeti hilise fototoksilisuse indeksi abil. Sellele vaatamata ei saa enne spetsiifilise prekliinilise uuringu teostamist välistada võimalikku fotoallergia riski.

Uuringud noorloomadel

Mittetaluvates annustes enne ravist võõrutamist täheldati rottidel silma hägustumist. Taluvates annustes ei täheldatud silma hägustumist (vt eespool alalõiku „Ohutusfarmakoloogia ja korduvtoksilisus“). Kokkuvõtteks, võttes arvesse AUC-l põhinevaid ekspositsioonipiire, ei saa lastel eltrombopaagiga seotud katarakte välistada. Ükski leid noortelt rottidelt ei viita eltrombopaagiga ravi suuremale toksilisusele, kui võrrelda ITP-ga lapsi ja täiskasvanuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Eltrombopag Accord 12,5 mg/25 mg/50 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mannitool
Povidoon
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumtärklisglükolaat
Magneesiumstearaat
Isomaltitool (E953)
Kaltsiumsilikaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172) [v.a 75 mg tabletid]

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Alumiiniumblistrid (OPA/Alu/PVC/Alu) karbis, mis sisaldab 14, 28 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti, ja mitmikpakendid välispakendis, mis sisaldavad 84 (kolm 28 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti.

Perforeeritud alumiiniumblistrid (OPA/Alu/PVC-Alu) karbis, mis sisaldab 14 x 1 või 28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti, mitmikpakendid välispakendis, mis sisaldavad 84 x 1 (kolm 28 x 1 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti.

25 mg, 50 mg ja 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Alumiiniumblistrid (OPA/Alu/PVC/Alu) karbis, mis sisaldab 14, 28 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti, ja mitmikpakendid välispakendis, mis sisaldavad 84 (kolm 28 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti.

Perforeeritud alumiiniumblistrid (OPA/Alu/PVC-Alu) karbis, mis sisaldab 14 x 1, 28 x 1 või 84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti, ja mitmikpakendid välispakendis, mis sisaldavad 84 x 1 (kolm 28 x 1 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/24/1903/001 14 tabletti
EU/1/24/1903/002 28 tabletti
EU/1/24/1903/003 14 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/24/1903/004 28 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/24/1903/023 84 tabletti
EU/1/24/1903/024 84 (3 x 28) tabletti (mitmikpakend)
EU/1/24/1903/025 84 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/24/1903/026 84 x 1 (3 x 28 x 1) tabletti (üksikannus) (mitmikpakend)

25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/24/1903/005 14 tabletti
EU/1/24/1903/006 28 tabletti
EU/1/24/1903/007 84 (3 x 28) tabletti (mitmikpakend)
EU/1/24/1903/008 14 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/24/1903/009 28 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/24/1903/010 84 x 1 (3 x 28 x 1) tabletti (üksikannus) (mitmikpakend)
EU/1/24/1903/027 84 tabletti
EU/1/24/1903/028 84 x 1 tabletti (üksikannus)

50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/24/1903/011 14 tabletti
EU/1/24/1903/012 28 tabletti
EU/1/24/1903/013 84 (3 x 28) tabletti (mitmikpakend)
EU/1/24/1903/014 14 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/24/1903/015 28 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/24/1903/016 84 x 1 (3 x 28 x 1) tabletti (üksikannus) (mitmikpakend)
EU/1/24/1903/029 84 tabletti
EU/1/24/1903/030 84 x 1 tabletti (üksikannus)

75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/24/1903/017 14 tabletti

EU/1/24/1903/018 28 tabletti

EU/1/24/1903/019 84 (3 x 28) tabletti (mitmikpakend)

EU/1/24/1903/020 14 x 1 tabletti (üksikannus)

EU/1/24/1903/021 28 x 1 tabletti (üksikannus)

EU/1/24/1903/022 84 x 1 (3 x 28 x 1) tabletti (üksikannus) (mitmikpakend)

EU/1/24/1903/031 84 tabletti

EU/1/24/1903/032 84 x 1 tabletti (üksikannus)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28 märts 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50
95-200, Pabianice, Poola

Synthon Hispania S.L.
Castello, 1
Poligono Las Salinas
08830 Sant Boi de Llobregat, Hispaania

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, Holland

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Kreeka

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**12,5 MG TABLETTIDE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Eltrombopag Accord 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagaagolamiini koguses, mis vastab 12,5 mg eltrombopagaagile.

3. ABIAINED

Sisaldab isomaltitooli (E 953). Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 tabletti

28 tabletti

14 x 1 tabletti

28 x 1 tabletti

84 tabletti

84 x 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1903/001
EU/1/24/1903/002
EU/1/24/1903/003
EU/1/24/1903/004
EU/1/24/1903/023
EU/1/24/1903/025

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Eltrombopag Accord 12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MITMIKPAKENDI VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**12,5 MG TABLETTIDE VÄLISKARP (84 TABLETIGA MITMIKPAKEND – SINISE RAAMIGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Eltrombopag Accord 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 12,5 mg eltrombopaagile.

3. ABIAINED

Sisaldab isomaltitooli (E 953). Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend 84 (kolm 28 tabletiga pakendit) tabletiga

Mitmikpakend 84 x 1 (kolm 28 x 1 tabletiga pakendit) tabletiga

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1903/024
EU/1/24/1903/026

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Eltrombopag Accord 12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

12,5 MG TABLETTIDE VAHEKARP (MITMIKPAKEND ILMA SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eltrombopag Accord 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagaagolamiini koguses, mis vastab 12,5 mg eltrombopagile.

3. ABIAINED

Sisaldab isomaltitooli (E 953). Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 tabletti. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

28 x 1 tabletti. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1903/024
EU/1/24/1903/026

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Eltrombopag Accord 12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER/PERFOREERITUD BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eltrombopag Accord 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
eltrombopagum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

25 MG TABLETTIDE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eltrombopag Accord 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagolamiini koguses, mis vastab 25 mg eltrombopagile.

3. ABIAINED

Sisaldab isomaltitooli (E 953). Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 tabletti

28 tabletti

84 tabletti

14 x 1 tabletti

28 x 1 tabletti

84 x 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1903/005
EU/1/24/1903/006
EU/1/24/1903/008
EU/1/24/1903/009
EU/1/24/1903/027
EU/1/24/1903/028

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Eltrombopag Accord 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MULTIPAKENDI VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
25 MG TABLETTIDE KARP (84 TABLETI MITMIKPAKEND – KOOS SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eltrombopag Accord 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagaagolamiini koguses, mis vastab 25 mg eltrombopagile.

3. ABIAINED

Sisaldab isomaltitooli (E 953). Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend 84 (kolm 28 tabletiga pakendit) tabletiga

Mitmikpakend 84 x 1 (kolm 28 x 1 tabletiga pakendit) tabletiga

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1903/007
EU/1/24/1903/010

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Eltrombopag Accord 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**25 MG TABLETTIDE VAHEPAKEND (MITMIKPAKEND ILMA SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Eltrombopag Accord 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagolamiini koguses, mis vastab 25 mg eltrombopagile.

3. ABIAINED

Sisaldab isomaltitooli (E 953). Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 tabletti. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

28 x 1 tabletti. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1903/007
EU/1/24/1903/010

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Eltrombopag Accord 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER/PERFOREERITUD BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eltrombopag Accord 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
eltrombopagum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

50 MG TABLETTIDE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eltrombopag Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagolamiini koguses, mis vastab 50 mg eltrombopagile.

3. ABIAINED

Sisaldab isomaltitooli (E 953). Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 tabletti

28 tabletti

84 tabletti

14 x 1 tabletti

28 x 1 tabletti

84 x 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1903/011
EU/1/24/1903/012
EU/1/24/1903/014
EU/1/24/1903/015
EU/1/24/1903/029
EU/1/24/1903/030

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Eltrombopag Accord 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MITMIKPAKENDI VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
50 MG TABLETTIDE KARP (84 TABLETI MITMIKPAKEND – KOOS SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eltrombopag Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagaagolamiini koguses, mis vastab 50 mg eltrombopagile.

3. ABIAINED

Sisaldab isomaltitooli (E 953). Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend 84 (kolm 28 tabletiga pakendit) tabletiga

Mitmikpakend 84 x 1 (kolm 28 x 1 tabletiga pakendit) tabletiga

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1903/013
EU/1/24/1903/016

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Eltrombopag Accord 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**50 MG TABLETTIDE VAHEPAKEND (MITMIKPAKEND ILMA SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Eltrombopag Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 50 mg eltrombopaagile.

3. ABIAINED

Sisaldab isomaltitooli (E 953). Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 tabletti. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

28 x 1 tabletti. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1903/013
EU/1/24/1903/016

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Eltrombopag Accord 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER/PERFOREERITUD BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eltrombopag Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
eltrombopagum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

75 MG TABLETTIDE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eltrombopag Accord 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagaagolamiini koguses, mis vastab 75 mg eltrombopagile.

3. ABIAINED

Sisaldab isomaltitooli (E 953). Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 tabletti

28 tabletti

84 tabletti

14 x 1 tabletti

28 x 1 tabletti

84 x 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1903/017
EU/1/24/1903/018
EU/1/24/1903/020
EU/1/24/1903/021
EU/1/24/1903/031
EU/1/24/1903/032

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Eltrombopag Accord 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MITMIKPAKENDI VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
75 MG TABLETTIDE KARP (84 TABLETI MITMIKPAKEND – KOOS SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eltrombopag Accord 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagaagolamiini koguses, mis vastab 75 mg eltrombopagile.

3. ABIAINED

Sisaldab isomaltitooli (E 953). Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend 84 (kolm 28 tabletiga pakendit) tabletiga

Mitmikpakend 84 x 1 (kolm 28 x 1 tabletiga pakendit) tabletiga

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1903/019
EU/1/24/1903/022

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Eltrombopag Accord 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**75 MG TABLETTIDE VAHEPAKEND (MITMIKPAKEND ILMA SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Eltrombopag Accord 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagolamiini koguses, mis vastab 75 mg eltrombopagile.

3. ABIAINED

Sisaldab isomaltitooli (E 953). Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 tabletti. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

28 x 1 tabletti. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1903/019
EU/1/24/1903/022

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Eltrombopag Accord 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER/PERFOREERITUD BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eltrombopag Accord 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
eltrombopagum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Eltrombopag Accord 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Eltrombopag Accord 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Eltrombopag Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Eltrombopag Accord 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

eltrombopaag (*eltrombopagum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Eltrombopag Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Eltrombopag Accord'i võtmist
3. Kuidas Eltrombopag Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Eltrombopag Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Eltrombopag Accord ja milleks seda kasutatakse

Eltrombopag Accord sisaldab eltrombopaagi, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse trombopoetiini retseptori agonistideks. See aitab suurendada trombotsüütide arvu veres. Trombotsüüdid ehk vereliistakud on vererakud, mis aitavad vähendada või vältida veritsusi.

- Eltrombopag Accord'i kasutatakse veritsushäire raviks, mida nimetatakse immuunseks (primaarseks) trombotsütopeeniaks (ITP), 1-aastastel ja vanematel patsientidel, kes on saanud eelnevalt ravi teiste ravimitega (kortikosteroidid või immunoglobuliinid) ning need ravimid ei toiminud.

ITP on põhjustatud madalast trombotsüütide arvust (trombotsütopeenia). ITP-ga patsientidel on suurem risk veritsuse tekkeks. ITP-ga patsiendid võivad täheldada sümptome, nagu petehhiad ehk täppverevalumid (nõelapea suurused ümmargused punased täpid naha all), verevalumid, ninaverejooksud, veritsevad igemed ning sisselõike või vigastuse korral tekkiv verejooks, mis ei lakka.

- Eltrombopag Accord'i võib kasutada ka kroonilist C-hepatiidi viirust (HCV) põdevatel täiskasvanud patsientidel madala trombotsüütide arvu (trombotsütopeenia) raviks, kui neil tekivad interferoonraviga kõrvaltoimetega probleemid. Paljudel C-hepatiidiga inimestel võib olla vereliistakute arv madal mitte ainult haiguse tõttu, vaid ka mõnedest viirusevastastest ravimitest, mida selle viiruse raviks kasutatakse. Eltrombopaagi kasutamine võib aidata viirusvastase ravikuuri (peginterferoon ja ribaviirin) lõpuni läbi teha.

2. Mida on vaja teada enne Eltrombopag Accord'i võtmist

Eltrombopag Accord'i ei tohi manustada

- **kui olete** eltrombopaagi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6 „**Mida Eltrombopag Accord sisaldab**“) suhtes **allergiline**.
➔ Kui arvate, et see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Eltrombopag Accord'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esinevad **maksaprobleemid**. Madala vereliistakute arvu ja ka kaugelearenenud kroonilise (pikaajalise) maksahaigusega inimestel on suurem kõrvaltoimete risk, sealhulgas eluohtlikuks maksahaiguseks ja verehüüveteks. Kui teie arst on otsustanud, et ravist saadav kasu kaalub üles kaasuvad riskid, jälgitakse teid hoolikalt kogu ravi vältel.
- kui te olete ohustatud **verehüüvete tekkest** veenides või arterites või teate, et teie perekonnas on sageli esinenud verehüübeid.

Verehüüvete tekkerisk võib suureneda järgmistel juhtudel:

- kui te olete eakas inimene,
 - kui olete olnud pikka aega voodirežiimil,
 - kui teil on vähk (*pahaloomuline kasvaja*),
 - kui te kasutate rasestumisvastaseid tablette või hormoonasendusravi,
 - kui teile on hiljuti tehtud operatsioon või teil on olnud vigastus (*trauma*),
 - kui olete ülekaaluline,
 - kui olete suitsetaja,
 - kui teil on kaugelearenenud krooniline maksahaigus.
- ➔ Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, palun **rääkige sellest arstile** enne ravi alustamist. Te ei tohi Eltrombopag Accord'i võtta, välja arvatud juhul, kui teie arst on otsustanud, et ravist saadav kasu kaalub üles kaasuva verehüüvete tekke riski.
- kui teil on **katarakt** (hallkae).
 - kui teil on mõni teine **verehaigus**, nt müelodüsplastiline sündroom (MDS). Teie arst teeb enne ravi algust Eltrombopag Accord'iga analüüse ja kontrollib, et teil seda verehaigust ei oleks. Kui teil on MDS ja te võtate Eltrombopag Accord'i, võib teie seisund halveneda.
- ➔ Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, pidage nõu oma arstiga.

Silmade kontroll

Arst võib soovitada teil käia katarakti (kae) kontrollis. Kui te ei käi regulaarselt silmaarstil kontrollis, peab teie arst organiseerima regulaarsed läbivaatused. Samuti kontrollitakse, ega teil ei esine mingisugust veritsust silma võrkkestas ja selle ümbruses (valgustundlike rakkude kiht silma tagaosas).

Te vajate regulaarseid vereanalüüse

Enne Eltrombopag Accord'i võtmise alustamist teeb arst vereanalüüsid vererakkude (sh trombotsüütide) arvu kontrollimiseks. Neid analüüse korratakse ravi ajal teatud ajavahemike järel.

Vereanalüüsid maksafunktsiooni kontrollimiseks

Eltrombopag Accord võib põhjustada maksakahjustusele viitavaid vereanalüüsi tulemusi - teatud maksaensüümide, eriti bilirubiini jaalaniin-/aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemist. Kui te saate interferoonil-põhinevat ravi koos Eltrombopag Accord'iga, mis ravib C-hepatiidist põhjustatud madalat trombotsüütide arvu, võivad mõned maksahaigused halveneda.

Vereanalüüsid maksatalitluse kontrollimiseks tehakse enne Eltrombopag Accord'iga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal. Kui nende ainete sisaldus suureneb liiga palju või kui teil tekivad teised maksakahjustuse väljendunud nähud, võib olla vaja Eltrombopag Accord'i võtmise lõpetada.

➔ **Lugege selle infolehe lõigust 4 teavet „Maksaprobleemid“**

Vereanalüüsid trombotsüütide arvu määramiseks veres

Kui te lõpetate Eltrombopag Accord'i võtmise, langeb teatud päevade jooksul tõenäoliselt teie trombotsüütide arv veres madalale tasemele. Tuleb kontrollida trombotsüütide arvu ning arst arutab teiega vajalikke ettevaatusabinõusid.

Väga kõrge trombotsüütide arv veres, võib suurened



Te peate kohe saama arstiabi, kui teil ilmnevad verehüübe tekkele viitavad sümptomid, milleks on:

- ühe jala turse, valu või hellus;
- järsku tekkiv õhupuudus, eriti koos kaasneva terava valuga rinnus või kiire hingamine;
- kõhuvalu, kõhu suurenemine, veri teie väljaheites.

Analüüsid teie luuüdi funktsiooni kontrollimiseks

Inimestel, kellel on probleemid luuüdiga, võivad Eltrombopag Accord'iga sarnased ravimid muuta need probleemid hullemaks. Luuüdi muutuse nähud tulevad ilmsiks muutustena verenalüüsi vastustes. Teie arst võib teha analüüsi ka otse luuüdist, et kontrollida seda ravi ajal Eltrombopag Accord'iga.

Analüüsid seedetrakti veritsuse tuvastamiseks

Kui te saate interferoonil põhinevat ravi koos Eltrombopag Accord'iga, jälgitakse teid pärast Eltrombopag Accord'iga ravi lõpetamist maos või soolestikus tekkivale veritsusele viitavate mis tahes nähtude või sümptomite suhtes.

Südametöö jälgimine

Teie arst võib pidada vajalikuks jälgida teie südant ravi ajal Eltrombopag Accord'iga ja kaaluda elektrokardiogrammi (EKG) tegemist.

Eakad (üle 65-aastased)

65-aastastel ja vanematel patsientidel on andmeid Eltrombopag Accord'i kasutamise kohta piiratud hulgal. Eltrombopag Accord'i kasutamisel on vajalik ettevaatus, kui olete 65-aastane või vanem.

Lapsed ja noorukid

Eltrombopag Accord'i ei soovitata kasutada alla 1-aastastel ITP-ga lastel. Samuti ei soovitata seda kasutada alla 18-aastastel patsientidel, kelle madal trombotsüütide arv on tingitud C-hepatiidist.

Muud ravimid ja Eltrombopag Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Siia alla kuuluvad käsimüügiravimid ja vitamiinid.

Mõnel sageli kasutataval ravimil on koostoimeid Eltrombopag Accord'iga - nii retsepti- kui käsimüügiravimite ja mineraalainetel. Nendeks on:

- antatsiidid, mida kasutatakse **seedeärrituste, kõrvetiste või maohaavandite** raviks (vt ka „*Millal ravimit võtta*“ lõigus 3);
 - statiinideks nimetatud ravimid, mida kasutatakse **vere kolesteroolitaseme langetamiseks**;
 - mõned ravimid, mida kasutatakse **HIV infektsiooni raviks**, nt lopinaviir ja/või ritonaviir;
 - tsüklosporiin, mida kasutatakse **siirdamise või immuunsüsteemi haiguste** korral;
 - mineraalained, nagu raud, kaltsium, magneesium, alumiinium, seleen ja tsink, mis võivad sisalduda **vitamiinides ja mineraalainete preparaatides** (vt ka „*Millal ravimit võtta*“ lõigus 3);
 - **vähiravimid**, näiteks metotreksaat ja topotekaan.
- ➔ **Teavitage arsti** nimetatud ravimite kasutamisest. Mõningaid neist ei tohi võtta koos Eltrombopag Accord'iga või on vaja kohandada annust või muuta nende võtmise aega. Arst vaatab üle teie poolt kasutatavad ravimid ja soovib vajadusel sobivaid asendusravimeid.

Kui te võtate samaaegselt ravimeid verehüüvete tekke vältimiseks, esineb suurem risk veritsuse tekkeks. Arst arutab seda teiega.

Kui te võtate **kortikosteroide, danasooli ja/või asatiopriini**, võite te vajada nende ravimite väiksemaid annuseid või tuleb nende võtmine lõpetada, kui te kasutate Eltrombopag Accord'i.

Eltrombopag Accord koos toidu ja joogiga

Ärge võtke Eltrombopag Accord'i koos piimatoodetega, sest piimatoodetes sisalduv kaltsium mõjutab ravimi imendumist. Täiendava informatsiooni saamiseks vt lõik 3 „*Millal ravimit võtta*“.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Eltrombopag Accord'i, kui olete rase, välja arvatud juhul, kui arst seda spetsiaalselt soovib. Eltrombopag Accord'i toime raseduse ajal on teadmata.

- **Teavitage arsti sellest, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete last saada.**
- Eltrombopag Accord'i võtmise ajal tuleb raseduse vältimiseks **kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit.**
- **Kui siiski rasestute Eltrombopag Accord'iga ravi ajal, rääkige sellest oma arstile.**

Eltrombopag Accord'i võtmise ajal ei tohi last rinnaga toita. Ei ole teada, kas Eltrombopag Accord eritub rinnapiima.

➔ **Kui te toidate last rinnaga või plaanite seda teha, rääkige sellest oma arstile.**

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Eltrombopag Accord võib tekitada teil pearinglust ja teisi kõrvaltoimeid, mis pärsivad teie tähelepanu.

➔ **Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui te ei ole kindel, kuidas ravim teile mõjub.**

Eltrombopag Accord sisaldab naatriumi ja isomaltitooli

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab ka isomaltitooli (E 953). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi kasutamist oma arstiga konsulteerima.

3. Kuidas Eltrombopag Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Ärge muutke Eltrombopag Accord'i annust ega manustamiskeemi, välja arvatud juhul, kui teie arst või apteeker soovib seda muuta. Kui te võtate Eltrombopag Accord'i, olete te vastava haiguse ravis kogenud arsti jälgimise all.

Kui palju ravimit võtta

Immuuntrombotsütopeenia

Täiskasvanud ja lapsed (6 kuni 17 aastat) – tavaline algannus on **üks** Eltrombopag Accord **50 mg tablett** üks kord ööpäevas. Kui olete Ida-Aasia/Kagu-Aasia päritoluga, võib olla vaja alustada väiksema annusega **25 mg**.

Lapsed (1 kuni 5 aastat) — tavaline algannus lastele on **üks** Eltrombopag Accord **25 mg tablett** üks kord ööpäevas.

C-hepatiit

Täiskasvanud - tavaline algannus C-hepatiidiga patsientidele on **üks** Eltrombopag Accord **25 mg tablett** üks kord ööpäevas. Kui olete Ida-Aasia/Kagu-Aasia päritoluga, alustage ravi **sama 25 mg annusega**.

Eltrombopag Accord'i toime avaldumiseks võib kuluda 1 kuni 2 nädalat. Sõltuvalt ravivastusest Eltrombopag Accord'ile võib arst soovitada ööpäevase annuse muutmist.

Kuidas tablette võtta

Neelake tablett tervelt koos väheste veega.

Millal ravimit võtta

Veenduge, et –

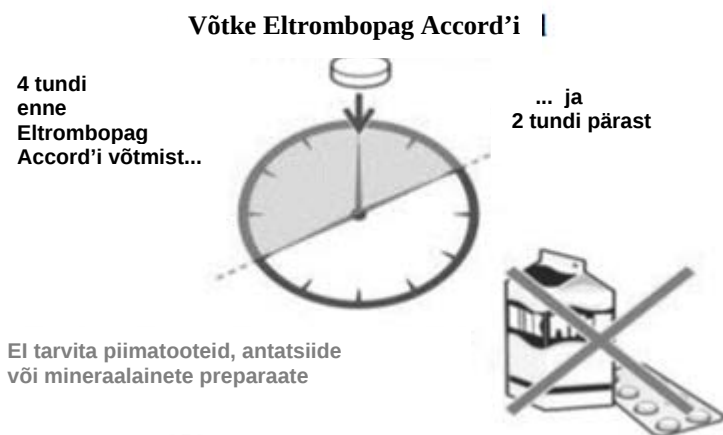
- **4 tundi enne** Eltrombopag Accord'i võtmist

- ja **2 tundi pärast** Eltrombopag Accord'i võtmist

te ei tarvita midagi järgnevalt loetletust:

- **piimatooteid**, nagu juust, või, jogurt või jäätis;
- **piima või piimakokteile**, piima, jogurtit või koort sisaldavaid jooke;
- **antatsiide**, rühm **seedehäirete ja kõrvetiste** ravimeid;
- mõningaid **mineraalainete ja vitamiinide preparaate**, mille koostisse kuuluvad raud, kaltsium, magneesium, alumiinium, seleen ja tsink.

Vastasel korral ei imendu ravim õigesti.



Lisainformatsiooni saamiseks sobivate toitude ja jookide kohta rääkige oma arstiga.

Kui te võtate Eltrombopag Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust arsti või apteekriga. Võimalusel näidake neile ravimi pakendit või käesolevat infolehte. Teid jälgitakse võimalike kõrvaltoimete suhtes ning vajadusel alustatakse koheselt sobiva raviga.

Kui te unustate Eltrombopag Accord'i võtta

Võtke järgmine annus tavalisel ettenähtud ajal. Ärge võtke päevas üle ühe Eltrombopag Accord annuse.

Kui te lõpetate Eltrombopag Accord'i võtmise

Ärge lõpetage Eltrombopag Accord'i võtmist ilma arstiga nõu pidamata. Kui arst soovib ravi lõpetada, kontrollitakse teie trombotsüütide arvu kord nädalas nelja nädala jooksul. Vt ka „**Veritsus või verevalumid pärast ravi lõpetamist**“ lõigus 4.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tähelepanu vajavad sümptomid: külastage arsti

Eltrombopag Accord'i kas siis immuuntrombotsütopeenia või C-hepatiidi tõttu tekkinud madala vereliistakute arvu raviks võtvatel inimestel võivad tekkida potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete nähud.

Oluline on arstile öelda, kui teil tekivad järgmised sümptomid.

Kõrge risk verehüüvete tekkeks

Mõned inimesed võivad olla suurema riskiga verehüüvete tekkeks ja Eltrombopag Accord-sarnased ravimid võivad teha selle probleemi hullemaks. Järsku tekkiv veresoone ummistus verehüübega on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime ja võib tekkida kuni ühel inimesel 100-st.



Otsige otsekohe meditsiinilist abi, kui teil esinevad järgmised verehüüvetele viitavad nähud ja sümptomid:

- **ühe jala turse, valu, kuumatunne, punetus** või hellus;
- järsku tekkiv **hingeldus**, eriti kui see esineb koos terava valuga rindkeres või kiire hingamine;
- kõhuvalu (maovalu), kõhuseina puhitus, veri väljaheites.

Maksaprobleemid

Eltrombopag Accord võib põhjustada muutusi, mida saab jälgida vereanalüüsidega ja mis võivad olla maksakahjustuse tunnusteks (ensüümide sisalduse suurenemine vereanalüüsis), need esinevad sagedasti ja võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st. Teised maksaprobleemid esinevad aeg-ajalt ja need võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st.

Kui teil esineb mõni nendest maksaprobleemidele viitavatest nähtudest:

- naha või silmavalgete **kollasus** (ikterus);
- ebatavaliselt **tume uriin**,

➔ **rääkige otsekohe oma arstile.**

Veritsus või verevalumid pärast ravi lõpetamist

Kahe nädala jooksul pärast Eltrombopag Accord'iga ravi lõpetamist väheneb trombotsüütide arv veres tavaliselt ravieelse tasemeni. Madalama trombotsüütide arvu korral võib suureneda risk veritsuse või verevalumite tekkeks. Arst kontrollib teie trombotsüütide arvu vähemalt 4 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist Eltrombopag Accord'iga.

➔ **Teavitage oma arsti**, kui teil tekivad pärast Eltrombopag Accord'iga ravi lõpetamist verevalumid või veritsus.

Mõnel patsiendil võib pärast ravi lõpetamist peginterferooni, ribaviriini või Eltrombopag Accord'iga olla probleeme **seedetrakti veritsusega**. Sümptomid on:

- must tõrvataoline väljaheide (väljaheite värvuse muutus on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni ühel inimesel 100-st);
- teil on väljaheites verd;
- te oksendate verd või kohvipaksu-taolist massi.

➔ **Rääkige otsekohe oma arstile**, kui teil tekib midagi loetletud sümptomitest.

Seoses Eltrombopag Accord'i raviga on immuuntrombotsütopeeniaga täiskasvanud patsientidel teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **enam kui ühel inimesel 10-st**:

- külmetus;
- iiveldus;
- kõhulahtisus;
- köha;
- nina, ninakõrvalkoobaste, kurgu ja ülemiste hingamisteede nakkus (ülemiste hingamisteede infektsioon);
- seljavalu.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsides:

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine [alaniini aminotransferaas (ALAT)].

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10-st**:

- lihasvalu, lihaskrambid, lihasnõrkus;
- luuvalu;
- vererohke menstruatsioon;
- kurguvalu ja ebamugavustunne neelamisel;
- silmaprobleemid, sealhulgas kõrvalekalded silmatestides, kuivsilmsus, silmavalu ja ähmane nägemine;
- oksendamine;
- gripp;
- ohatis;
- kopsupõletik;
- ninakõrvalkoobaste põletik (turse);
- kurgumandlite põletik (turse) ja infektsioon;
- kopsu-, ninakõrvalkoobaste-, ninaneelupõletik;
- igemepõletik;
- isupuudus;
- kipitus, surin või tuimus, nagu „nõelaks“;
- vähenenud nahatundlikkus;
- uimasus;
- kõrvavalu;
- ühe jala (tavaliselt sääre) valu, turse ja hellus antud piirkonnas sooja nahaga (märgid süvaveenitromboosist);
- piirdunud turse, mis on täidetud purunenud veresoonest vabanenud verrega (hematoom);
- kuumahood;
- suu probleemid, sh suukuivus ja -valulikkus, keele valulikkus, veritsevad igemed, suuhaavandid;
- nohu;
- hambavalu;
- kõhuvalu;
- hälbed maksanäitajates;
- nahamuutused, sealhulgas liighigistamine, sügelev ümbritsevast nahapinnast kõrgem lööve, punased täpid, naha väljanägemise muutused;
- juuste väljalangemine;
- vahutav, kobrutav või „mullikestega“ uriin (märgid, et uriinis on valku);
- kõrge kehatemperatuur, kuumatunne;
- rinnavalv;
- nõrkus;
- unehäired, depressioon;
- migreen;
- nägemise langus;
- peapööritus (vertiigo);
- kõhutuul, -gaasid.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsides:

- punavereliblede arvu langus (aneemia);
- vereliistakute arvu langus (trombotsütopeenia);
- valgevereliblede arvu langus;
- hemoglobiiniisisalduse langus;
- eosinofiilide arvu tõus;
- valgevereliblede arvu suurenemine (leukotsütoos);

- kusihaape sisalduse suurenemine;
- kaaliumisisalduse langus;
- kreatiniinisalduse suurenemine;
- aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine [aspartaadi aminotransferaas (ASAT)];
- bilirubiini (maksas toodetava aine) sisalduse suurenemine veres;
- teatud valkude sisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 100-st**:

- allergiline reaktsioon;
- südame teatud osa verevarustuse lakkamine;
- järsku tekkiv õhupuudus, eriti kui sellega kaasneb terav valu rinnus ja/või kiire hingamine, mis võivad olla verehüüvete tekke tunnuseks kopsudes (vt „**Kõrge risk verehüüvete tekkeks**“ lõigus 4);
- kopsu teatud osa talitluse lakkamine, mida põhjustab kopsuarteri sulgus;
- võimalik valu, turse ja/või punetus veeni piirkonnas, mis võivad olla verehüübe tunnuseks veenis;
- naha kollasus ja/või kõhuvalu, mis võivad olla sapijuha ummistuse tunnuseks, maksakahjustus, maksa põletikuline kahjustus (vt „**Maksaprobleemid**“ lõigus 4 eespool);
- ravimitest põhjustatud maksakahjustus;
- südametegevuse kiirenemine, kiire või ebakorrapärane südametegevus, naha värvuse muutumine sinakaks, südame rütmihäired (QT-intervalli pikenemine), mis võivad olla südame ja veresoonte kahjustuse tunnuseks;
- verehüübed;
- õhetus;
- liigeste valu ja turse, mis on põhjustatud kusihaapest (podagra);
- huvipuudus, meeleolu muutused, raskesti lõpetatavad või ootamatud nutuhood;
- tasakaaluhäired, kõnehäired ja närvitalitluse muutused, värisemine;
- naha valulikkus või tundehäired;
- ühe kehapoole halvatus;
- auraga migreen;
- närvikahjustus;
- veresoonte laienemine või paisumine, mis põhjustab peavalu;
- silmaprobleemid, sh suurenenud pisaraeritus, silmaläätse tuhmumine (kae), võrkkesta veritsus, silmade kuivus;
- nina, kurgu ja ninakõrvalkoobaste probleemid, une ajal esinev hingamisraskus;
- villid/haavandid suus ja kurgus;
- isupuudus;
- seedetrakti häired, sealhulgas sage iste, toidumürgitus, veriroe, veriokse;
- pärakuveritsus, rooja värvuse muutus, kõhupuhitus, kõhukinnisus;
- suuprobleemid, sealhulgas kuiv või valulik suu, keelevalu, veritsevad igemed, ebameeldiv tunne suus;
- päikesepõletus;
- kuumatunne, ärevustunne;
- haavaümbruse punetus või turse;
- nahasisene verejooks kateetri (selle olemasolul) ümbruses;
- võõrkehatus;
- neeruprobleemid, sealhulgas: neerupõletik, sagenenud öine urineerimine, neerupuudulikkus, valgevereliblede esinemine uriinis;
- külm higi;
- üldine halb enesetunne;
- nahainfektsioon;
- nahamuutused, sh naha värvuse muutus, naha koorumine, nahapunetus, sügelus ja higistamine;

- lihasnõrkus;
- pärasoole- ja jämesoolevähk.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsides:

- punavereliblede kuju muutused;
- valgevereliblede ilmumine verre, mis võib viidata teatud haigustele;
- vereliistakute arvu suurenemine;
- kaltsiumisisalduse langus;
- punavereliblede ülemäärasest lagunemisest tingitud punavereliblede arvu langus (hemolüütiline aneemia);
- müelotsüütide arvu suurenemine;
- neutrofiilide koguarvu suurenemine;
- vere ureasisalduse suurenemine;
- uriini valgusisalduse suurenemine;
- vere albumiinisalduse suurenemine;
- üldvalgu sisalduse suurenemine;
- vere albumiinisalduse langus;
- uriini pH taseme tõus;
- hemoglobiinitaseme suurenemine.

Seoses Eltrombopag Accord'i raviga on immuuntrombotsütopeeniaga lastel (vanuses 1 kuni 17 aastat) teavitatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Kui mõni nendest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, teavitage sellest oma arsti, apteekrit või õde.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **enam kui ühel lapsel 10-st:**

- nina, ninakõrvalkoobaste, kurgu ja ülemiste hingamisteede nakkus, külmetus (ülemiste hingamisteede infektsioon);
- kõhulahtisus;
- kõhuvalu;
- köha;
- kõrge kehatemperatuur;
- iiveldus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel lapsel 10-st:**

- uneprobleemid (unetus);
- hambavalu;
- nina- ja kurguvalu;
- sügelev, vesine või kinnine nina;
- kurguvalu, vesine nohu, ninakinnisus ja aevastamine;
- suuprobleemid, sealhulgas kuiv või valulik suu, valulik keel, veritsevad igemed, suuhaavandid.

Seoses Eltrombopag Accord'i raviga koos peginterferooni ja ribaviriiniga on HCV-ga patsientidel teavitatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **enam kui ühel inimesel 10-st:**

- peavalu;
- isupuudus;
- köha;
- iiveldus, kõhulahtisus;
- lihasvalu, lihasnõrkus;
- sügelemine;
- väsimus;

- palavik;
- ebatavaline juustekadu;
- nõrkus;
- gripilaadne haigus;
- jalgade-käte turse;
- külmavärinad.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on nähtavad vereanalüüsides:

- punavereliblede arvu vähesus (aneemia).

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10st:**

- kuseteede põletikud;
- nina-kõrvalkoobaste, neelu ja suu põletikud, gripilaadsed sümptomid, suukuivus, suuvalu või – põletik, hambavalu;
- kaalulangus;
- unehäired, ebatavaline uimasus, depressioon, ärevus;
- pearinglus, tähelepanu ja mäluhäired, meeleolu muutused;
- maksakahjustusele järgnev ajutalitluse vähenemine;
- kipitus või tuimus kätes või jalgades;
- palavik, peavalu;
- silmaprobleemid, sealhulgas silmaläätse tuhmumine (kae), silmade kuivus, väikesed kollased kogumid võrkkestal, silmavalgete kollasus;
- võrkkesta veritsus;
- peapööritus (vertiigo);
- kiire või ebaregulaarne südamerütm (palpitatsioonid), hingeldus;
- köha, millega kaasneb limaeritus, nohu, gripp, ohatis, valulik kurk ja ebamugavustunne neelates;
- seedehäired, sh oksendamine, kõhuvalu, seedehäired, kõhukinnisus, maopais, maitsetundlikkuse häired, pärasoole veenikomud (hemorroidid), kõhuvalu/ebamugavustunne kõhus, veresoonte paisumine ja söögitoruverejooks;
- hambavalu;
- maksaprobleemid, sh maksakasvaja, silmavalgete või naha kollasus (ikterus), ravist tingitud maksakahjustus (vt „**Maksaprobleemid**“ lõigus 4 eespool);
- nahaprobleemid, sealhulgas lööve, kuiv nahk, ekseem, naha punetus, sügelus, liighigistamine, naha kasvajalised moodustised, juustekadu;
- liigesevalu, seljavalu, luuvalu, valu jäsemetes (kätes, jalgades, käe- ja jalalabades), lihaskrambid;
- ärrituvus, üldine halb enesetunne, nahareaktsioon, nagu süstekoha punetus või turse ja valu, valu ja ebamugavustunne rindkeres, vedeliku kogunemine kerre või jäsemetesse, põhjustades turset;
- nina, ninakõrvalkoobaste, kurgu ja ülemiste hingamisteede nakkus, külmetus (ülemiste hingamisteede infektsioon), kopsutorusid voorderdava limaskestast põletik;
- depressioon, ärevus, uneprobleemid, närvilisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on nähtavad vereanalüüsides:

- veresuhkru (glükoosi) sisalduse suurenemine;
- vere valgeliblede arvu vähenemine;
- neutrofiilide arvu vähenemine;
- vere albumiinisalduse vähenemine;
- hemoglobiini sisalduse suurenemine;
- bilirubiini (maksas toodetav aine) sisalduse suurenemine;
- verehüübimist kontrollivate ensüümide muutused.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 100st**:

- valu urineerimisel;
- südamerütmihäired (QT pikenemine);
- soolepõletik (gastroenteriit), kurguvalu;
- villid/haavandid suus, maopõletik;
- nahamuutused, sh naha värvuse muutus, naha koorumine, nahapunetus, sügelus, kahjustus ja öine higistamine;
- maksaveeni verehüübed (võimalik maksa- ja/või seedesüsteemi kahjustus);
- ebanormaalne verehüübimine väikestes veresoontes koos neerupuudulikkusega;
- lööve, hematoomid süstekohal, ebamugavustunne rindkeres;
- vere punaliblede ülemäärasest lagunemisest tingitud vere punaliblede arvu vähenemine (hemolüütiline aneemia);
- segasus, ärrituvus;
- maksapuudulikkus.

Seoses eltrombopaaži raviga on raske aplastilise aneemiaga patsientidel teavitatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Kui mõni nendest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, teavitage sellest oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **enam kui ühel inimesel 10-st**:

- köha;
- peavalu;
- suu- ja kurguvalu;
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- liigesevalu;
- valu jäsemetes (kätes, jalgades, käe- ja jalalabades);
- pearinglus;
- raske väsimustunne;
- palavik;
- külmavärinad;
- sügelevad silmad;
- suuhaavandid;
- igemete veritsus;
- kõhuvalu;
- lihaskrambid.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on nähtavad vereanalüüsides:

- ebaharilikud muutused luuüdi rakkudes;
- maksaensüümide [aspartaadi aminotransferaas (ASAT)] aktiivsuse suurenemine.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10st**:

- ärevus;
- depressioon;
- külmatunne;
- üldine kehv enesetunne;
- silmaprobleemid, sealhulgas: nägemisprobleemid, ähmane nägemine, silmaläätse tuhmumine (kae), täpid või kogumid silmas (klaaskeha hõljumid), silmakuivus, silmade sügelus, silmavalgete või naha kollakaks muutumine;
- ninaverejooks;

- seedehäired, sh neelamisraskus, suuvalu, tursunud keel, oksendamine, isupuudus, kõhuvalu/ebamugavustunne, maopais, kõhugaasid, kõhukinnisus, sooleliikuvushäire, mis võib põhjustada kõhukinnisust, kõhupuhitust, kõhulahtisust ja/või eelpool toodud sümptomeid, muutused rooja värvuses;
- minestus;
- nahaprobleemid, sealhulgas väikesed punased täpid, mis tekivad nahasisesest verejooksust (petehhiad), lööve, sügelus, nõgestõbi, kolded nahal;
- seljavalu;
- lihasvalu;
- luuvalu;
- nõrkus (asteenia);
- kudede tursed, tavaliselt vedelikupeetuse tõttu alajäsemetel;
- ebanormaalne uriini värvus;
- põrna verevarustuse häire (põrnainfarkt);
- nohu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on nähtavad vereanalüüsides:

- lihaskoe lagunemisel tekkivate ensüümide sisalduse suurenemine (kreatiinfosfokinaas);
- raua kogunemine organismis (raua ülekoormus);
- veresuhkrusisalduse vähenemine (hüpoglükeemia);
- bilirubiini (maksas toodetav aine) sisalduse suurenemine veres;
- vere valgeliblede arvu vähenemine.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed

Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- naha värvimuutused;
- naha tumenemine;
- ravist tingitud maksakahjustus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Eltrombopag Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Eltrombopag Accord sisaldab

Toimeaine on eltrombopaag.

12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 12,5 mg eltrombopaagile.

25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 25 mg eltrombopaagile.

50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 50 mg eltrombopaagile.

75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 75 mg eltrombopaagile.

Teised koostisosad on: mannitool, povidoon, mikrokristalliline tselluloos, naatriumtärklisglükolaat, magneesiumstearaat, isomaltitool (E953), kaltsiumsilikaat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), triatsetiin, punane raudoksiid (E172) ja kollane raudoksiid (E172) [v.a 75 mg tabletid].

Kuidas Eltrombopag Accord välja näeb ja pakendi sisuEltrombopag Accord 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Oranž kuni pruun, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „I“ ja diameeter on ligikaudu 5,5 mm.

Eltrombopag Accord 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumeroosa, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „II“ ja diameeter on ligikaudu 8 mm.

Eltrombopag Accord 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosa, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „III“ ja diameeter on ligikaudu 10 mm.

Eltrombopag Accord 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane kuni pruun, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „IV“ ja diameeter on ligikaudu 12 mm.

Tablette turustatakse alumiiniumblistrites (OPA/Alu/PVC-Alu) karbis, mis sisaldab 14, 28 või 84 tabletti ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 84 (kolm 28 tabletiga pakendit) tabletti või perforeeritud alumiiniumblistrites (OPA/Alu/PVC-Alu) karbis, mis sisaldab 14 x 1, 28 x 1 või 84 x 1 tabletti ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 84 x 1 (kolm 28 x 1 tabletiga pakendit) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

Tootja

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200, Pabianice, Poola

Synthon Hispania S.L.
Castello, 1
Poligono Las Salinas
08830 Sant Boi de Llobregat, Hispaania

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, Holland

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Kreeka

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.