

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eltrombopag Accord 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Eltrombopag Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Eltrombopag Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Eltrombopag Accord 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Eltrombopag Accord 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 29,17 mg isomaltia (E953).

Eltrombopag Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 58,34 mg isomaltia (E953).

Eltrombopag Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 116,68 mg isomaltia (E953).

Eltrombopag Accord 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 175,02 mg isomaltia (E953).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletit).

Eltrombopag Accord 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Oranssi tai ruskea, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä "I" ja jonka halkaisija on noin 5,5 mm.

Eltrombopag Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tumman vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä "II" ja jonka halkaisija on noin 8 mm.

Eltrombopag Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä "III" ja jonka halkaisija on noin 10 mm.

Eltrombopag Accord 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen tai ruskea, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä "IV" ja jonka halkaisija on noin 12 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eltrombopag Accord on tarkoitettu primaarisen immunologisen trombosytopenian (ITP) hoitoon aikuispotilaille, kun muut hoidot (esim. kortikosteroidit, immunoglobuliinit) eivät tehoa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Eltrombopag Accord on tarkoitettu primaarisen immunologisen trombosytopenian (ITP) hoitoon vähintään 1-vuotiaille pediatrialle potilaille, kun diagnoosista on kulunut vähintään 6 kuukautta ja muut hoidot (esim. kortikosteroidit, immunoglobuliinit) eivät tehoa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Eltrombopag Accord on tarkoitettu trombosytopenian hoitoon aikuispotilaille, joilla on krooninen hepatiitti C -virusinfektio (HCV-infektio), kun trombosytopenian aste on pääasiainen tekijä, joka estää optimaalisen interferonipohjaisen hoidon aloittamisen tai rajoittaa hoidon ylläpitoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Eltrombopagihoidon aloittaminen on aloitettava ja toteutettava verisairauksien tai kroonisen C-hepatiitin ja sen komplikaatioiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Tarvittava eltrombopagiannostus on määritettävä yksilöllisesti potilaan trombosyyttiarvojen perusteella. Eltrombopagihoidon tavoitteena ei tule olla trombosyyttiarvon normalisoiminen.

Eltrombopagia on saatavana jauheena oraalisuspensiota varten muilla kauppanimillä. Jauhe oraalisuspensiota varten voi tuottaa suuremman eltrombopagialtistuksen kuin tablettimuotoinen valmiste (ks. kohta 5.2). Kun tablettimuotoisesta valmisteesta siirrytään jauheeseen oraalisuspensiota varten tai päinvastoin, trombosyyttiarvoja on seurattava viikoittain 2 viikon ajan.

Immunologinen (primaarinen) trombosytopenia

On käytettävä pienintä eltrombopagiannosta, jolla trombosyyttiarvo $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ voidaan saavuttaa ja pitää se tällä tasolla. Annosta säädetään trombosyyttivasteen perusteella. Eltrombopagia ei saa käyttää trombosyyttiarvojen normalisoimiseen. Kliinisissä tutkimuksissa trombosyyttiarvot nousivat yleensä 1–2 viikossa eltrombopagihoidon aloittamisen jälkeen ja laskivat 1–2 viikossa hoidon lopettamisen jälkeen.

Aikuiset ja 6–17-vuotiaat pediatriiset potilaat

Eltrombopagin suositeltu aloitusannos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Syntyperältään itä- tai kaakkoisaasialaisia potilaita hoidettaessa eltrombopagin aloitusannos tulisi laskea 25 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

1–5-vuotiaat pediatriiset potilaat

Eltrombopagin suositeltu aloitusannos on 25 mg kerran vuorokaudessa.

Hoidon seuranta ja annoksen muuttaminen

Hoidon aloittamisen jälkeen eltrombopagiannosta on tarvittaessa säädettävä, jotta trombosyyttiarvo pysyy tasolla $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ verenvuotoriskin pienentämiseksi. Annostusta 75 mg/vrk ei saa ylittää.

Kliinisiä hematologisia parametreja ja maksa-arvoja on seurattava säännöllisesti koko eltrombopagihoidon ajan, ja eltrombopagin annosta on muutettava trombosyyttiarvojen perusteella taulukon 1 mukaisesti. Täydellinen verenkuvaa, johon kuuluvat myös trombosyyttiarvo ja perifeerisen veren sivelyvalmiste, määritetään eltrombopagihoidon aikana viikoittain, kunnes trombosyyttiarvo pysyy vakana ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ vähintään 4 viikon ajan). Tämän jälkeen täydellinen verenkuvaa, trombosyyttiarvo ja perifeerisen veren sivelyvalmiste tutkitaan kuukauden välein.

Taulukko 1 ITP-potilaiden eltrombopagiannoksen säätäminen

Trombosyyttiarvo	Annoksen säätäminen tai muu toimenpide
$< 50\,000/\mu\text{l}$, kun hoito on kestänyt vähintään 2 viikkoa	Vuorokausiannosta suurennetaan 25 mg, enintään annokseen 75 mg/vrk*.
$\geq 50\,000/\mu\text{l} - \leq 150\,000/\mu\text{l}$	Käytetään eltrombopagin ja/tai muun samanaikaisen ITP-lääkkeen pienintä annosta, joka pitää trombosyyttiarvon verenvuotoja estävällä tai vähentävällä tasolla.
$> 150\,000/\mu\text{l} - \leq 250\,000/\mu\text{l}$	Vuorokausiannosta pienennetään 25 mg. Odotetaan 2 viikkoa, jotta tämän ja mahdollisten myöhempien annosmuutosten vaikutuksia voidaan arvioida*.
$> 250\,000/\mu\text{l}$	Eltrombopagihoido lopetetaan. Tihennetään trombosyyttiarvojen seurantaa kahteen kertaan viikossa. Kun trombosyyttiarvo on laskenut tasolle $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, hoito aloitetaan uudelleen 25 mg pienemmällä vuorokausiannoksella.

* Jos potilas ottaa 25 mg eltrombopagia joka toinen päivä, annosta suurennetaan 25 mg:aan kerran vuorokaudessa.

♦ Jos potilas ottaa 25 mg eltrombopagia kerran vuorokaudessa, on harkittava 12,5 mg annosta kerran vuorokaudessa tai vaihtoehtoisesti 25 mg annosta joka toinen päivä.

Eltrombopagia voidaan käyttää muiden ITP-lääkkeiden rinnalla. Muiden samanaikaisesti käytettävien ITP-lääkkeiden annostusta on muutettava, jos se on lääketieteellisesti perusteltua, jotta trombosyyttiarvot eivät nousisi liikaa eltrombopagihoidon aikana.

Kaikkien annosmuutosten jälkeen on odotettava vähintään 2 viikkoa, jotta vaikutus potilaan trombosyyttivasteeseen tulee esiin, ennen kuin uutta annosmuutosta harkitaan.

Yleensä eltrombopagiannosta muutetaan, joko suurennetaan tai pienennetään, 25 mg kerran vuorokaudessa.

Hoidon lopettaminen

Kun eltrombopagihoidon on jatkettu 4 viikkoa annostuksella 75 mg kerran vuorokaudessa, hoito lopetetaan, ellei trombosyyttimäärä nouse tasolle, joka riittää estämään kliinisesti merkittävät verenvuodot.

Potilaiden tila arvioidaan kliinisesti säännöllisin välein, ja hoitava lääkäri päättää kunkin potilaan hoidon jatkamisesta yksilöllisesti. Potilailla, joiden pernaa ei ole poistettu, arviointi tulee tehdä suhteessa pernan poistoleikkaukseen. Trombosytopenia saattaa uusiutua hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Krooniseen C-hepatiittiin liittyvä trombosytopenia

Kun eltrombopagia annetaan yhdessä antiviraalisten lääkevalmisteiden kanssa, on perehdyttävä kyseisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden täydellisiin valmisteyhtevetoihin, jotka pitävät sisällään relevantin ja kattavan turvallisuustiedon tai vasta-aiheet.

Kliinisissä tutkimuksissa trombosyyttiarvot alkoivat yleensä nousta viikon kuluessa eltrombopagihoidon aloittamisesta. Eltrombopagihoidolla on pyrittävä saavuttamaan pienin trombosyyttitaso, joka mahdollistaa antiviraalisen lääkityksen aloittamisen, hoitosuosituksia

noudattaen. Antiviraalisen hoidon aikana tavoitteena tulee olla trombosyyttiarvon pitäminen tasolla, jolla vältetään verenvuotokomplikaatiot, yleensä noin 50 000-75 000/μl. Trombosyyttitason nousua > 75 000/μl on vältettävä. On käytettävä pienintä eltrombopagiannosta, jolla nämä tavoitteet saavutetaan. Annosta säädetään trombosyyttivasteen perusteella.

Aloitusannos

Eltrombopagihoito tulee aloittaa annoksella 25 mg kerran vuorokaudessa. Annostusta ei tarvitse muuttaa syntyperältään itä-/kaakkoisaasialaisille C-hepatiittipotilaille eikä potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Hoidon seuranta ja annoksen muuttaminen

Eltrombopagiannosta muutetaan tarvittaessa 25 mg kerrallaan joka toinen viikko, kunnes trombosyyttiä saavuttaa tavoitetason, joka mahdollistaa antiviraalisen hoidon aloittamisen. Trombosyyttiä seurataan viikoittain ennen antiviraalisen hoidon aloittamista. Antiviraalista lääkitystä aloitettaessa trombosyyttiä saattaa laskea, joten eltrombopagiannosta ei kannata heti pienentää (ks. taulukko 2).

Antiviraalisen lääkityksen aikana eltrombopagiannosta tulee säätää tarpeen mukaan, jotta vältetään peginterferoniannoksen pienentäminen mahdollisen verenvuotovaaraa lisäävän trombosyyttiä laskun vuoksi (ks. taulukko 2). Trombosyyttiä tulee seurata viikoittain viruslääkityksen aikana, kunnes vakaa trombosyyttitaso, yleensä noin 50 000–75 000/μl, on saavutettu. Tämän jälkeen täydellinen verenkuvaa, trombosyyttiä ja perifeerisen veren sivelyvalmiste tutkitaan kuukauden välein. Vuorokausiannoksen pienentämistä 25 mg:lla on harkittava, jos trombosyyttiä ylittävät vaadittavan tavoitetason. Tämän jälkeen suositellaan odottamaan 2 viikkoa, jotta tämän ja mahdollisten myöhempien annosmuutosten vaikutuksia voidaan arvioida.

Eltrombopagiannosta 100 mg/vrk ei saa ylittää.

Taulukko 2 C-hepatiittipotilaiden eltrombopagiannoksen säätäminen viruslääkityksen aikana

Trombosyyttiä	Annoksen säätäminen tai muu toimenpide
< 50 000/μl, kun hoito on kestänyt vähintään 2 viikkoa	Vuorokausiannosta suurennetaan 25 mg kerrallaan, enintään annokseen 100 mg/vrk.
≥ 50 000/μl – ≤ 100 000/μl	Tarvittaessa käytetään pienintä eltrombopagiannosta, jolla voidaan välttää peginterferoniannoksen pienentäminen.
> 100 000/μl – ≤ 150 000/μl	Vuorokausiannosta pienennetään 25 mg. Odotetaan 2 viikkoa, jotta tämän ja mahdollisten myöhempien annosmuutosten vaikutuksia voidaan arvioida*.
> 150 000/μl	Eltrombopagihoito lopetetaan. Tihennetään trombosyyttiä seuranta kahteen kertaan viikossa. Kun trombosyyttiä on laskenut tasolle ≤ 100 000/μl, hoito aloitetaan uudelleen 25 mg pienemmällä vuorokausiannoksella.*

* Jos potilaan eltrombopagiannostus on ollut 25 mg/vrk, on harkittava hoidon uudelleen aloittamista annostuksella 25 mg joka toinen päivä.

♦ Antiviraalista lääkitystä aloitettaessa trombosyyttiä saattaa laskea, joten eltrombopagiannosta ei kannata heti pienentää.

Hoidon lopettaminen

Ellei 2 viikon hoito 100 mg:n eltrombopagiannoksilla ole nostanut trombosyyttiä tasolle, joka mahdollistaa antiviraalisen lääkityksen aloittamisen, eltrombopagihoito on lopetettava.

Eltrombopagihoido on lopetettava, kun antiviraalinen lääkitys lopetetaan, paitsi jos hoidon jatkaminen on muusta syystä perusteltua. Myös liian voimakas trombosyyttivaste tai merkittävät poikkeavuudet maksan toimintakokeissa vaativat eltrombopagihoidon lopettamista.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annostuksen muuttamista. Eltrombopagin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ja potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, esimerkiksi seerumin kreatiniinimääritysten ja/tai virtsa-analyysien avulla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Eltrombopagihoidoa ei pidä antaa ITP-potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistearvo ≥ 5), paitsi jos hoidon odotettu hyöty on suurempi kuin todettu porttilaskimotromboosin riski (ks. kohta 4.4).

Jos eltrombopagihoido katsotaan välttämättömäksi maksan vajaatoimintaa sairastaville ITP-potilaille, aloitusannoksen on oltava 25 mg kerran vuorokaudessa. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on pidettävä kolmen viikon väli ennen kuin annosta nostetaan eltrombopagiannoksen aloittamisen jälkeen.

Annosta ei tarvitse säätää trombosytopeniapotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistearvo ≤ 6). Jos potilaalla on krooninen C-hepatiitti ja maksan vajaatoiminta, eltrombopagihoido aloitetaan annostuksella 25 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa on pidettävä kahden viikon väli hoidon aloittamisen jälkeen ennen kuin eltrombopagiannosta nostetaan.

Haittatapahtumien, myös maksan dekompensoitumisen ja tromboembolisten tapahtumien, riski on suurentunut trombosytopenisilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt krooninen maksasairaus ja jotka saavat eltrombopagihoidoa ennen invasiivisia toimenpiteitä tai hepatiitti C-potilailla, jotka saavat antiviraalista hoitoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Iäkkäät potilaat

Eltrombopagin käytöstä yli 65-vuotiaiden ITP-potilaiden hoidossa on rajallisesti tutkimustietoa, ja yli 85-vuotiaiden ITP-potilaiden hoidosta ei ole kliinisiä kokemuksia. Kliinisissä tutkimuksissa eltrombopagin turvallisuudessa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja 65 vuotta täyttäneiden potilaiden ja nuorempien potilaiden välillä. Muiden raportoitujen kliinisten kokemusten perusteella iäkkäiden ja nuorempien potilaiden hoitovasteessa ei ole eroa, mutta joidenkin iäkkäiden potilaiden suurempaa herkkyyttä ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.2).

Eltrombopagin käytöstä yli 75-vuotiaiden C-hepatiittia sairastavien potilaiden hoidossa on rajallisesti tutkimustietoa. Näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Itä-/kaakkoisaasialaiset potilaat

Syntyperältään itä-/kaakkoisaasialaisilla aikuisilla ja pediatriisilla potilailla, mukaan lukien potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, eltrombopagihoidon aloitusannos on 25 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Potilaiden trombosyyttiä on seurattava jatkuvasti, ja tavanomaisia annoksen muuttamista koskevia ohjeita on noudatettava.

Pediatriiset potilaat

Eltrombopag Accord -valmistetta ei suositella alle 1-vuotiaille lapsille, joilla on ITP, sillä turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi tietoa. Eltrombopagin turvallisuutta ja tehoa krooniseen HCV-infektioon liittyvää trombosytopeniaa sairastavien lasten ja nuorten (< 18 vuotta) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on otettava vähintään kaksi tuntia ennen antasideja, maitotuotteita (tai muita kalsiumia sisältäviä ruoka-aineita) tai kivennäisainevalmisteita, jotka sisältävät moniarvioisia kationeja (esim. rautaa, kalsiumia, magnesiumia, alumiinia, seleeniä ja sinkkiä), tai vähintään neljä tuntia näiden jälkeen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys eltrombopagille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutusten, myös mahdollisesti kuolemaan johtavien maksan dekompensoitumisen ja tromboembolisten tapahtumien, riski on suurentunut trombosytopeenialla C-hepatiittipotilailla, joilla on pitkälle edennyt krooninen maksasairaus (matala albumiiniarvo ($\leq 3,5$ g/dl) tai *Model for End-Stage Liver Disease* -pistearvo (MELD) ≥ 10), kun he saavat eltrombopagia yhdessä interferonipohjaisen hoidon kanssa. Lisäksi hoidon hyödyt, joiden mittarina oli pitkäkestoisen virologisen vasteen (*sustained virological response*, SVR) saavuttaneiden potilaiden osuus lumeryhmään verrattuna, olivat vaatimattomat näillä potilailla (varsinkin niillä, joiden albumiiniarvo oli lähtötilanteessa $\leq 3,5$ g/dl) koko ryhmään verrattuna. Vain pitkälle edenneen C-hepatiitin hoitoon perehtyneet lääkärit voivat aloittaa eltrombopagihoidon näille potilaille ja vain, jos trombosytopeniaan tai antiviraalisesta hoidosta luopumiseen liittyvät riskit vaativat toimenpiteitä. Jos hoito katsotaan kliinisesti aiheelliseksi, näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkoin.

Yhteiskäyttö suoraan virukseen vaikuttavien antiviraalisten lääkkeiden kanssa

Turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu yhteiskäytössä kroonisen C-hepatiitti-infektion hoitoon hyväksyttyjen suoraan virukseen vaikuttavien antiviraalisten lääkkeiden kanssa.

Maksatoksisuus

Eltrombopagi voi aiheuttaa maksan toimintahäiriöitä sekä vaikeaa maksatoksisuutta, joka saattaa olla henkeä uhkaavaa (ks. kohta 4.8).

Seerumin alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT), aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) ja bilirubiiniarvo määritetään ennen eltrombopagihoidon aloittamista ja sen jälkeen 2 viikon välein annoksenmäärittämisvaiheen aikana ja kuukauden välein, kun vakaa annos on saavutettu. Eltrombopagi estää UGT1A1:n ja OATP1B1:n toimintaa, mikä voi johtaa epäsuoraan hyperbilirubinemiaan. Jos bilirubiiniarvo on koholla, on tehtävä fraktiointi. Poikkeavat seerumin maksa-arvot tarkistetaan vielä 3–5 vuorokauden kuluttua. Jos poikkeavat arvot toistuvat, seerumin maksa-arvoja on seurattava, kunnes ne normalisoituvat, tasaantuvat tai palautuvat lähtötasolle. Eltrombopagihoidon keskeytettävä, jos ALAT-arvot kohoavat (≥ 3 kertaa yli normaalialueen ylärajan [$\times$ ULN]), jos potilaan maksan toiminta on normaalia, tai $\geq 3 \times$ lähtöarvo tai $> 5 \times$ ULN, kumpi tahansa on pienempi, jos potilaan aminotransferaasiarvot olivat koholla ennen hoidon aloittamista) ja:

- muutos on etenevä tai
- arvot pysyvät koholla ≥ 4 viikkoa tai
- muutokseen liittyy kohonnut konjugoituneen bilirubiinin arvo tai
- muutokseen liittyy kliinisiä maksatauti-oireita tai viitteitä maksan vajaatoiminnasta.

Eltrombopagin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksasairaus. ITP-potilaita ja vaikeaa aplastista anemiaa sairastavia potilaita hoidettaessa on käytettävä eltrombopagin pienempää aloitusannosta. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, jos maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

Maksan dekompenzaatio (yhteiskäyttö interferonin kanssa)

Maksan dekompenzaatio kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla: Potilaita on tarkkailtava, jos lähtötilanteen albumiiniarvo on matala ($\leq 3,5$ g/dl) tai MELD-pistearvo on ≥ 10 .

Kroonista C-hepatiittia sairastaville maksakirroosipotilaille saattaa kehittyä maksan dekompenzaatio alfainterferonihoidon aikana. C-hepatiittia sairastavien trombosytopeniapotilaiden kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa maksan dekompenzaatiota (askites, maksaenkefalopatia, laskimolaajentumien verenvuoto, spontaani bakteeriperitoniitti) esiintyi useammin eltrombopagiasaaneesta hoitohaarassa (11 %) kuin lumevalmistetta saaneesta haarassa (6 %). Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa matala albumiiniarvo ($\leq 3,5$ g/dl) tai MELD-pistearvo ≥ 10 , oli 3 kertaa suurempi maksan dekompenzaation riski ja suurentunut kuolemaan johtavan haittatapahtuman riski kuin potilailla, joilla oli lievempi maksasairaus. Lisäksi hoidon hyödyt, joiden mittarina oli pitkäkestoisen virologisen vasteen (*sustained virological response*, SVR) saavuttaneiden potilaiden osuus lumeryhmään verrattuna, olivat vaatimattomat näillä potilailla (varsinkin niillä, joiden albumiiniarvo oli lähtötilanteessa $\leq 3,5$ g/dl) koko ryhmään verrattuna (ks. kohta 5.1). Eltrombopagia pitäisi antaa näille potilaille vasta, kun hoidon odotettavissa olevia hyötyjä on punnittu huolellisesti riskejä vastaan. Tällaisten potilaiden tilaa on seurattava tarkoin maksan dekompenzaation löydösten ja oireiden havaitsemiseksi. Hoidon lopettamisen kriteerit on tarkistettava käytettävän interferonin valmisteyhteenvedosta. Eltrombopagihoidon lopetettava, jos antiviraalinen lääkitys lopetetaan maksan dekompenzaation vuoksi.

Tromboottiset/tromboemboliset komplikaatiot

Kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa oli mukana interferonipohjaista hoitoa saavia C-hepatiittia sairastavia trombosytopeniapotilaita ($n = 1439$), tromboembolisia tapahtumia todettiin eltrombopagihoidon saaneista 955 potilaasta 38:lla (4 %) ja lumevalmistetta saaneista 484 potilaasta kuudella (1 %). Raportoituja tromboottisiin/tromboembolisiin komplikaatioihin kuului sekä laskimo- että valtimoperäisiä tapahtumia. Suurin osa tromboembolisista tapahtumista ei ollut vakavia, ja ne olivat korjaantuneet tutkimuksen päättyessä. Porttilaskimotromboosi oli yleisin tromboembolinen tapahtuma molemmissa ryhmissä (eltrombopagiryhmässä 2 %:lla ja lumeryhmässä < 1 %:lla potilaista). Hoidon alkamisen ja tromboembolisen tapahtuman välillä ei havaittu spesifistä ajallista yhteyttä. Potilailla, joilla oli matala albumiiniarvo ($\leq 3,5$ g/dl) tai MELD-pistearvo ≥ 10 , oli 2-kertainen tromboembolisten tapahtumien riski verrattuna potilaisiin, joiden albumiiniarvot olivat korkeammat. 60-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla tromboembolisten tapahtumien riski oli kaksinkertainen nuorempiin potilaisiin verrattuna. Eltrombopagia pitäisi antaa näille potilaille vain, jos hoidon odotettavissa olevia hyötyjä on punnittu huolellisesti riskejä vastaan. Mahdollisia tromboembolisten tapahtumien oireita ja löydöksiä on seurattava tarkoin.

Tromboembolisten tapahtumien riskin on todettu lisääntyneen, kun potilaat, joilla on krooninen maksasairaus, ovat saaneet eltrombopagia 75 mg kerran vuorokaudessa 2 viikon ajan ennen invasiivisia toimenpiteitä. Kuudella 143:sta (4 %) eltrombopagia saaneesta aikuispotilaasta, joilla oli krooninen maksan vajaatoiminta, todettiin tromboembolisia tapahtumia (kaikki tapahtumat olivat porttilaskimojärjestelmässä). Kahdella 145:stä (1 %) potilaasta lumeryhmässä todettiin tromboembolisia tapahtumia (yhellä porttilaskimojärjestelmässä ja toisella sydäninfarkti). Viidellä kuudesta eltrombopagilla hoidetusta potilaasta todettiin tromboottisia komplikaatioita trombosyyttiärvon ollessa $> 200\,000/\mu\text{l}$ 30 päivän kuluessa viimeisestä eltrombopagiannoksesta. Kroonista maksasairautta sairastavan potilaan trombosytopenian hoito ennen invasiivisia toimenpiteitä ei kuulu eltrombopagin käyttöaiheisiin.

ITP-potilaiden kliinisissä eltrombopagitutkimuksissa on esiintynyt tromboembolisia tapahtumia myös silloin, kun trombosyyttiärvon on ollut alhainen tai normaali. Eltrombopagihoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on tunnettuja tromboembolismin riskitekijöitä, joita voivat olla muun muassa perinnölliset (esim. tekijä V:n Leiden-mutaatio) tai hankinnaiset riskitekijät (esim. ATIII:n puute, fosfolipidivasta-aineoireyhtymä), korkea ikä, pitkään jatkunut immobilisaatio, pahanlaatuiset sairaudet, ehkäisyvalmisteiden ja hormonikorvaushoidon käyttö, leikkaus/vamma, lihavuus ja tupakointi. Trombosyyttiärvon on seurattava tarkoin, ja annoksen pienentämistä tai

eltrombopagihoidon lopettamista on harkittava, jos trombosyytti-arvo nousee tavoitetason yläpuolelle (ks. kohta 4.2). Riski-hyötysuhdetta on punnittava, jos potilaalla on mikä tahansa tromboembolisten tapahtumien riski.

Hoitoresistentin vaikean aplastisen anemian hoitoa koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa ei todettu yhtäkään tromboembolista tapahtumaa. Näiden tapahtumien riskiä ei kuitenkaan voida sulkea pois tässä potilaspopulaatiossa, sillä altistuneiden potilaiden määrä on pieni. Suurin hyväksytty annos on tarkoitettu käytettäväksi vaikean aplastisen anemian hoitoon (150 mg/vrk). Tästä syystä ja reaktion luonteen vuoksi tromboembolisia tapahtumia voi olla odotettavissa tässä potilaspopulaatiossa.

Eltrombopagihoidon ei pidä antaa ITP-potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistearvo ≥ 5) paitsi, jos hoidon odotettu hyöty on suurempi kuin todettu portilaskimotromboosin riski. Jos hoito katsotaan aiheelliseksi, eltrombopagin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Verenvuoto eltrombopagihoidon lopettamisen jälkeen

ITP-potilaiden trombosytopenia ilmaantuu todennäköisesti uudelleen eltrombopagihoidon lopettamisen jälkeen. Kun eltrombopagihoidon lopetettu, useimpien potilaiden trombosyytti-arvo palautuu lähtötasolle 2 viikon kuluessa, mikä lisää verenvuodon vaaraa ja voi joissakin tapauksissa johtaa verenvuotoihin. Vaara suurenee, jos eltrombopagihoidon keskeytetään antikoagulanttihoitoon tai trombosyyttien toimintaa estävän lääkityksen aikana. Jos eltrombopagihoidon lopetetaan, ITP:n hoito tulisi aloittaa uudelleen voimassa olevien hoitosuosituksen mukaisesti. Muuhun lääketieteelliseen hoitoon voi kuulua antikoagulanttihoito ja/tai trombosyyttien toimintaa estävän lääkityksen lopettaminen, antikoagulaation kumoaminen tai trombosyyttituki. Trombosyytti-arvoja on seurattava viikoittain 4 viikon ajan eltrombopagihoidon lopettamisen jälkeen.

C-hepatiitin kliinisissä tutkimuksissa ruoansulatuskanavan verenvuotojen, myös vakavien ja kuolemaan johtaneiden tapausten, ilmaantuvuus oli suurempi peginterferoni-, ribaviiri- ja eltrombopagihoidon lopettamisen jälkeen. Mahdollisia ruoansulatuskanavan verenvuodon löydöksiä ja oireita on seurattava tarkoin hoidon lopettamisen jälkeen.

Lisääntynyt luuytimen retikuliini ja luuytimen fibroosi

Eltrombopagi voi lisätä retikuliinisäikeiden kehittymisen tai lisääntymisen riskiä luuytimessä. Tämän löydöksen merkitystä ei ole toistaiseksi vahvistettu eltrombopagin eikä muidenkaan trombopoietini-reseptorin (TPO-R) agonistien käytön kannalta.

Perifeerisen veren sivelyvalmiste on tutkittava tarkoin ennen eltrombopagihoidon aloittamista solujen morfologisten poikkeavuuksien selvittämiseksi lähtötilanteessa. Kun vakaa eltrombopagiannos on määritetty, täydellinen verenkuvasta ja siihen sisältyvä valkosolujen erittelylaskenta tarkistetaan kuukausittain. Jos epäkypsiä tai dysplastisia soluja esiintyy, perifeerisen veren sivelyvalmiste tutkitaan uusien tai vaikeampien morfologisten muutosten (esim. pisanmuotoisten ja tumallisten punasolujen, epäkypsien valkosolujen) tai sytopenioiden havaitsemiseksi. Jos potilaalle kehittyy uusia tai vaikeampia morfologisia muutoksia tai sytopenioita, eltrombopagihoidon lopetettava ja harkittava luuydinbiopsiaa, jonka yhteydessä tehdään myös värjäys fibroosin havaitsemiseksi.

Olemassa olevan myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) eteneminen

On teoriassa mahdollista, että TPO-R-agonistit voivat edistää olemassa olevien hematologisten maligniteettien kuten MDS:n etenemistä. TPO-R-agonistit ovat kasvutekijöitä, jotka aktivoivat trombopoieettisen progenitorisolun kasvua ja erilaistumista ja trombosyyttien muodostumista. TPO-R ilmenee pääasiassa myelooisen linjan solujen pinnalla.

TPO-R-agonistilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli MDS, havaittiin ohimeneviä blastisolutasen nousuja ja raportoitiin tapauksia MDS:n etenemisestä akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (AML).

ITP:tä tai vaikeaa aplastista anemiaa koskeva diagnoosi on vahvistettava aikuisilla ja iäkkäillä potilailla sulkemalla pois muut trombosytopeniaa aiheuttavat kliiniset tilat, erityisesti MDS-diagnoosi on poissuljettava. Luuydinaspiraatiota ja -biopsiaa on harkittava sairauden ja hoidon aikana erityisesti, jos potilas on yli 60-vuotias tai jos hänellä on systeemisiä oireita tai poikkeavia löydöksiä, kuten perifeeristen blastisolujen lisääntymistä.

Eltrombopagin tehoa ja turvallisuutta ei ole vahvistettu MDS:n aiheuttaman trombosytopenian hoidossa. Eltrombopagia ei saa käyttää kliinisten tutkimusten ulkopuolella MDS:n aiheuttaman trombosytopenian hoitoon.

Sytogeneettiset poikkeavuudet ja eteneminen myelodysplastiseksi oireyhtymäksi/akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi potilailla, joilla on vaikea aplastinen anemia

Sytogeneettisiä poikkeavuuksia tiedetään esiintyvän potilailla, joilla on vaikea aplastinen anemia. Ei tiedetä, lisääkö eltrombopagi sytogeneettisten poikkeavuuksien riskiä vaikean aplastisen anemian yhteydessä. Hoitoresistenttiä, vaikeaa aplastista anemiaa koskevassa kliinisessä vaiheen II eltrombopagitutkimuksessa, jossa aloitusannos oli 50 mg/vrk (annosta suurennettiin 2 viikon välein enintään tasolle 150 mg/vrk) (ELT112523), uusia sytogeneettisiä poikkeavuuksia ilmaantui 17,1 %:lla aikuispotilaista (7/41 [joista 4:llä oli muutoksia kromosomissa 7]). Mediaaniaika sytogeneettisen poikkeavuuden kehittymiseen oli tutkimuksessa 2,9 kuukautta.

Hoitoresistenttiä vaikeaa aplastista anemiaa koskeneessa vaiheen II kliinisessä tutkimuksessa, jossa eltrombopagiannos oli 150 mg/vrk (annosta muutettiin etnisen taustan tai iän perusteella) (ELT116826), uusia sytogeneettisiä poikkeavuuksia todettiin 22,6 %:lla aikuispotilaista (7/31 [joista 3 potilaalla oli muutoksia kromosomissa 7]). Kaikki 7 potilasta olivat lähtötilanteessa sytogeneettisesti normaaleja. Kuudella potilaalla todettiin sytogeneettinen poikkeavuus 3 kuukauden eltrombopagihoidon jälkeen ja yhdellä potilaalla 6 hoitokuukauden jälkeen.

Vaikeaa aplastista anemiaa sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä eltrombopagitutkimuksessa 4 %:lla potilaista (5/133) todettiin myelodysplastinen oireyhtymä. Mediaaniaika toteamiseen oli 3 kuukautta eltrombopagihoidon aloittamisesta.

Jos vaikeaa aplastista anemiaa sairastavan potilaan tauti on hoitoresistentti immunosuppressiiviselle hoidolle tai potilas on saanut runsaasti aiempia immunosuppressiivisia hoitoja, sytogeneettinen luuydinaspiraatiotutkimus on suositeltavaa ennen eltrombopagihoidon aloittamista, 3 kuukauden hoidon kohdalla ja 6 kuukautta sen jälkeen. Jos uusia sytogeneettisiä poikkeavuuksia havaitaan, on arvioitava, onko eltrombopagihoidon jatkaminen asianmukaista.

Silmämuutokset

Eltrombopagin toksikologisissa tutkimuksissa on havaittu kaihia jyrksijöillä (ks. kohta 5.3). Interferonihoitoa saavien trombosytopeenisten C-hepatiittipotilaiden kontrolloiduissa tutkimuksissa (n = 1439) eltrombopagiryhmän potilaista 8 %:lla ja lumeryhmän potilaista 5 %:lla raportoitiin aikaisemmin todetun kaihin eteneminen tai kaihin ilmaantuminen. Verkkokalvon verenvuotoja, jotka kuuluivat useimmiten vaikeusasteluokkaan 1 tai 2, on raportoitu interferonia, ribaviriinia ja eltrombopagia saaneilla C-hepatiittipotilailla (2 %:lla potilaista eltrombopagiryhmässä ja 2 %:lla lumeryhmässä). Verenvuotoja esiintyi verkkokalvon pinnalla (preretinaalinen verenvuoto), verkkokalvon alla (subretinaalinen verenvuoto) tai verkkokalvokudoksen sisällä. Rutiiniluonteisia silmätutkimuksia suositellaan.

QT/QTc-ajan piteneminen

QTc-tutkimuksessa, jossa terveille tutkittaville annettiin eltrombopagia 150 mg/vrk, ei havaittu kliinisesti merkittävää vaikutusta sydämen repolarisaatioon. ITP-potilaiden ja C-hepatiittia sairastavien trombosytopeniapotilaiden kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu QTc-ajan pitenemistä. Tällaisen QTc-ajan pitenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Eltrombopagivasteen häviäminen

Jos hoitovaste häviää tai trombosyyttivaste ei säily suositeltua eltrombopagiannosta käytettäessä, tulisi pyrkiä selvittämään taustalla olevat syyt, myös lisääntynyt luuytimen retikuliini.

Pediatriset potilaat

Edellä mainitut ITP:hen liittyvät varoitukset ja varotoimet koskevat myös pediatria potilaita.

Vaikutus laboratoriotesteihin

Eltrombopagi on voimakkaan väristä ja näin ollen se voi mahdollisesti vaikuttaa häiritsevästi joihinkin laboratoriotesteihin. Eltrombopagia käytävillä potilailla on raportoitu seerumin värjäytymistä ja vaikutuksia kokonaisbilirubiiniin ja kreatiniiniin testeihin. Jos laboratoriotulokset ja kliiniset havainnot ovat epäjohdonmukaisia, testin uusiminen eri metodia käyttäen voi auttaa määrittämään tulosten oikeellisuutta.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää isomaltia (E953). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eltrombopagin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Kun eltrombopagia annettiin 75 mg kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan yhdessä OATP1B1:n ja BCRP:n substraatin rosuvastatiinin 10 mg:n kerta-annoksen kanssa 39 terveelle aikuiselle tutkittavalle, rosuvastatiinin maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) suureni 103 % (90 %:n luottamusväli: 82 %, 126 %) ja plasman $AUC_{0-\infty}$ suureni 55 % (90 %:n luottamusväli: 42 %, 69 %). Yhteisvaikutuksia voidaan odottaa esiintyvän myös muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien, kuten atorvastatiinin, fluvastatiinin, lovastatiinin, pravastatiinin ja simvastatiinin kanssa. Statiinien annostuksen pienentämistä on harkittava, jos niitä annetaan yhdessä eltrombopagin kanssa, ja potilaiden tilaa on seurattava tarkoin statiinien haittavaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta 5.2).

OATP1B1:n ja BCRP:n substraatit

Eltrombopagin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos sitä annetaan yhtäikaa OATP1B1:n substraattien (esim. metotreksaatin) ja BCRP:n substraattien (esim. topotekaanin ja metotreksaatin) kanssa (ks. kohta 5.2).

Sytokromi P450 -entsyymien substraatit

Ihmisen maksan mikrosomeissa tehdyissä tutkimuksissa eltrombopagi (enintään 100 μ M) ei estänyt CYP450-entsyymien 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ja 4A9/11 toimintaa *in vitro*, ja se esti CYP2C8- ja CYP2C9-entsyymien toimintaa, kun koetinsubstraatteina käytettiin paklitakselia ja diklofenaakkia. Tutkimuksissa, joissa eltrombopagia annettiin 24 terveelle miehelle 75 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan, eltrombopagi ei estänyt eikä indusoinut seuraavien entsyymien koetinsubstraattien metaboliaa ihmiselimistössä: 1A2 (kofeiini), 2C19 (omepratsoli), 2C9 (flurbiprofeeni) ja 3A4 (midatsolaami). Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän, kun eltrombopagia annetaan yhdessä CYP450-entsyymien substraattien kanssa (ks. kohta 5.2).

HCV-proteaaasin estäjät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun eltrombopagia annetaan yhdessä telapreviirin tai bosepreviirin kanssa. Telapreviirin pitoisuus plasmassa ei muuttunut, kun eltrombopagia annettiin 200 mg:n kerta-annoksena yhdessä telapreviirin (750 mg 8 tunnin välein) kanssa.

Kun eltrombopagia annettiin 200 mg:n kerta-annoksena yhdessä bosepreviirin (800 mg 8 tunnin välein) kanssa, bosepreviirin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvo plasmassa ei muuttunut, mutta maksimipitoisuus (C_{max}) suureni 20 % ja minimipitoisuus (C_{min}) laski 32 %. Bosepreviirin minimipitoisuuden laskun kliinistä merkitystä ei ole varmistettu. Kliinisen seurannan ja laboratorioseurannan lisäämistä suositellaan HCV-suppression varmentamiseksi.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset eltrombopagiin

Siklosporiini

Eltrombopagialtistuksen havaittiin pienentyvän annettaessa samanaikaisesti eltrombopagihoidoa sekä 200 mg ja 600 mg siklosporiiniannoksia (BCRP:n estäjä). Kun samanaikaisesti annettiin 200 mg siklosporiinia, eltrombopagin C_{max} -arvo pieneni 25 % ja $AUC_{0-\infty}$ -arvo pieneni 18 %. Kun samanaikaisesti annettiin 600 mg siklosporiinia, eltrombopagin C_{max} -arvo pieneni 39 % ja $AUC_{0-\infty}$ -arvo pieneni 24 %. Eltrombopagin annosta voidaan säätää hoidon aikana perustuen potilaan trombosyyttiarvoihin (ks. kohta 4.2). Trombosyyttiarvoa tulee seurata vähintään kerran viikossa 2-3 viikon ajan, jos eltrombopagihoidoa annetaan samanaikaisesti siklosporiinihoidon kanssa. Eltrombopagin annosta joudutaan mahdollisesti suurentamaan trombosyyttiarvoihin perustuen.

Moniarvoiset kationit (kelatoivat aineet)

Eltrombopagi kelatoituu moniarvoisten kationien, kuten raudan, kalsiumin, magnesiumin, alumiinin, seleenin ja sinkin, vaikutuksesta. Kun eltrombopagia annettiin 75 mg:n kerta-annoksena moniarvoisia kationeja sisältävän antasidin (1524 mg alumiinihydroksidia ja 1425 mg magnesiumkarbonaattia) kanssa, eltrombopagin $AUC_{0-\infty}$ -arvo plasmassa pieneni 70 % (90 %:n luottamusväli: 64 %, 76 %) ja C_{max} -arvo pieneni 70 % (90 %:n luottamusväli: 62 %, 76 %). Eltrombopagi on otettava vähintään kaksi tuntia ennen antasidien, maitotuotteiden tai moniarvoisia kationeja sisältävien kivennäisainevalmisteiden kaltaisia valmisteita tai vähintään neljä tuntia näiden jälkeen, jotta vältetään kelatoituminen, joka vähentää merkittävästi eltrombopagin imeytymistä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Lopinaviiri/ritonaviiri

Eltrombopagin käyttö yhtäkaa lopinaviirin/ritonaviirin kanssa voi pienentää eltrombopagipitoisuutta. Tutkimuksessa, jossa 40 terveelle tutkittavalle annettiin eltrombopagia 100 mg:n kerta-annoksena yhdessä toistuvien lopinaviiri/ritonaviiriannosten (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, eltrombopagin $AUC_{0-\infty}$ plasmassa pieneni 17 % (90 %:n luottamusväli: 6,6 %, 26,6 %). Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos eltrombopagia annetaan yhdessä lopinaviiri/ritonaviirihoitoon kanssa. Trombosyyttiarvoja on seurattava tarkoin, jotta mahdolliset eltrombopagiannoksen muutokset tehdään asianmukaisin perustein, kun lopinaviiri/ritonaviirihoito aloitetaan tai lopetetaan.

CYP1A2:n ja CYP2C8:n estäjät ja induktorit

Eltrombopagi metaboloituu useita reittejä pitkin, myös CYP1A2-, CYP2C8-, UGT1A1- ja UGT1A3-entsyymien välityksellä (ks. kohta 5.2). Vain yhden entsyymin vaikutusta estävät tai indusoivat lääkevalmisteet eivät todennäköisesti vaikuta merkittävästi eltrombopagin pitoisuuteen plasmassa. Sen sijaan useita entsyymejä estävät tai indusoivat valmisteet saattavat suurentaa (esim. fluvoksamiini) tai pienentää (esim. rifampisiini) eltrombopagipitoisuutta.

HCV-proteasiin estäjät

Lääkeaineiden farmakokineettisen yhteisvaikutustutkimuksen tulokset osoittavat, ettei eltrombopagin pitoisuus plasmassa muuttunut kliinisesti merkittävästi, kun sitä annettiin 200 mg:n kerta-annoksena yhtäaikaan toistuvien bosepreviiriannosten (800 mg 8 tunnin välein) tai telapreviiriannosten (750 mg 8 tunnin välein) kanssa.

ITP:n hoidossa käytettävät lääkkeet

Kliinisissä tutkimuksissa eltrombopagia on annettu yhdessä seuraavien ITP:n hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa: kortikosteroidit, danatsoli ja/tai atsatiopriini, laskimoon annettava immunoglobuliinihoito (IVIG) ja anti-D-immunoglobuliini. Trombosyyttiarvoja on seurattava, kun eltrombopagia annetaan yhdessä muiden ITP-lääkkeiden kanssa, jotta vältettäisiin suositellun raja-alueen ulkopuoliset trombosyyttiarvot (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Eltrombopagin anto tablettina tai jauheena oraalisuspensiota varten runsaskalsiumisen aterian (esim. maitotuotteita sisältävän aterian) yhteydessä pienensi merkittävästi eltrombopagin $AUC_{0-\infty}$ - ja C_{max} -arvoja plasmassa. Sen sijaan eltrombopagin anto 2 tuntia ennen runsaskalsiumista aterialla tai 4 tuntia sellaisen jälkeen tai yhdessä vähäkalsiumisen ruoan [< 50 mg kalsiumia] kanssa ei muuttanut plasman eltrombopagialtistusta kliinisesti merkittävässä määrin (ks. kohta 4.2).

Tablettimuotoisen 50 mg:n eltrombopagikerta-annoksen anto runsaskalorisen, runsasrasvaisen, maitotuotteita sisältävän vakioaamiaisen yhteydessä pienensi eltrombopagin plasmasta mitatun $AUC_{0-\infty}$ -arvon keskiarvoa 59 % ja plasmasta mitatun C_{max} -arvon keskiarvoa 65 %.

25 mg:n eltrombopagikerta-annoksen anto jauheena oraalisuspensiota varten yhdessä runsaskalsiumisen, kohtalaisesti rasvaa ja kohtalaisesti kaloreita sisältävän aterian yhteydessä pienensi eltrombopagin plasmasta mitatun $AUC_{0-\infty}$ -arvon keskiarvoa 75 % ja plasmasta mitatun C_{max} -arvon keskiarvoa 79 %. Altistuksen pieneminen oli vähäisempää, kun 25 mg:n eltrombopagikerta-annos jauheena oraalisuspensiota varten annettiin 2 tuntia ennen runsaskalsiumista aterialla ($AUC_{0-\infty}$ -arvon keskiarvo pieneni 20 % ja C_{max} -arvon keskiarvo 14 %).

Vähäkalsiuminen ruoka (< 50 mg kalsiumia) – kuten hedelmät, vähärasvainen kinkku, naudanliha ja kivennäisaineilla rikastamaton (ei lisättyä kalsiumia, magnesiumia eikä rautaa) hedelmämehu, rikastamaton soijamaito ja rikastamattomat viljatuotteet – ei vaikuttanut merkittävästi plasman eltrombopagialtistukseen, olipa ruoan kalori- ja rasvasisältö mikä tahansa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja eltrombopagin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Eltrombopag Accord -valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisyohjeet miehille ja naisille

Eltrombopag Accord -valmisteen käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö eltrombopagi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeiden perusteella eltrombopagi erittyy todennäköisesti maitoon (ks. kohta 5.3), joten äidinmaitoa saavaan lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko eltrombopagihoido ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu altistustasoilla, jotka vastasivat ihmisen altistusta. Ihmisiin kohdistuvaa riskiä ei kuitenkaan voida sulkea pois (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Eltrombopagilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaan kliininen tila ja eltrombopagin haittavaikutusprofiili, mukaan lukien huimaus ja alentunut vireystila, on otettava huomioon, kun arvioidaan potilaan kykyä selviytyä harkintakykyä ja motorisia tai kognitiivisia taitoja vaativista tehtävistä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Immunologinen trombosytopenia aikuispotilailla ja pediatriisilla potilailla

Eltrombopagin turvallisuutta arvioitiin aikuispotilailla (N = 763) yhdistämällä tiedot kaksoissokkoutetuista, lumekontrolloiduista tutkimuksista TRA100773A ja B, TRA102537 (RAISE) ja TRA113765, joissa 403 potilasta altistui eltrombopagille ja 179 lumelääkkeelle. Lisäksi arvioinnissa käytettiin tietoja valmistuneista avoimista tutkimuksista (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) ja TRA112940 (ks. kohta 5.1). Potilaat saivat tutkimuslääkettä enintään 8 vuoden ajan (EXTEND-tutkimuksessa). Tärkeimmät vakavat haittavaikutusreaktiot olivat maksatoksisuus ja tromboottiset/tromboemboliset tapahtumat. Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi vähintään 10 %:lla potilaista, olivat pahoinvointi, ripuli, alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen ja selkäkipu.

Eltrombopagin turvallisuus pediatriisilla potilailla (1–17 vuoden ikäisillä), joilla on aiemmin hoidettu ITP, on osoitettu kahdessa tutkimuksessa (N = 171) (ks. kohta 5.1). PETIT2 (TRA115450) oli kaksiosainen, kaksoissokkoutettu ja avoin satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan eltrombopagia (n = 63) tai lumelääkettä (n = 29) enintään 13 viikon ajan tutkimuksen satunnaistetussa vaiheessa. PETIT (TRA108062) oli kolmiosainen, porrastetuin kohortein toteutettu, avoin ja kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan eltrombopagia (n = 44) tai lumelääkettä (n = 21) enintään 7 viikon ajan. Haittavaikutusprofiili oli verrannollinen aikuisilla todettuun profiiliin, mutta lapsipotilailla havaittiin joitakin lisähaittavaikutuksia, jotka on merkitty ♦-koodilla alla olevassa taulukossa. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 1-vuotiailla pediatriisilla ITP-potilailla (≥ 3 %:lla ja enemmän kuin lumelääkkeellä) olivat ylähengitystieinfektio, nenä-nielutulehdus, yskä, kuume, vatsakivut, suunielun kipu, hammassärky ja voimakas nuha.

Trombosytopenia ja HCV-infektio aikuispotilailla

ENABLE 1 (TPL103922, n = 716; 715 sai eltrombopagihoidoa) ja ENABLE 2 (TPL108390, n = 805) olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, lumekontrolloituja monikeskustutkimuksia, joissa arvioitiin eltrombopagin tehoa ja turvallisuutta trombosytopenisillä HCV-infektiota sairastavilla potilailla, jotka soveltuivat muutoin aloittamaan viruslääkityksen. HCV-tutkimuksien turvallisuuspopulaatioon kuuluivat kaikki satunnaistetut potilaat, jotka saivat kaksoissokkoutettua

tutkimusvalmistetta ENABLE 1 -tutkimuksen osassa 2 (eltrombopagihoido n = 450, lumelääkehoito n = 232) tai ENABLE 2 -tutkimuksessa (eltrombopagihoido n = 506, lumelääkehoito n = 252). Potilaat analysoitiin heidän saamansa hoidon mukaan (turvallisuuden koko kaksoissokkoutettu populaatio, eltrombopagi n = 955 ja lumelääke n = 484). Tärkeimmät tutkimuksessa havaitut vakavat haittavaikutukset olivat maksatoksisuus ja tromboottiset/tromboemboliset tapahtumat. Yleisimmät haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 10 %:lla potilaista, olivat päänsärky, anemia, heikentynyt ruokahalu, yskä, pahoinvointi, ripuli, hyperbilirubinemia, hiustenlähtö, kutina, lihaskivut, kuume, väsymys, influenssan kaltainen sairaus, voimattomuus, vilunväreet ja turvotus.

Vaikea aplastinen anemia aikuispotilailla

Eltrombopagin turvallisuutta vaikeassa aplastisessa anemiassa arvioitiin yhden haaran avoimessa tutkimuksessa (N = 43), jossa 11 potilasta (26 %) sai hoitoa > 6 kuukauden ajan ja 7 potilasta (16 %) > 1 vuoden ajan (ks. kohta 5.1). Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi vähintään 10 %:lla potilaista, olivat päänsärky, huimaus, yskä, suunielun kipu, voimakas nuha, pahoinvointi, ripuli, vatsakivut, kohonneet transaminaasiarvot, nivelkivut, raajakivut, lihasspasmit, väsymys ja kuume.

Luettelo haittavaikutuksista

Alla luetellaan MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan haittavaikutukset, aikuisten ITP-tutkimuksissa (N = 763), lasten ITP-tutkimuksissa (N = 171), C-hepatiittitutkimuksissa (N = 1 520), vaikeaa aplastista anemiam koskevista tutkimuksista (N = 43) ja markkinoilletulon jälkeisissä ilmoituksissa. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on esitetty yleisyysjärjestyksessä yleisimmästä alkaen. Kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainittava yleisyysluokka perustuu seuraavaan käytäntöön (CIOMS III): hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

ITP-tutkimukset

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Nenänielutulehdus*, ylähengitystieinfektio*
	Yleinen	Nielutulehdus, influenssa, suun herpesinfektio, keuhkokuume, nenän sivuontelotulehdus, nielurisatulehdus, hengitysteiden infektio, ientulehdus
	Melko harvinainen	Ihoinfektio
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinainen	Rektosigma-alueen syöpä
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia, eosinofilia, leukosytoosi, trombosytopenia, alentunut hemoglobiiniarvo, alentunut leukosyyttiarvo
	Melko harvinainen	Anisosytoosi, hemolyyttinen anemia, myelosytoosi, sauvatumaisten neutrofiilien lisääntyminen, myelosyyttien esiintyminen, kohonnut trombosyyttiarvo, kohonnut hemoglobiiniarvo
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hypokalemia, heikentynyt ruokahalu, kohonnut veren virtsahappoarvo
	Melko harvinainen	Ruokahaluttomuus, kihti, hypokalsemia

Psykykkiset häiriöt	Yleinen	Unihäiriöt, masennus
	Melko harvinainen	Apatia, muuttunut mieliala, itkuisuus
Hermosto	Yleinen	Parestesiat, heikentynyt tuntoaisti, uneliaisuus, migreeni
	Melko harvinainen	Vapina, tasapainohäiriö, dysestesia, hemipareesi, aurallinen migreeni, perifeerinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, puhehäiriö, toksinen neuropatia, vaskulaarinen päänsärky
Silmät	Yleinen	Silmien kuivuminen, näön hämärtäminen, silmäkipu, heikentynyt näöntarkkuus
	Melko harvinainen	Mykiön samentumat, hajataitaisuus, kuorikaihi, lisääntynyt kyynelvuoto, verkkokalvon verenvuoto, verkkokalvon pigmenttiepителиopatia, heikentynyt näkö, poikkeavat tulokset näöntarkkuuden mittauksissa, luomitulehdus, keratoconjunctivitis sicca
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Korvakipu, huimaus (vertigo)
Sydän	Melko harvinainen	Takykardia, akuutti sydäninfarkti, kardiovaskulaarisairaus, syanoosi, sinustakykardia, QT-ajan pidentyminen sydänsähkökäyrässä
Verisuonisto	Yleinen	Syvä laskimotromboosi, verenpurkaumat, kuumat aallot
	Melko harvinainen	Embolia, pinnallinen tromboflebiitti, kasvojen ja kaulan punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Yskä [♦]
	Yleinen	Suunielun kipu [♦] , voimakas nuha [♦]
	Melko harvinainen	Keuhkoembolia, keuhkoinfarkti, epämiellyttävä tunne nenässä, suunielun rakkulat, nenän sivuonteloiden häiriöt, uniapneaoireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli
	Yleinen	Suun haavauma, hammassärky [♦] , oksentelu, vatsakipu [*] , suun verenvuoto, ilmavaivat [*] Hyvin yleinen pediatriisilla ITP-potilailla
	Melko harvinainen	Suun kuivuminen, kielikipu, vatsan aristus, ulosteiden värimuutokset, ruokamyrkytys, tihentynyt ulostaminen, verioksennukset, suun vaivat
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo [†]
	Yleinen	Kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo [†] , hyperbilirubinemia, maksan toimintahäiriö
	Melko harvinainen	Kolestaasi, maksavaurio, maksatulehdus, lääkaineen aiheuttama maksavaurio
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma, hiustenlähtö, runsas hikoilu, yleistynyt kutina, petekiat
	Melko harvinainen	Nokkosihottuma, dermatoosi, kylmä hiki, punoitus, melanoosi, pigmenttihäiriö, ihon värimuutokset, ihon hilseily
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Selkäkipu
	Yleinen	Lihaskipu, lihaskouristukset, muskuloskeletaalin kipu, luukipu
	Melko harvinainen	Lihashäikkous
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Proteinuria, kohonnut veren kreatiniiniarvo, tromboottinen mikroangiopatia ja sen yhteydessä munuaisten vajaatoiminta [‡]
	Melko harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta, leukosyturia, lupusnefriitti, tihentynyt virtsaamistarve yöllä, kohonnut veren urea-arvo, suurentunut virtsan proteiini-kreatiniinisuhde

Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Runsaat kuukautiset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Kuume*, rintakipu, voimattomuus * Hyvin yleinen pediatriassa ITP-potilailla
	Melko harvinainen	Kuumuuden tunne, suonipunktiokohdan verenvuoto, hermostuneisuuden tunne, haavatulehdus, yleinen huonovointisuus, vierasesineen tunne
Tutkimukset	Yleinen	Kohonnut veren alkalinen fosfataasiarvo
	Melko harvinainen	Kohonnut veren albumiiniarvo, suurentunut kokonaisproteiinipitoisuus, alentunut veren albumiiniarvo, kohonnut virtsan pH-arvo
Vammat ja myrkytykset	Melko harvinainen	Auringonpoltama

* Lapsilla (1–17-vuotiailla) tehdyissä tutkimuksissa havaittuja lisähaittavaikutuksia.

† Kohonneita alaniini- ja aspartaattiaminotransferaasiarvoja voi esiintyä samanaikaisesti, joskin se on harvinaisempaa.

‡ Yhdistelmä haittavaikutuksista ”akuutti munuaisvaurio” ja ”munuaisten vajaatoiminta”

C-hepatiittitutkimukset (yhdistelmähoito antiviraalisen interferoni- ja ribaviriinihoidon kanssa)

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Virtsatieinfektio, ylähengitystieinfektio, keuhkoputkitulehdus, nasofaryngiitti, influenssa, suun herpesinfektio
	Melko harvinainen	Maha-suolitulehdus, nielutulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen	Pahanlaatuinen maksakasvain
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia
	Yleinen	Veren imusolujen niukkuus (lymfopenia)
	Melko harvinainen	Hemolyyttinen anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
	Yleinen	Hyperglykemia, epätavallinen painon lasku
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Masentuneisuus, ahdistuneisuus, unihäiriöt
	Melko harvinainen	Sekavuustila, kiihtyneisyys
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Heitehuimaus, tarkkaavuushäiriö, makuhäiriö, maksaenkefalopatia, horros, muistin heikkeneminen, parestesiat
Silmät	Yleinen	Kaihi, verkkokalvon eksudaatit, kuivasilmäisyys, silmien keltaisuus, verkkokalvon verenvuoto
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Huimaus (vertigo)
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Yskä
	Yleinen	Hengenahdistus, suunielun kipu, rasisushengenahdistus, limaa irrottava yskä

Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli
	Yleinen	Oksentelu, askites, vatsakipu, ylävatsakipu, ruoansulatushäiriöt, kuiva suu, ummetus, vatsan pingotus, hammassärky, suutulehdus, refluksitauti, peräpukamat, vatsavaivat, ruokatorven laskimolaajentumat
	Melko harvinainen	Ruokatorven laskimolaajentumien verenvuoto, mahatulehdus, aftainen suutulehdus
Maksa ja sappi	Yleinen	Hyperbilirubinemia, keltaisuus, lääkeaineen aiheuttama maksavaurio
	Melko harvinainen	Porttilaskimotromboosi, maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Kutina
	Yleinen	Ihottuma, kuiva iho, ekseema, kutiseva ihottuma, punoitus, voimakas hikoilu, yleistynyt kutina, hiustenlähtö
	Melko harvinainen	Ihovaurio, ihon värimuutokset, ihon hyperpigmentaatio, yöhikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihaskipu
	Yleinen	Nivelkipu, lihaskouristukset, selkäkipu, raajakipu, lihas- ja luustokipu, luukipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Tromboottinen mikroangiopatia ja sen yhteydessä akuutti munuaisvaurio [†] , kipu virtsatessa (dysuria)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume, väsymys, influenssan kaltainen sairaus, voimattomuus, vilunväristykset
	Yleinen	Ärtisyys, kipu, huonovointisuus, pistoskohdan reaktiot, muu kuin sydänperäinen rintakipu, turvotus, perifeerinen edeema
	Melko harvinainen	Pistoskohdan kutina, pistoskohdan ihottuma, epämiellyttävä tunne rintakehässä
Tutkimukset	Yleinen	Kohonnut veren bilirubiiniarvo, painon lasku, pienentynyt veren valkosolumäärä, alentunut hemoglobiiniarvo, pienentynyt neutrofiilimäärä, kohonnut INR-arvo, pidentynyt tromboplastiiniaika (APTT), kohonnut verensokeriarvo, alentunut veren albumiiniarvo
	Melko harvinainen	Pidentynyt QT-aika sydänsähkökäyrässä

[†] Yhdistelmä haittavaikutuksista ”oliguria”, ”munuaisten vajaatoiminta” ja ”munuaistoiminnan heikentyminen”

Vaikean aplastisen anemian tutkimuspopulaatio

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Neutropenia, pernainfarkti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Raudan liikavarastoituminen, ruokahalun heikentyminen, hypoglykemia, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Ahdistuneisuus, masennus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus
	Yleinen	Pyörtyminen
Silmät	Yleinen	Silmien kuivuus, kaihi, silmien keltaisuus, näön hämärtyminen, näköhäiriöt, lasiaissamentumat
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Yskä, suu-nielukipu, voimakas nuha
	Yleinen	Nenäverenvuoto

Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, pahoinvointi, ienverenvuoto, vatsakipu
	Yleinen	Suun limakalvon rakkulat, suukipu, oksentelu, epämukava tunne vatsassa, ummetus, vatsan pullotus, dysfagia, ulosteiden värimuutokset, kielen turvotus, ruoansulatuskanavan motiliteettihäiriö, ilmavaivat
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Transaminaasiarvojen kohoaminen
	Yleinen	Hyperbilirubinemia, keltaisuus
	Tuntematon	Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio* * Tapauksia lääkeaineen aiheuttamasta maksavauriosta on ilmoitettu ITP- ja HCV-potilailla
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Petekiat, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, ihomuutos, makulaarinen ihottuma
	Tuntematon	Ihon värimuutokset, ihon hyperpigmentaatio
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu, raajakipu, lihasspasmit
	Yleinen	Selkäkipu, lihaskipu, luukipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Kromaturia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys, kuume, vilunväristykset
	Yleinen	Astenia, ääreisosien turvotus, huonovointisuus
Tutkimukset	Yleinen	Veren kreatiini-kinaasiarvon kohoaminen

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Tromboottiset /tromboemboliset tapahtumat

Kolmessa kliinisessä vertailututkimuksessa ja kahdessa ei-vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa, joissa eltrombopagia annettiin ITP:tä sairastaville aikuispotilaille (n = 446), 17 potilaalla esiintyi yhteensä 19 tromboembolista tapahtumaa, joita olivat (yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä) syvä laskimotromboosi (n = 6), keuhkoembolia (n = 6), akuutti sydäninfarkti (n = 2), aivoinfarkti (n = 2), embolia (n = 1) (ks. kohta 4.4).

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n=288, turvallisuuspopulaatio) eltrombopagia annettiin 2 viikon ajan ennen invasiivisia toimenpiteitä. Kuudella (4 %) 143:sta eltrombopagia saaneesta aikuispotilaasta, joilla oli krooninen maksasairaus, todettiin yhteensä seitsemän porttilaskimojärjestelmän tromboembolista tapahtumaa ja kahdella (1 %) 145 potilaasta lumeryhmässä todettiin kolme tromboembolista tapahtumaa. Viidellä kuudesta eltrombopagilla hoidetusta potilaasta todettiin tromboembolisia komplikaatioita trombosyyttiarvon ollessa > 200 000/μl.

Erityistä riskitekijää ei identifioitu niiltä potilailta, jotka saivat tromboembolisia tapahtumia lukuun ottamatta trombosyyttiarvoa $\geq$ 200 000/μl (ks. kohta 4.4).

C-hepatiittia sairastavien trombosytopeniapotilaiden kontrolloiduissa tutkimuksissa (n = 1439) eltrombopagia saaneista 955 potilaasta 38:lla (4 %) oli jokin tromboembolinen tapahtuma ja lumeryhmän 484 potilaasta kuudella (1 %) todettiin tromboembolisia tapahtumia. Porttilaskimotromboosi oli yleisin tromboembolinen tapahtuma molemmissa ryhmissä (2 %:lla eltrombopagiryhmän ja < 1 %:lla lumeryhmän potilaista) (ks. kohta 4.4). Tromboembolisten tapahtumien riski oli kaksinkertainen potilailla, joilla oli matala albumiiniarvo ($\leq$ 3,5 g/dl) tai MELD-pistearvo $\geq$ 10, verrattuna potilaisiin, joiden albumiiniarvot olivat korkeammat. Yli 60-vuotiailla potilailla tromboembolisten tapahtumien riski oli 2-kertainen nuorempiin potilaisiin verrattuna.

Maksan dekompenzaatio (yhteiskäyttö interferonin kanssa)

Kroonista C-hepatiittia sairastaville kirroosipotilaille saattaa kehittyä maksan dekompenzaatio alfainterferonihoidon aikana. C-hepatiittia sairastavien trombosytopeniapotilaiden kahdessa

kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa maksan dekompensoitua (askites, maksaenkefalopatia, laskimolaajentumien verenvuoto, spontaani bakteeriperitoniitti) raportoitiin useammin eltrombopagia saaneissa hoitohaarassa (11 %) kuin lumevalmistetta saaneissa haarassa (6 %). Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa matala albumiiniarvo ($\leq 3,5$ g/dl) tai MELD-pistearvo ≥ 10 , oli 3 kertaa suurempi maksan dekompensoinnin riski ja suurentunut kuolemaan johtavan haattatapahtuman riski kuin potilailla, joilla oli lievempi maksasairaus. Eltrombopagia pitäisi antaa näille potilaille vain, jos hoidon odotettavissa olevia hyötyjä on punnittu huolellisesti riskejä vastaan. Tällaisten potilaiden tilaa on seurattava tarkoin maksan dekompensoinnin löydösten ja oireiden havaitsemiseksi (ks. kohta 4.4).

Maksatoksisuus

Kroonisen ITP:n hoitoa koskeneissa kontrolloiduissa kliinisissä eltrombopagitutkimuksissa todettiin seerumin ALAT-arvon, ASAT-arvon ja bilirubiinipitoisuuden nousua (ks. kohta 4.4).

Löydökset olivat lähinnä lieviä (aste 1–2) ja korjautuvia, eikä niihin liittynyt kliinisesti merkittäviä oireita, jotka viittaisivat maksan toiminnan heikentymiseen. Kroonista ITP:tä sairastavilla aikuisilla toteutetuissa 3:ssa lumekontrolloidussa tutkimuksessa 1:llä lumelääkeryhmän potilaalla ja 1:llä eltrombopagiryhmän potilaalla todettiin asteen 4 poikkeavuus maksan toimintakokeessa. Kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa kroonista ITP:tä sairastavilla pediatriisilla potilailla (1–17 vuoden ikäisillä) ALAT-arvon nousua tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ ilmoitettiin 4,7 %:lla eltrombopagiryhmän potilaista ja 0 %:lla lumelääkeryhmän potilaista.

HCV-infektiota sairastaneiden potilaiden hoitoa arvioineissa 2:ssa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ALAT- tai ASAT-arvon nousua tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ ilmoitettiin 34 %:lla eltrombopagiryhmän potilaista ja 38 %:lla lumelääkeryhmän potilaista. Useimmilla potilailla, jotka saavat eltrombopagia yhdessä peginterferoni- ja ribaviirihoitoon kanssa, esiintyy epäsuoraa hyperbilirubinemiaa. Kokonaisbilirubiinipitoisuuden nousua tasolle $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ ilmoitettiin yhteensä 76 %:lla eltrombopagiryhmän potilaista ja 50 %:lla lumelääkeryhmän potilaista.

Yksiryhmäisessä vaiheen II monoterapiatutkimuksessa hoitoresistenttiä vaikeaa aplastista anemiam sairastavilla potilailla ilmoitettiin ALAT- tai ASAT-arvon nousua tasolle $> 3 \times \text{ULN}$ ja samanaikaista (epäsuoraa) kokonaisbilirubiinipitoisuuden nousua tasolle $> 1,5 \times \text{ULN}$ ilmoitettiin 5 %:lla potilaista. Kokonaisbilirubiinipitoisuuden nousua tasolle $> 1,5 \times \text{ULN}$ esiintyi 14 %:lla potilaista.

Trombosytopenia hoidon päättymisen jälkeen

Kolmessa kontrolloidussa kliinisessä ITP-tutkimuksessa trombosyyttiarvo laski tilapäisesti lähtötason alapuolelle hoidon lopettamisen jälkeen 8 prosentilla eltrombopagia ja 8 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista (ks. kohta 4.4).

Lisääntynyt luuytimen retikuliini

Koko tutkimusohjelman aikana yhdelläkään potilaalla ei havaittu viitteitä kliinisesti merkittävistä luuytimen poikkeavuuksista eikä luuytimen vajaatoiminnan kliinisiä löydöksiä. Pienellä määrällä ITP-potilaita eltrombopagihoidon keskeytettiin luuytimen retikuliinin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Sytogeneettiset poikkeavuudet

Hoitoresistenttiä vaikeaa aplastista anemiam koskeneissa kliinisessä vaiheen II eltrombopagitutkimuksessa, jossa aloitusannos oli 50 mg/vrk (annosta suurennettiin 2 viikon välein enintään tasolle 150 mg/vrk) (ELT112523), uusia sytogeneettisiä poikkeavuuksia havaittiin 17,1 %:lla aikuispotilaista (7/41 [joista 4 potilaalla oli muutoksia kromosomissa 7]). Mediaaniaika sytogeneettisen poikkeavuuden kehittymiseen oli tutkimuksessa 2,9 kuukautta.

Hoitoresistenttiä vaikeaa aplastista anemiam koskeneissa vaiheen II kliinisessä tutkimuksessa, jossa eltrombopagiannos oli 150 mg/vrk (annosta muutettiin etnisen taustan tai iän perusteella) (ELT116826), uusia sytogeneettisiä poikkeavuuksia havaittiin 22,6 %:lla aikuispotilaista (7/31 [joista

3 potilaalla oli muutoksia kromosomissa 7)). Kaikki 7 potilasta olivat lähtötilanteessa sytogeneettisesti normaaleja. Kuudella potilaalla todettiin sytogeneettinen poikkeavuus 3 kuukauden eltrombopagihoidon jälkeen ja yhdellä potilaalla 6 hoitokuukauden jälkeen.

Pahanlaatuiset verisairaudet

Yksiryhmäisessä, avoimessa tutkimuksessa vaikeaa aplastista anemiaa sairastavilla potilailla kolmella (7 %) potilaalla todettiin eltrombopagihoidon jälkeen myelodysplastinen oireyhtymä ja kahdessa meneillään olevassa tutkimuksessa (ELT116826 ja ELT116643) myelodysplastinen oireyhtymä tai akuutti myeloinen leukemia on todettu toisessa tutkimuksessa 1 potilaalla 28:sta (4 %) ja toisessa 1 potilaalla 62:sta (2 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa trombosyyttiarvo saattaa nousta huomattavasti, mikä voi johtaa tromboottisiin/tromboembolisiin komplikaatioihin. Yliannostustapauksissa on harkittava metallikationeja sisältävien valmisteiden (esimerkiksi kalsium-, alumiini- tai magnesiumvalmisteiden) antoa suun kautta, sillä ne kelatoivat eltrombopagia ja vähentävät sen imeytymistä. Trombosyyttiarvoja on seurattava tarkoin. Eltrombopagihoidon aloitus on aloitettava uudelleen annostusta ja antotapaa koskevia suosituksia noudattaen (ks. kohta 4.2).

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu yksi yliannostustapaus, jossa potilas otti 5000 mg eltrombopagia. Raportoituja haittavaikutuksia olivat lievä ihottuma, ohimenevä bradykardia, ALAT- ja ASAT-arvon nousu ja väsymys. Maksaentsyymi-arvot mitattiin 2.–18. päivänä yliannoksen jälkeen, ja suurin ASAT-arvo oli 1,6-kertainen, ALAT-arvo 3,9-kertainen ja kokonaisbilirubiiniarvo 2,4-kertainen normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuna. Trombosyyttiarvo oli 672 000/μl 18. päivänä yliannoksen jälkeen, ja trombosyyttien huippuarvo oli 929 000/μl. Kaikki tapahtumat korjautuivat hoidon jälkeen ilman jälkiseurauksia.

Koska eltrombopagi ei erity merkittävässä määrin munuaisten kautta ja se sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, hemodialyysillä ei todennäköisesti voida tehostaa merkittävästi eltrombopagin eliminoitumista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hyytymistä edistävät lääkkeet, muut systeemisesti käytettävät hemostaatit, ATC-koodi: B02BX05.

Vaikutusmekanismi

Trombopoietiini on tärkein megakaryopoiesiin ja trombosyyttien tuotannon säätelyyn osallistuva sytokiini, ja se on TPO-reseptorin endogeeninen ligandi. Eltrombopagi vaikuttaa ihmisen TPO-reseptorin transmembraaniseen osaan ja käynnistää signaalinvälitysreaktioita, jotka ovat samankaltaisia mutta eivät täysin identtisiä endogeenisen trombopoietiinin (TPO) käynnistämien reaktioiden kanssa, mikä saa aikaan proliferaation ja erilaistumisen luuytimen progenitorisoluista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Immunologisen (primaarisen) trombosytopenian (ITP) tutkimukset

Eltrombopagin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahdessa vaiheen III satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa, RAISE (TRA102537) ja TRA100773B, ja kahdessa avoimessa tutkimuksessa, REPEAT (TRA108057) ja EXTEND (TRA105325) aikaisemmin hoitoa saaneiden ITP:tä sairastavien aikuispotilaiden hoidossa. Eltrombopagia annettiin yhteensä 277 ITP-potilaalle vähintään 6 kuukauden ajan ja 202 potilaalle vähintään 1 vuoden ajan. Eltrombopagin tehoa ja turvallisuutta sekä sen kykyä tuottaa hoidon lopetuksen jälkeen kestävä vaste arvioitiin yksiryhmäisessä vaiheen II TAPER (CETB115J2411) -tutkimuksessa 105:llä ITP:tä sairastavalla aikuispotilaalla, joiden tauti oli relapsoinut tai joilla ensilinjan kortikosteroidihoito ei tuottanut vastetta.

Kaksoissokko-lumevertailututkimukset

RAISE:

197 ITP-potilasta jaettiin satunnaistetusti suhteessa 2:1 eltrombopagia (n = 135) ja lumevalmistetta (n = 62) saaneisiin ryhmiin, ja satunnaistaminen ositettiin splenektomiastatuksen, lähtötilanteen ITP-lääkkeiden käytön ja lähtötilanteen trombosyyttiarvon mukaan. Eltrombopagiannosta säädettiin 6 kuukauden hoitojakson aikana yksilöllisesti trombosyyttiarvojen perusteella. Kaikki potilaat aloittivat eltrombopagihoidon 50 mg:n annoksella. Päivän 29 jälkeen hoidon loppuun asti 15–28 % eltrombopagihoidoa saaneista potilaista sai ≤ 25 mg:n ylläpitoannosta ja 29–53 % sai 75 mg:n annosta.

Lisäksi potilaat pystyivät vähentämään muiden samanaikaisten ITP-lääkkeiden käyttöä, ja he saivat varahoitoja paikallisten hoitosuositusten mukaisesti. Yli puolet kaikista potilaista kummassakin hoitoryhmässä oli saanut aikaisemmin vähintään kolmea ITP-hoitoa, ja perna oli poistettu 36 prosentilta potilaista.

Trombosyyttiarvojen mediaani oli lähtötilanteessa 16 000/ μ l molemmissa hoitoryhmissä, ja eltrombopagiryhmässä se pysyi tason 50 000/ μ l yläpuolella kaikkien hoitokäyntien aikana 15. päivästä alkaen. Sen sijaan lumeryhmässä trombosyyttiarvojen mediaani pysyi tasolla < 30 000/ μ l koko tutkimuksen ajan.

Merkitsevästi suurempi osa eltrombopagia saaneista potilaista saavutti trombosyyttivasteen 50 000–400 000/ μ l ilman varahoitoa 6 kuukauden hoitojakson aikana, $p < 0,001$. Eltrombopagihoidoa saaneista potilaista 54 % ja lumevalmistetta saaneista 13 % saavutti tämän vastetason 6 viikon hoidon jälkeen. Samanlainen trombosyyttivaste säilyi koko tutkimuksen ajan, ja 6 kuukauden hoitojakson päättyessä hoitovasteen oli saavuttanut 52 % eltrombopagia ja 16 % lumevalmistetta saaneista potilaista.

Taulukko 3 RAISE-tutkimuksen toissijaiset tehoa mittaavat tulokset

	Eltrombopagi N = 135	Lume N = 62
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat		
Niiden viikkojen kumulatiivinen lukumäärä, joina trombosyyttiarvo oli $\geq 50\,000 - 400\,000/\mu\text{l}$, keskiarvo (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Potilaat, joilla $\geq 75\%$ määrittelyistä oli tavoitealueella ($50\,000 - 400\,000/\mu\text{l}$), n (%)	51 (38)	4 (7)
p-arvo ^a	< 0,001	
Potilaita, joilla esiintyi verenvuotoja (WHO:n vaikeusasteluokka 1–4) milloin tahansa 6 kk hoitajakson aikana, n (%)	106 (79)	56 (93)
p-arvo ^a	0,012	
Potilaita, joilla esiintyi verenvuotoja (WHO:n vaikeusasteluokka 2–4) milloin tahansa 6 kk hoitajakson aikana, n (%)	44 (33)	32 (53)
p-arvo ^a	0,002	
Varahoitoa tarvinneita potilaita, n (%)	24 (18)	25 (40)
p-arvo ^a	0,001	
Potilaita, jotka saivat ITP-hoitoa lähtötilanteessa (n)	63	31
Potilaita, jotka yrittivät vähentää lähtötilanteessa käytössä ollutta lääkitystä tai lopettaa sen kokonaan, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
p-arvo ^a	0,016	

a Satunnaistamisen osituksessa käytettyjen muuttujien suhteen korjattu logistinen regressiomalli

b Niistä 63:sta eltrombopagia saaneesta potilaasta, jotka saivat ITP-lääkettä lähtötilanteessa, 21 (33 %) lopetti pysyvästi kaikki lähtötilanteessa käytössä olleet ITP-lääkkeet.

Lähtötilanteessa yli 70 prosentilla kummankin hoitoryhmän ITP-potilaista oli esiintynyt verenvuotoja (WHO:n vaikeusasteluokka 1–4) ja yli 20 prosentilla oli esiintynyt kliinisesti merkittäviä verenvuotoja (WHO:n vaikeusasteluokka 2–4). Eltrombopagihoidon saaneessa ryhmässä niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi verenvuotoja (vaikeusaste 1–4) ja kliinisesti merkittäviä verenvuotoja (vaikeusaste 2–4), pieneni noin 50 % lähtötasosta ja pysyi tällä tasolla koko 6 kuukauden hoitajakson ajan, 15. hoitopäivästä hoidon loppuun asti.

TRA100773B:

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli hoitovasteen saavuttaneiden ITP-potilaiden osuus, kun hoitovasteen saavuttaneiksi määritettiin potilaat, joiden trombosyyttiarvo nousi 43. päivään mennessä tasolle $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ lähtöarvosta $< 30\,000/\mu\text{l}$. Potilaat, jotka jäivät ennenaikaisesti pois tutkimuksesta, koska trombosyyttiarvo oli $> 200\,000/\mu\text{l}$, katsottiin hoitovasteen saavuttaneiksi. Jos potilas keskeytti hoidon mistä tahansa muusta syystä, hoito luokiteltiin tehottomaksi trombosyyttiarvosta riippumatta. Yhteensä 114 potilasta, jotka olivat aikaisemmin saaneet hoitoa ITP:hen, satunnaistettiin suhteessa 2:1 eltrombopagia (n = 76) tai lumevalmistetta (n = 38) saavaan ryhmään.

Taulukko 4 TRA100773B-tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset

	Eltrombopagi N = 74	Lume N = 38
Tärkeimmät ensisijaiset päätetapahtumat		
Tehon analyysiin soveltuneita potilaita, n	73	37
Potilaita, joiden trombosyyttiarvo oli ≥ 50 000/μl enintään 42 vrk jatkuneen hoidon jälkeen (kun lähtöarvo on < 30 000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
p-arvo ^a	< 0,001	
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat		
Potilaita, joille tehtiin verenvuotojen arviointi 43. päivänä, n	51	30
Verenvuoto (WHO:n vaikeusasteluokka 1–4), n (%)	20 (39)	18 (60)
p-arvo ^a	0,029	

a Satunnaistamisen osituksessa käytettyjen muuttujien suhteen korjattu logistinen regressiomalli

Eltrombopagivaste oli samanlainen RAISE- ja TRA100773B-tutkimuksessa lumevalmisteeseen verrattuna riippumatta muiden ITP-lääkkeiden käytöstä, splenektomiasstatuksesta ja trombosyyttien lähtöarvosta ($\leq 15\,000/\mu\text{l}$, $> 15\,000/\mu\text{l}$) satunnaistamisajankohtana.

RAISE- ja TRA100773B-tutkimuksessa niiden ITP-potilaiden alaryhmässä, joiden trombosyytti-arvo oli lähtötilanteessa $\leq 15\,000/\mu\text{l}$, trombosyytti-arvojen mediaanit eivät saavuttaneet tavoitetasoa ($> 50\,000/\mu\text{l}$), vaikka molemmissa tutkimuksissa 43 % näistä eltrombopagia saaneista potilaista saavutti hoitovasteen 6 hoitoviikon jälkeen. Lisäksi RAISE-tutkimuksessa 42 % eltrombopagia saaneista potilaista, joiden trombosyytti-arvo oli lähtötilanteessa $\leq 15\,000/\mu\text{l}$, saavutti hoitovasteen 6 kuukauden hoitojakson loppuun mennessä. RAISE-tutkimuksessa eltrombopagia saaneista potilaista 42–60 % sai 75 mg:n annosta 29. päivästä alkaen hoidon loppuun asti.

Avoimet kontrolloimattomat tutkimukset

REPEAT (TRA108057):

Tämä toistuvilla annoksilla tehty avoin tutkimus (kolme kuuden viikon hoitojaksoa, joiden jälkeen oli neljän viikon hoitotauko) osoitti, ettei eltrombopagin jaksittaiseen käyttöön toistuvina hoitojaksoina liity hoitovasteen heikkenemistä.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopagia annettiin tässä avoimessa jatkotutkimuksessa 302 ITP-potilaalle: 218 potilasta sai hoitoa 1 vuoden ajan, 180 potilasta 2 vuoden ajan, 107 potilasta 3 vuoden ajan, 75 potilasta 4 vuoden ajan, 34 potilasta 5 vuoden ajan ja 18 potilasta 6 vuoden ajan. Trombosyytti-arvon mediaani oli lähtötilanteessa $19\,000/\mu\text{l}$ ennen eltrombopagihoidon aloittamista. Trombosyytti-arvojen mediaani oli 1 vuoden kuluttua tutkimuksen alkamisesta $85\,000/\mu\text{l}$, 2 vuoden kuluttua $85\,000/\mu\text{l}$, 3 vuoden kuluttua $105\,000/\mu\text{l}$, 4 vuoden kuluttua $64\,000/\mu\text{l}$, 5 vuoden kuluttua $75\,000/\mu\text{l}$, 6 vuoden kuluttua $119\,000/\mu\text{l}$ ja 7 vuoden kuluttua $76\,000/\mu\text{l}$.

TAPER (CETB115J2411):

Tässä yksiryhmäisessä vaiheen II tutkimuksessa annettiin eltrombopagihoitoa ITP-potilaille, joilla ensilinjan kortikosteroidihoito oli epäonnistunut, riippumatta taudin toteamisesta kuluneesta ajasta. Tutkimukseen otettiin yhteensä 105 potilasta, jotka aloittivat eltrombopagihoidon annoksella 50 mg kerran vuorokaudessa (25 mg kerran vuorokaudessa itä- tai kaakkoisaasialaistaisille potilaille). Eltrombopagiannosta muutettiin hoitojakson aikana yksilöllisen verihiutalearvon perusteella. Verihiutalearvotavoite oli $\geq 100\,000/\mu\text{l}$.

Tutkimukseen otetuista ja vähintään yhden annoksen eltrombopagia saaneista 105 potilaasta 69 potilasta (65,7 %) suoritti hoidon loppuun ja 36 potilasta (34,3 %) lopetti hoidon ennenaikaisesti.

Analyysi vasteen säilymisestä hoidon jälkeen

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla todettiin vasteen säilyminen hoidon jälkeen kuukauden 12 kohdalla. Jos potilaan trombosyyttiarvo saavutti tason $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ ja pysyi tasolla noin $100\,000/\mu\text{l}$ kahden kuukauden ajan (ei $< 70\,000/\mu\text{l}$:n arvoja), eltrombopagiannosta voitiin asteittain pienentää ja hoito lopettaa. Vasteen säilymiseksi hoidon jälkeen katsottiin se, että potilaan trombosyyttiarvo pysyi tasolla $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ siten, ettei verenvuototapahtumia esiintynyt eikä varahoitoa käytetty, sekä annoksen asteittaisen pienentämisen aikana että hoidon lopetuksen jälkeen kuukauteen 12 asti.

Annoksen asteittaisen pienentämisen kesto määriteltiin yksilöllisesti aloitusannoksen ja potilaan vasteen perusteella. Annoksen pienennysaikataulussa suositeltiin annoksen pienentämistä 25 mg:lla kahden viikon välein, jos trombosyyttiarvot pysyivät vakaina. Kun vuorokausiannos oli pienennetty 25 mg:aan ja tätä annosta oli käytetty kaksi viikkoa, 25 mg:n annos annettiin sen jälkeen joka toinen päivä kahden viikon ajan, minkä jälkeen hoito lopetettiin. Syntyperältään itä-/kaakkoisaasialaisilla potilailla annoksen pienentäminen toteutettiin pienemmillä 12,5 mg:n annosmuutoksilla kahden viikon välein. Jos tauti relapsoi (määritelmänä trombosyyttiarvo $< 30\,000/\mu\text{l}$), potilaalle tarjottiin mahdollisuus uuteen eltrombopagihoidojaksoon asianmukaisella aloitusannoksella.

89 potilasta (84,8 %) saavutti täydellisen vasteen (trombosyyttiarvo $\geq 100\,000/\mu\text{l}$) (Vaihe 1, Taulukko 5) ja 65 potilasta (61,9 %) säilytti täydellisen vasteen vähintään 2 kuukauden ajan ilman $< 70\,000/\mu\text{l}$:n trombosyyttiarvoja (Vaihe 2, Taulukko 5). 44 potilaalla (41,9 %) eltrombopagiannosta pystyttiin pienentämään asteittain ja hoito lopettamaan, säilyttäen trombosyyttiarvojen tason $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ siten, ettei verenvuototapahtumia esiintynyt eikä varahoitoa käytetty (Vaihe 3, Taulukko 3).

Tutkimuksen ensisijainen tavoite saavutettiin, sillä pystyttiin osoittamaan, että eltrombopagilla voitiin saada aikaan vasteen säilyminen hoidon jälkeen kuukauteen 12 asti siten, ettei verenvuototapahtumia esiintynyt eikä varahoitoa käytetty, 32 potilaalla 105:stä tutkimukseen otetusta potilaasta (30,5 %; $p < 0,0001$; 95 % lv 21,9, 40,2) (Vaihe 4, Taulukko 4). Kuukauden 24 kohdalla 20 potilaalla 105:stä tutkimukseen otetusta potilaasta (19,0 %; 95 % lv 12,0, 27,9) todettiin edelleen vasteen säilyminen hoidon jälkeen siten, ettei verenvuototapahtumia ollut esiintynyt eikä varahoitoa käytetty (Vaihe 5, Taulukko 5).

Hoidon lopetuksen jälkeisen vasteen säilymisen mediaanikesto oli kuukauden 12 kohdalla 33,3 viikkoa (vaihteluväli 4–51 viikkoa) ja kuukauden 24 kohdalla 88,6 viikkoa (vaihteluväli 57–107 viikkoa).

Eltrombopagiannoksen asteittaisen pienentämisen ja hoidon lopetuksen jälkeen vaste menetettiin 12 potilaalla, joista kahdeksalle aloitettiin eltrombopagihoido uudelleen ja seitsemällä vaste palautui.

Kaksi vuotta jatkuneen seurantavaiheen aikana 105 potilaasta kuudella (5,7 %) todettiin tromboembolisia tapahtumia: kolmelle potilaalle (2,9 %) kehittyi syvä laskimotromboosi, yhdelle potilaalle (1,0 %) pinnallinen laskimotromboosi, yhdelle potilaalle (1,0 %) lokeroveriviemärin tromboosi, yhdelle potilaalle (1,0 %) aivoverisuonitapahtuma ja yhdelle potilaalle (1,0 %) keuhkoembolia. Näistä kuudesta potilaasta neljällä tromboembolisen tapahtuman ilmoitettiin olleen vähintään astetta 3 ja neljällä tapahtuman ilmoitettiin olleen vakava. Kuolemaan johtaneita tapahtumia ei ilmoitettu.

Hoidon aikana ennen annoksen asteittaista pienentämistä 20 potilaalla 105:stä (19,0 %) esiintyi verenvuototapahtumia, joiden aste vaihteli lievästä vaikeaan. Niistä 65 potilaasta, joille annoksen asteittainen pienentäminen aloitettiin, viidellä (7,7 %) esiintyi annoksen pienentämisen aikana lieviä tai keskivaikeita verenvuototapahtumia. Annoksen asteittaisen pienentämisen aikana ei esiintynyt vaikeita verenvuototapahtumia. Niistä 44 potilaasta, joilla annosta pienennettiin asteittain ja eltrombopagihoido lopetettiin, kahdella (4,5 %) esiintyi hoidon lopetuksen jälkeen kuukauteen 12 mennessä lieviä tai keskivaikeita verenvuototapahtumia. Tällä tarkastelujaksolla ei esiintynyt vaikeita verenvuototapahtumia. Niistä potilaista, joiden eltrombopagihoido lopetettiin ja joiden seuranta jatkui toiseen vuoteen, yhdelläkään ei esiintynyt verenvuototapahtumia toisen vuoden aikana. Kaksivuotisen

seurannan aikana ilmoitettiin kaksi kuolemaan johtanutta kallonsisäistä verenvuototapahtumaa. Molemmat tapahtumat ilmaantuivat hoidon aikana (eivät annoksen asteittaisen pienentämisen yhteydessä). Tapahtumien ei katsottu liittyneen tutkimushoittoon.

Kokonaisturvallisuusanalyysi on yhdenmukainen aiemmin ilmoitettujen tietojen kanssa, eikä ITP-potilaiden eltrombopagihoidon riski-hyötyarvio muutu.

Taulukko 5 Niiden potilaiden osuus, joilla todettiin vasteen säilyminen hoidon jälkeen kuukauden 12 ja kuukauden 24 kohdalla (koko analyysipopulaatio) TAPER-tutkimuksessa

	Kaikki potilaat N = 105		Hypoteesin testaus	
	n (%)	95 % lv	p-arvo	Nolla-hypoteesin hylkäys
Vaihe 1: Potilaat, jotka saavuttivat trombosyyttiä $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ vähintään kerran	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Vaihe 2: Potilaat, joiden trombosyyttiä pysyi vakaana 2 kuukauden ajan arvon $100\,000/\mu\text{l}$ saavuttamisen jälkeen (ei $< 70\,000/\mu\text{l}$:n arvoja)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Vaihe 3: Potilaat, joiden eltrombopagiannosta voitiin pienentää asteittain hoidon lopetukseen asti siten, että trombosyyttiä pysyi tasolla $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ eikä verenvuototapahtumia esiintynyt eikä mitään varahoitoa käytetty	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Vaihe 4: Potilaat, joilla todettiin vasteen säilyminen hoidon jälkeen kuukauden 12 kohdalla siten, että trombosyyttiä pysyi tasolla $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ eikä verenvuototapahtumia esiintynyt eikä mitään varahoitoa käytetty	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	$< 0,0001^*$	Kyllä
Vaihe 5: Potilaat, joilla todettiin vasteen säilyminen hoidon jälkeen kuukaudesta 12 kuukauteen 24 siten, että trombosyyttiä pysyi tasolla $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ eikä verenvuototapahtumia esiintynyt eikä mitään varahoitoa käytetty	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: Hoitoryhmän potilaiden kokonaismäärä, jota käytettiin nimittäjänä prosenttiosuuksien (%) laskennassa.

n: Potilaiden määrä kyseisessä kategoriassa.

Frekvenssijakauman 95 %:n luottamusväli laskettiin Clopper–Pearsonin tarkalla menetelmällä. Clopper–Pearsonin testillä määritettiin, oliko vasteen saaneiden osuus $> 15\%$. Luottamusväli ja p-arvot on ilmoitettu.

* Osoittaa tilastollisen merkitsevyyden (yksisuuntainen) tasolla 0,05.

Tulokset analyysistä, jossa hoitovastetta tarkasteltiin ITP:n toteamisesta kuluneen ajan mukaan. Tutkimuksen 105 potilaasta tehtiin *ad hoc* -analyysi ITP:n toteamisesta kuluneen ajan mukaan. Analyysissä arvioitiin vastetta eltrombopagiin neljässä ITP:n toteamisesta kuluneen ajan mukaan jaetussa kategoriassa (äskettäin todettu ITP < 3 kk; pitkittynyt ITP $3\text{--}< 6$ kk; pitkittynyt ITP $6\text{--}\leq 12$ kk; krooninen ITP > 12 kk). Potilaista 49 %:lla (n = 51) ITP oli todettu < 3 kk aiemmin, 20 %:lla (n = 21) $3\text{--}< 6$ kk aiemmin, 17 %:lla (n = 18) $6\text{--}\leq 12$ kk aiemmin ja 14 %:lla (n = 15) > 12 kk aiemmin.

Tiedonkeruun katkaisupäivään (22.10.2021) mennessä potilaiden eltrombopagialtistuksen mediaanikesto (Q1–Q3) oli 6,2 kk (2,3–12,0 kk). Verihiutalearvon mediaani (Q1–Q3) lähtötilanteessa oli $16\,000/\mu\text{l}$ (7 800–28 000/ μl).

Verihiutalearvovaste, jonka määritelmänä oli verihiutalearvo $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ vähintään kerran viikkoon 9 mennessä ilman varahoitoa, saavutettiin 84 %:lla (95 % lv 71 %, 93 %) äskettäin todettua ITP:tä sairastavista potilaista, 91%:lla (95 % lv 70 %, 99 %) $3\text{--}< 6$ kk aiemmin todettua pitkittynyttä ITP:tä sairastavista potilaista, 94 %:lla (95 % lv 73 %, 100 %) $6\text{--}\leq 12$ kk aiemmin todettua pitkittynyttä ITP:tä sairastavista potilaista ja 87 %:lla (95 % lv 60 %, 98 %) kroonista ITP:tä sairastavista potilaista.

Täydellinen vaste, jonka määritelmänä oli verihiutalearvo $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ vähintään kerran viikkoon 9 mennessä ilman varahoitoa, saavutettiin 75 %:lla (95 % lv 60 %, 86 %) äskettäin todettua ITP:tä sairastavista potilaista, 76%:lla (95 % lv 53 %, 92 %) 3–< 6 kk aiemmin todettua pitkittynyttä ITP:tä sairastavista potilaista, 72 %:lla (95% lv 47 %, 90%) 6– $\leq$ 12 kk aiemmin todettua pitkittynyttä ITP:tä sairastavista potilaista ja 87 %:lla (95 % lv 60 %, 98 %) kroonista ITP:tä sairastavista potilaista.

Pitkäkestoinen vaste, jonka määritelmänä oli verihiutalearvo $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ vähintään 6 peräkkäisellä arviointikerralla 8:sta ilman varahoitoa ensimmäisten 6 tutkimuskuukauden aikana, saavutettiin 71 %:lla (95 % lv 56 %, 83 %) äskettäin todettua ITP:tä sairastavista potilaista, 81%:lla (95 % lv 58 %, 95 %) 3–< 6 kk aiemmin todettua pitkittynyttä ITP:tä sairastavista potilaista, 72 %:lla (95% lv 47 %, 90,3%) 6– $\leq$ 12 kk aiemmin todettua pitkittynyttä ITP:tä sairastavista potilaista ja 80 %:lla (95 % lv 52 %, 96 %) kroonista ITP:tä sairastavista potilaista.

Sellaisten äskettäin todettua tai pitkittynyttä ITP:tä sairastavien potilaiden osuus, joilla ei esiintynyt viikon 4 kohdalla verenvuotoa WHO:n verenvuotoasteikolla arvioituna, oli 88–95 %. Lähtötilanteessa osuus oli 37–57 %. Kroonista ITP:tä sairastavilla osuus oli viikon 4 kohdalla 93 % ja lähtötilanteessa 73 %.

Eltrombopagin turvallisuus oli yhdenmukainen kaikissa ITP-kategorioissa ja vastasi tunnettua turvallisuusprofiilia.

Eltrombopagia muihin hoitovaihtoehtoihin (kuten pernan poistoleikkaus) vertailevia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty. Eltrombopagin pitkäaikaisturvallisuus tulee ottaa huomioon ennen hoidon aloittamista.

Pediatriset potilaat (1–17-vuotiaat)

Eltrombopagin turvallisuutta ja tehoa lapsipotilailla on arvioitu kahdessa tutkimuksessa.

TRA115450 (PETIT2):

Ensisijainen päätetapahtuma oli pitkäkestoinen vaste, jonka määritelmänä oli niiden potilaiden osuus eltrombopagi- ja lumeryhmissä, joilla trombosyyttiarvo suureni tasolle $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ vähintään 6 viikon ajan 8:sta viikosta (ilman varahoitoa) satunnaistetun kaksoissokkoviheen viikkojen 5–12 välillä. Potilailla oli diagnosoitu krooninen ITP vähintään vuotta aiemmin. Ainakin yksi aiempi ITP:n hoito oli ollut tehoton tai tauti oli uusiutunut vähintään yhden aiemman ITP:n hoidon jälkeen tai muita ITP:n hoitoja ei voitu jatkaa lääketieteellisistä syistä johtuen, ja heidän trombosyyttiarvonsa oli $< 30\,000/\mu\text{l}$. 92 potilasta satunnaistettiin kolmea ikäkohorttia käyttäen (suhteessa 2:1) saamaan eltrombopagia (n = 63) tai lumehoitoa (n = 29). Eltrombopagiannosta voitiin muuttaa yksilöllisten trombosyyttiarvojen perusteella.

Yleisesti ottaen merkitsevästi suurempi osuus eltrombopagiryhmän potilaista (40 %) kuin lumeryhmäläisistä (3 %) saavutti ensisijaisen päätetapahtuman (kerroinsuhde 18,0 [95 % lv 2,3, 140,9], $p < 0,001$), ja heidän osuutensa oli samaa luokkaa kaikissa kolmessa ikäkohortissa (taulukko 6).

Taulukko 6 Pitkäkestoiset trombosyyttivasteprosentit ikäkohorteittain kroonista ITP:tä sairastavilla lapsipotilailla

	Eltrombopagi n/N (%) [95 % lv]	Lume n/N (%) [95 % lv]
Kohortti 1 (12–17 v)	9/23 (39 %) [20 %, 61 %]	1/10 (10 %) [0 %, 45 %]
Kohortti 2 (6–11 v)	11/26 (42 %) [23 %, 63 %]	0/13 (0 %) [ei ole]
Kohortti 3 (1–5 v)	5/14 (36 %) [13 %, 65 %]	0/6 (0 %) [ei ole]

Niiden potilaiden osuus, jotka tarvitsivat satunnaistetussa vaiheessa varahoitoa, oli eltrombopagiryhmässä tilastollisesti pienempi kuin lumeryhmässä (19 % [12/63] vs 24 % [7/29], $p = 0,032$).

Lähtötilanteessa 71 % eltrombopagiryhmän potilaista ja 69 % lumeryhmän potilaista ilmoitti mitä tahansa verenvuotoa (WHO:n vaikeusasteluokat 1–4). Viikolla 12 mitä tahansa verenvuotoa ilmoittaneiden potilaiden osuus oli pienentynyt eltrombopagiryhmässä puoleen lähtöarvosta (36 %). Vertailun vuoksi 55 % lumeryhmän potilaista ilmoitti mitä tahansa verenvuotoa viikolla 12.

Lähtötilanteessa käytetyn ITP:n hoidon vähentäminen tai lopettaminen sallittiin vain tutkimuksen avoimessa vaiheessa. 53 % (8/15) potilaista pystyi vähentämään lähtötilanteessa käyttämänsä ITP:n hoitoa (lähinnä kortikosteroideja) ($n = 1$) tai lopettamaan tämän hoidon kokonaan ($n = 7$) tarvitsematta varahoitoa.

TRA108062 (PETIT):

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla trombosyytti-arvo oli $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ vähintään kerran satunnaistetun vaiheen viikkojen 1 ja 6 välillä. Potilaiden ITP-diagnoosista oli kulunut vähintään 6 kuukautta ja vähintään yksi aiempi ITP:n hoito oli ollut tehoton tai tauti oli uusiutunut siitä huolimatta, ja trombosyytti-arvo oli $< 30\,000/\mu\text{l}$ ($n = 67$). Tutkimuksen satunnaistetussa vaiheessa potilaat satunnaistettiin kolmea ikäkohorttia käyttäen (suhteessa 2:1) saamaan eltrombopagia ($n = 45$) tai lumehoitoa ($n = 22$). Eltrombopagiannosta voitiin muuttaa yksilöllisten trombosyytti-arvojen perusteella.

Yleisesti ottaen merkitsevästi suurempi osuus eltrombopagiryhmän potilaista (62 %) kuin lumeryhmäläisistä (32 %) saavutti ensisijaisen päätetapahtuman (kerroinsuhde 4,3 [95 % lv 1,4, 13,3], $p < 0,011$).

Vaste säilyi 50 prosentilla alun perin vasteen saaneista 20 viikkoa 24:stä PETIT 2-tutkimuksessa ja 15 viikkoa 24:stä PETIT-tutkimuksessa.

Krooniseen C-hepatiittiin liittyvät trombosytopeniatutkimukset

Eltrombopagin tehoa ja turvallisuutta C-hepatiittipotilaiden trombosytopenian hoidossa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, lumevertaillussa kaksoissokkotutkimuksessa. ENABLE 1 -tutkimuksessa antiviraalisena hoitona käytettiin peginterferoni alfa-2a:tä yhdistettynä ribaviriiniin. ENABLE 2 -tutkimuksessa käytettiin peginterferoni alfa-2b:tä yhdistettynä ribaviriiniin. Potilaat eivät saaneet suoraan virukseen vaikuttavia antiviraalisia lääkkeitä. Molempiin tutkimuksiin otettiin potilaita, joiden trombosyytti-arvo oli $< 75\,000/\mu\text{l}$, ja potilaat ositettiin trombosyytti-arvon ($< 50\,000/\mu\text{l}$ tai $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ – $< 75\,000/\mu\text{l}$), seulontavaiheen HCV-RNA-määrän ($< 800\,000$ IU/ml tai $\geq 800\,000$ IU/ml) ja HCV:n genotyypin (genotyyppi 2/3 tai genotyyppi 1/4/6) mukaan.

Lähtötilanteessa taudinkuva oli molemmissa tutkimuksissa samanlainen ja vastasi C-hepatiittipotilaiden kompensoituneen kirroosin taudinkuvaa. Suurimmalla osalla potilaista oli HCV-genotyyppi 1 (64 %) ja silloittava fibroosi tai kirroosi. Potilaista 31 % oli saanut aikaisemmin hoitoa C-hepatiittiin, ensisijaisesti pegyloitua interferonia ja ribaviriinia. Lähtötilanteessa trombosyytti-arvojen mediaani oli molemmissa hoitoryhmissä $59\,500/\mu\text{l}$: tutkimukseen otetuista potilaista 0,8 %:lla trombosyytti-arvo oli $< 20\,000/\mu\text{l}$, 28 %:lla $< 50\,000/\mu\text{l}$ ja 72 %:lla $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.

Tutkimukset koostuivat kahdesta vaiheesta: antiviraalista hoitoa edeltävästä vaiheesta ja antiviraalisen hoidon vaiheesta. Antiviraalista hoitoa edeltävässä vaiheessa potilaat saivat sokkouttamatonta eltrombopagihoidoa, jolla trombosyytti-arvo nostettiin tasolle $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ ENABLE 1 -tutkimuksessa ja tasolle $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ ENABLE 2 -tutkimuksessa. Trombosyytti-arvon tavoitetaso $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ tai $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ saavuttamiseen kului keskimäärin 2 viikkoa (mediaaniaika).

Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR), jonka kriteerinä oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla HCV-RNA oli alle havaitsemisrajan 24 viikon kuluttua suunnitellun hoitojakson päättymisestä.

Molemmissa C-hepatiittitutkimuksissa merkitsevästi suurempi osa eltrombopagia saaneista potilaista (n = 201, 21 %) saavutti pitkäkestoisen virologisen vasteen verrattuna lumeryhmän potilaisiin (n = 65, 13 %) (ks. taulukko 7). Pitkäkestoisen virologisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus suureni johdonmukaisesti kaikissa ositetun satunnaistamisen alaryhmissä (lähtötilanteen trombosyyttiarvo (< 50 000 tai > 50 000), virusmäärä (< 800 000 IU/ml tai $\geq$ 800 000 IU/ml) ja genotyyppi (2/3 tai 1/4/6)).

Taulukko 7 C-hepatiittipotilaiden virologinen vaste ENABLE 1- ja ENABLE 2 -tutkimuksissa

	Yhdistetyt tiedot		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Potilaat, jotka saavuttivat trombosyyttiä tavoitetason ja joille aloitettiin antiviraalinen hoito ^c	1439/1520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopagi	Lume	Eltrombopagi	Lume	Eltrombopagi	Lume
	i		i		i	
Antiviraalisen hoidon aloittaneiden potilaiden kokonaismäärä	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
Virologisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (%)						
SVR, kokonaisvaste^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV-RNA-genotyyppi</i>						
Genotyyppi 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotyyppi 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Albumiiniarvo^f</i>						
$\leq$ 3,5 g/dl	11	8				
$>$ 3,5 g/dl	25	16				
<i>MELD-pistearvo^f</i>						
$\geq$ 10	18	10				
$\leq$ 10	23	17				

- a Eltrombopagi yhdessä peginterferoni alfa-2a:n (genotyypit 1, 4 ja 6: 180 µg kerran viikossa 48 viikon ajan, genotyypit 2 ja 3: 180 mikrog kerran viikossa 24 viikon ajan) ja ribaviiriinin (800–1200 mg/vrk suun kautta jaettuna 2 annokseen) kanssa.
- b Eltrombopagi yhdessä peginterferoni alfa-2b:n (genotyypit 1, 4 ja 6: 1,5 µg/kg kerran viikossa 48 viikon ajan, genotyypit 2 ja 3: 1,5 mikrog/kg kerran viikossa 24 viikon ajan) ja ribaviiriinin (800–1400 mg suun kautta jaettuna 2 annokseen) kanssa.
- c Trombosyyttiä tavoitetaso oli $\geq$ 90 000/µl ENABLE 1- ja $\geq$ 100 000 ENABLE 2 -tutkimuksissa. ENABLE 1 -tutkimuksessa antiviraalisen hoidon vaiheeseen satunnaistettiin 682 potilasta, mutta 2 potilasta perui suostumuksensa ennen antiviraalisen hoidon aloittamista.
- d Eltrombopagi lumevalmisteseen verrattuna: p-arvo < 0,05.
- e ENABLE 1- ja ENABLE 2 -tutkimuksiin osallistuneista potilaista 64 %:lla oli genotyyppi 1.
- f Post hoc -analyysit.

Tutkimusten muita, toissijaisia löydöksiä olivat: Antiviraalisen hoidon keskeytti merkitsevästi pienempi osa potilaista eltrombopagiryhmässä (45 %) kuin lumeryhmässä (60 %, p = < 0,0001). Suuremmalla osalla eltrombopagiryhmän (45 %) kuin lumeryhmän (27 %) potilaista antiviraalisen hoidon annostusta ei tarvinnut pienentää. Eltrombopagihoido lykkäsi peginterferoniannoksen pienentämisen tarvetta ja vähensi annoksen pienentämiskertojen määrää.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka

Tiedot eltrombopagin pitoisuudesta plasmassa suhteessa aikaan kerättiin 88 ITP-potilaalta TRA100773A- ja TRA100773B-tutkimuksissa, ja nämä tiedot yhdistettiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä saatuihin 111 terveen aikuisen tietoihin. ITP-potilaiden arvioidut eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ - ja C_{max} -arvot plasmassa esitetään seuraavassa (taulukko 8).

Taulukko 8 Eltrombopagin farmakokineettisten parametrien geometriset keskiarvot (95 %:n luottamusvälit) plasmassa vakaan tilan aikana aikuisilla ITP-potilailla

Eltrombopagiannos, 1x/vrk	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ^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 Populaatiofarmakokineettisiin post hoc -estimaatteihin perustuvat $AUC_{(0-\tau)}$ - ja C_{max} -arvot.

Tiedot plasman eltrombopagipitoisuudesta suhteessa aikaan kerättiin 590 C-hepatiittipotilaalta, jotka otettiin vaiheen III tutkimuksiin TPL103922 / ENABLE 1 ja TPL108390 / ENABLE 2, ja nämä tiedot yhdistettiin vaiheen II tutkimukseen TPL102357 otettujen C-hepatiittipotilaiden tietoihin ja terveiden aikuisten tutkittavien tietoihin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Vaiheen III tutkimuksiin otettujen C-hepatiittipotilaiden arvioidut eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ - ja C_{max} -arvot plasmassa esitetään kunkin tutkitun annoksen osalta taulukossa 9.

Taulukko 9 Eltrombopagin farmakokineettisten parametrien geometriset keskiarvot (95 %:n luottamusvälit) plasmassa vakaan tilan aikana kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla

Eltrombopagiannos (kerran vuorokaudessa)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ (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)

Tiedot ilmoitettu geometrisinä keskiarvoina (95 %:n CI).

Populaatiofarmakokineettisiin post hoc -estimaatteihin perustuvat $AUC_{(0-\tau)}$ - ja C_{max} -arvot kunkin potilaan suurimmalla annoksella.

Imeytyminen ja hyötyosuus

Suun kautta annetun eltrombopagiannoksen jälkeen huippupitoisuus saavutetaan 2–6 tunnin kuluttua. Eltrombopagin pitoisuus pienenee merkittävästi, jos sitä annetaan samanaikaisesti antasidien ja muiden moniarvoisia kationeja sisältävien valmisteiden, kuten maitotuotteiden ja kivennäisainevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.2). Suhteellista biologista hyötyosuutta koskeneessa tutkimuksessa aikuisilla eltrombopagijauhe oraalisuspensiota varten tuotti 22 % suuremman $AUC_{(0-\infty)}$ -arvon plasmassa kuin kalvopäällysteinen tablettimuotoinen valmiste. Suun kautta annetun eltrombopagin absoluuttista hyötyosuutta ihmiselimistössä ei ole selvitetty. Virtsaan erittyneen

lääkeaineen ja ulosteen kautta poistuneiden metaboliittien perusteella lääkkeestä peräisin olevan materiaalin imeytyneen osuuden arvioitiin olevan vähintään 52 %, kun eltrombopagia annettiin liuoksena suun kautta 75 mg:n kerta-annoksena.

Jakautuminen

Eltrombopagi sitoutuu suurelta osin ihmisen plasman proteiineihin (> 99,9 %), pääasiassa albumiiniin. Eltrombopagi on BCRP:n substraatti mutta ei P-glykoproteiinin eikä OATP1B1:n substraatti.

Biotransformaatio

Eltrombopagi metaboloituu pääasiassa pilkkoutumalla, hapettumalla ja konjugoitumalla glukuronihapon, glutationin tai kysteiinin kanssa. Ihmisille annettulla radioaktiivisesti merkityllä aineella tehdyissä tutkimuksissa eltrombopagin osuus radiohiilen $AUC_{0-\infty}$ -arvosta plasmassa oli noin 64 %. Myös vähäisiä määriä glukuronidaation ja hapetuksen tuloksena syntyneitä metaboliitteja tavattiin. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että CYP1A2 ja CYP2C8 vastaavat eltrombopagin oksidatiivisesta metaboliasta. Uridiiniidifosfaattiglukuronyylitrasferaasit UGT1A1 ja UGT1A3 vastaavat glukuronidaatiosta, ja pilkkoutumisreitistä vastaavat mahdollisesti ruoansulatuskanavan alaosan bakteerit.

Eliminaatio

Imeytynyt eltrombopagi metaboloituu voimakkaasti. Eltrombopagi erittyy pääasiassa ulosteen mukana (59 %), ja 31 % annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan. Muuttumatonta lähtöainetta (eltrombopagia) ei erity virtsaan. Ulosteeseen erittyy muuttumattomana eltrombopagina noin 20 % annoksesta. Eltrombopagin eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa on noin 21–32 tuntia.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Radioaktiivisesti merkityllä eltrombopagilla tehdyt tutkimukset ihmisillä osoittavat, että glukuronidaation osuus eltrombopagin metaboliassa on vähäinen. Ihmisen maksan mikrosomeissa tehdyissä tutkimuksissa UGT1A1 ja UGT1A3 tunnistettiin eltrombopagin glukuronidaatiosta vastaaviksi entsyymeiksi. Eltrombopagi esti useiden UGT-entsyymien toimintaa *in vitro*. Glukuronidaatioon liittyviä kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, koska yksittäisten UGT-entsyymien osuus eltrombopagin glukuronidaatiossa on vähäinen.

Noin 21 % eltrombopagiannoksesta voi metaboloitua hapettumalla. Ihmisen maksan mikrosomeissa tehdyissä tutkimuksissa CYP1A2 ja CYP2C8 tunnistettiin eltrombopagin hapetuksesta vastaaviksi entsyymeiksi. *In vitro* ja *in vivo* -tutkimusten perusteella eltrombopagi ei estä eikä indusoi CYP-entsyymien toimintaa (ks. kohta 4.5).

In vitro -tutkimukset osoittavat, että eltrombopagi on kuljetusproteiinien OATP1B1:n ja BCRP:n estäjä, ja eltrombopagi suurensi OATP1B1:n ja BCRP:n substraatin, rosuvastatiinin, pitoisuutta kliinisessä yhteisvaikutustutkimuksessa (ks. kohta 4.5). Eltrombopagin kliinisissä tutkimuksissa suositeltiin statiiniannosten pienentämistä 50 prosentilla.

Eltrombopagi kelatoituu moniarvoisten kationien, kuten raudan, kalsiumin, magnesiumin, alumiinin, seleenin ja sinkin vaikutuksesta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

In vitro -tutkimuksissa osoitettiin, että eltrombopagi ei ole orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi OATP1B1:n substraatti mutta se on tämän kuljettajaproteiinin estäjä (IC_{50} -arvo 2,7 μM [1,2 $\mu g/ml$]). *In vitro* -tutkimuksissa myös todettiin, että eltrombopagi on rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti ja estäjä (IC_{50} -arvo 2,7 μM [1,2 $\mu g/ml$]).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Eltrombopagin farmakokinetiikkaa on tutkittu aikuisilla, joilla esiintyy munuaisten vajaatoimintaa. Kun eltrombopagia annettiin 50 mg kerta-annoksena, eltrombopagin $AUC_{0-\infty}$ oli lievää ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 32–36 % pienempi ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 60 % pienempi kuin terveillä tutkittavilla. Altistuksessa esiintyi huomattavia vaihteluja ja merkittävää päällekkäisyyttä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja terveiden tutkittavien välillä. Voimakkaasti proteiiniin sitoutuvan eltrombopagin sitoutumattoman (aktiivisen) osan pitoisuuksia ei mitattu. Eltrombopagin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ja potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, esimerkiksi seerumin kreatiniinimääritysten ja/tai virtsa-analyyysien avulla (ks. kohta 4.2). Eltrombopagin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu samanaikaista kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ja maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Maksan vajaatoiminta

Eltrombopagin farmakokinetiikkaa on tutkittu aikuisilla, joilla esiintyy maksan vajaatoimintaa. Kun eltrombopagia annettiin 50 mg kerta-annoksena, eltrombopagin $AUC_{0-\infty}$ oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 41 % suurempi ja kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 80–93 % suurempi kuin terveillä tutkittavilla. Altistuksessa esiintyi huomattavia vaihteluja ja merkittävää päällekkäisyyttä maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja terveiden tutkittavien välillä. Voimakkaasti proteiiniin sitoutuvan eltrombopagin sitoutumattoman (aktiivisen) osan pitoisuuksia ei mitattu.

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta eltrombopagin farmakokinetiikkaan toistuvien annosten arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä 28 terveellä aikuisella ja 714 potilaalla, joilla oli maksan vajaatoiminta (673 C-hepatiittipotilasta ja 41 potilasta, joilla oli muun syyn aiheuttama krooninen maksasairaus). Näistä 714 potilaasta 642:lla oli lievää, 67:llä kohtalaista ja kahdella vaikeaa maksan vajaatoimintaa. Eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvot plasmassa olivat lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin 111 % (95 % CI: 45–283 %) ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla noin 183 % (95 % CI: 90–459 %) suuremmat kuin terveillä tutkittavilla.

Siksi eltrombopagihoitoa ei pidä antaa ITP-potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistearvo ≥ 5), paitsi jos hoidon odotettu hyöty on suurempi kuin todettu portilaskimotromboosin riski (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). C-hepatiittia sairastaville potilaille eltrombopagihoito aloitetaan annostuksella 25 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Etninen tausta

Itäaasialaisen syntyperän vaikutusta eltrombopagin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa oli mukana 111 tervettä aikuista (31 itäaasialaista) ja 88 ITP-potilasta (18 itäaasialaista). Populaatiofarmakokineettiseen analyysiin perustuvien arvioiden mukaan syntyperältään itäaasialaisilla ITP-potilailla eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvot plasmassa olivat noin 49 % suurempia kuin muilla, ei-itäaasialaisilla potilailla, jotka olivat pääasiassa valkoihoisia (ks. kohta 4.2).

Itä-/kaakkoisaasialaisen syntyperän vaikutusta eltrombopagin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa oli mukana 635 C-hepatiittipotilaasta (145 itäaasialaista ja 69 kaakkoisaasialaista). Populaatiofarmakokineettiseen analyysiin perustuvien arvioiden mukaan eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvot plasmassa olivat itä-/kaakkoisaasialaisilla potilailla noin 55 % suurempia kuin muihin etnisiin ryhmiin kuuluvilla potilailla, jotka olivat pääasiassa valkoihoisia (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Sukupuolen vaikutusta eltrombopagin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa oli mukana 111 tervettä aikuista (14 naista) ja 88 ITP-potilasta (57 naista). Populaatiofarmakokineettiseen analyysiin perustuvien arvioiden mukaan naispuolisilla ITP-potilailla eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvot plasmassa olivat noin 23 % suurempia kuin miespotilailla, kun korjausta painoerojen suhteen ei tehty.

Sukupuolen vaikutusta eltrombopagin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa oli mukana 635 C-hepatiittipotilasta (260 naista). Mallitetun estimaatin perusteella eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvot plasmassa olivat naispuolisilla C-hepatiittipotilailla noin 41 % suurempia kuin miespotilailla.

Ikä

Iän vaikutusta eltrombopagin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä 28 terveellä tutkittavalla, 673 C-hepatiittipotilaalla ja 41 potilaalla, joilla oli muun syyn aiheuttama krooninen maksasairaus (ikäjakauma 19–74 vuotta). Eltrombopagista ei ole farmakokineettistä tutkimustietoa yli 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa. Mallitetun estimaatin perusteella eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvot plasmassa olivat iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla noin 41 % suurempia kuin nuoremmilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat (1–17-vuotiaat)

Eltrombopagin farmakokinetiikkaa on arvioitu 168:lla ITP:tä sairastavalla lapsipotilaalla, jotka saivat lääkettä kerran vuorokaudessa kahdessa tutkimuksessa (TRA108062/PETIT ja TRA115450/PETIT-2). Suun kautta otetun eltrombopagin näennäinen puhdistuma plasmasta (CL/F) suureni painon myötä. Etnisen taustan ja sukupuolen vaikutus eltrombopagin estimoituun CL/F-arvoon plasmasta oli lapsilla johdonmukaisesti samankaltainen kuin aikuispotilailla. Itä-/kaakkoisaasialaisilla ITP:tä sairastavilla lapsipotilailla eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvo plasmassa oli noin 43 % suurempi kuin ei-aasialaisilla potilailla. ITP:tä sairastavilla tyttölapsilla eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvo plasmassa oli noin 25 % suurempi kuin poikalapsilla.

Eltrombopagin farmakokineettiset parametrit ITP:tä sairastavilla lapsipotilailla esitetään taulukossa 10.

Taulukko 10 Eltrombopagin vakaan tilan farmakokinetiikka ITP:tä sairastavien lapsipotilaiden plasmassa (geometrisen keskiarvo [95 % lv], 50 mg kerran vuorokaudessa)

Ikä	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g.h/ml}$)
12–17 v (n = 62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6–11 v (n = 68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1–5 v (n = 38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)

Tiedot esitetään geometrisina keskiarvoina (95 % lv). $AUC_{(0-\tau)}$ - ja C_{max} -arvot perustuvat populaatiofarmakokineettiin post hoc -estimaatteihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologinen turvallisuus ja toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Eltrombopagi ei stimuloi hiirien, rottien eikä koirien trombositituotantoa, koska sen TPO-reseptorivaikutus on lajispesifinen. Siksi näillä eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät

kuvaa täydellisesti mahdollisia ihmisillä esiintyviä eltrombopagin farmakologiseen vaikutukseen perustuvia haittavaikutuksia, eivät myöskään lisääntymis- ja karsinogeenisuustutkimuksissa.

Jyrsijöillä todettiin hoitoon liittyvää kaihia, joka oli annoksesta ja ajasta riippuvaa. Kun altistus oli AUC-arvon perusteella ≥ 6 -kertainen verrattuna aikuisten ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 3-kertainen verrattuna aikuisten C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk, kaihia todettiin hiirillä 6 viikon ja rotilla 28 viikon hoidon jälkeen. Kun altistus oli AUC-arvon perusteella ≥ 4 -kertainen verrattuna ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 2-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden altistukseen annostasolla 100 mg/vrk, kaihia todettiin hiirillä 13 viikon ja rotilla 39 viikon hoidon jälkeen. Kun vieroittamattomille rotanpoikasille annettiin ei-siedettyjä annoksia päivästä 4 päivään 32 (vastaa ihmisellä noin 2 vuoden ikää antojakson lopussa), niillä todettiin mykiön samentumia (histologista arviointia ei tehty), kun altistus oli AUC-arvon perusteella 9-kertainen verrattuna ihmisen suurimpaan kliiniseen altistukseen ITP:tä sairastavilla lapsipotilailla, jotka saavat 75 mg/vrk valmistetta. Kaihia ei kuitenkaan todettu nuorilla rotilla, jotka saivat siedettyjä annoksia, jotka olivat AUC-arvon perusteella 5-kertaisia verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen ITP:tä sairastavilla lapsipotilailla. Täysikasvuissa koirilla ei esiintynyt kaihia 52 viikon hoidon jälkeen, kun altistus oli AUC-arvon perusteella 2-kertainen verrattuna aikuisten tai pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja samansuuruinen kuin C-hepatiittipotilaiden kliininen altistus annostasolla 100 mg/vrk.

Munuaistubuluksiin kohdistuvaa toksisuutta havaittiin hiirillä ja rotilla enintään 14 vuorokautta kestäneissä tutkimuksissa altistustasoilla, joihin yleensä liittyi sairastavuutta ja kuolleisuutta. Munuaistubuluksiin kohdistuvaa toksisuutta todettiin hiirillä myös 2 vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa suun kautta annetut annostukset olivat 25, 75 ja 150 mg/kg/vrk. Vaikutukset olivat lievempiä alhaisemmilla annostasoilla, ja niille olivat tyypillisiä erilaiset regeneratiiviset muutokset. Pienimmän annoksen aikaansaama altistus oli AUC-arvon perusteella 1,2-kertainen tai 0,8-kertainen verrattuna aikuisten tai pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 0,6-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk. Munuaisvaikutuksia ei havaittu rotilla 28 viikon eikä koirilla 52 viikon hoidon jälkeen, kun altistus oli AUC-arvon perusteella rotilla 4-kertainen ja koirilla 2-kertainen verrattuna aikuisten ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen ja rotilla 3-kertainen ja koirilla 2-kertainen verrattuna pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja rotilla 2-kertainen ja koirilla samansuuruinen verrattuna C-hepatiittipotilaiden altistukseen annostasolla 100 mg/vrk.

Maksasolujen degeneraatiota ja/tai nekroosia, joihin liittyi usein seerumin maksaentsyymiarvojen kohoaminen, havaittiin hiirillä, rotilla ja koirilla annostasoilla, joihin liittyi sairastuvuutta tai kuolleisuutta tai jotka olivat huonosti siedettyjä. Maksavaikutuksia ei havaittu pitkäaikaisen annostelun jälkeen rotilla (28 viikkoa) eikä koirilla (52 viikkoa), kun altistus oli AUC-arvon perusteella 4-kertainen tai 2-kertainen verrattuna aikuisten ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen ja rotilla 3-kertainen ja koirilla 2-kertainen verrattuna pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 2-kertainen tai samansuuruinen verrattuna C-hepatiittipotilaiden altistukseen annostasolla 100 mg/vrk.

Lyhytaikaisissa tutkimuksissa, joissa rotille ja koirille annettiin huonosti siedettyjä annoksia (> 10 -kertainen tai 7-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna aikuisten tai pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja > 4 -kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk), havaittiin retikulosyyttien vähenemistä ja regeneratiivista luuytimen erytrooista hyperplasiaa (vain rotilla). Mainittavia punasolumassaan tai retikulosyyttimäärään kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt rotilla enintään 28 viikon, koirilla 52 viikon eikä hiirillä tai rotilla 2 vuoden hoidon jälkeen, kun käytettiin suurimpia siedettyjä annoksia, jotka olivat AUC-arvon perusteella 2–4-kertaisia verrattuina aikuisten tai pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja ≤ 2 -kertaisia verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk.

Endosteaalista luun liikakasvua havaittiin 28 viikon toksisuustutkimuksessa, jossa rotille annettiin ei-siedettyä annostusta 60 mg/kg/vrk (6-kertainen tai 4-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna aikuisten tai pediatrien ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 3-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk). Hiirillä ja rotilla ei havaittu luumuutoksia elinikäisen altistuksen (2 vuotta) jälkeen, kun altistus oli AUC-arvon perusteella 4-kertainen tai 2-kertainen verrattuna aikuisten tai pediatrien ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 2-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Eltrombopagi ei ollut karsinogeeninen hiirillä, kun annostus oli enintään 75 mg/kg/vrk, eikä rotilla, kun annostus oli enintään 40 mg/kg/vrk (enintään 4-kertainen tai 2-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna aikuisten tai pediatrien ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 2-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk). Eltrombopagi ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen bakteereilla tehdyssä mutaatiotestissä eikä kahdessa rotilla tehdyssä *in vivo* -testissä (mikrotumatesti ja S-vaiheen ulkopuolinen DNA-synteesi (unscheduled DNA synthesis), 10-kertainen tai 8-kertainen altistus C_{max} -arvon perusteella verrattuna aikuisten tai pediatrien ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 7-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk). Hiiren lymfoomasoluilla tehdyssä *in vitro* -testissä eltrombopagilla saatiin heikosti positiivinen tulos (< 3-kertainen mutaatiofrekvenssin lisääntyminen). Nämä *in vitro* ja *in vivo* -löydökset viittaavat siihen, ettei eltrombopagi aiheuta genotoksisuuden riskiä ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Eltrombopagi ei vaikuttanut rottanaaraiden hedelmällisyyteen, rottien varhaiseen alkionkehitykseen eikä alkion- ja sikiönkehitykseen annostuksen ollessa 20 mg/kg/vrk (2-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna aikuisten tai nuorten [12–17-vuotiaiden]) ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja samansuuruinen kuin C-hepatiittipotilaiden kliininen altistus annostasolla 100 mg/vrk). Alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu myöskään kaniineilla, joiden suurin testattu annostus oli 150 mg/kg/vrk (0,3–0,5-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk). Rotilla emoilte toksinen eltrombopagiannostus 60 mg/kg/vrk (6-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 3-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk) aiheutti kuitenkin naaraiden fertiliteettitutkimuksessa alkiokuolemia (implantaatiota edeltävien ja implantaation jälkeisten keskenmenojen lisääntymistä), sikiön painon laskua ja gravidin kohdun painon laskua ja alkion- ja sikiönkehitystutkimuksessa vähäistä kaulakylkiluiden esiintymistä ja sikiön painon laskua. Eltrombopagia voidaan antaa raskauden aikana vain, jos odotettavissa oleva hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran (ks. kohta 4.6). Eltrombopagi ei vaikuttanut urosrottien fertiliteettiin, kun suurin testattu annos oli 40 mg/kg/vrk (3-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 2-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk). Rottien pre- ja postnataalista kehitystä selvittävissä tutkimuksissa ei havaittu tiineyteen, paritteluun eikä imetykseen kohdistuneita haittavaikutuksia, kun F_0 -naarasrotille annettiin annoksia, jotka eivät olleet toksisia emoilte (10 ja 20 mg/kg/vrk), eikä jälkeläisten (F_1) kasvuun, kehitykseen, keskushermostoon tai lisääntymistoimintoihin kohdistuneita vaikutuksia. F_0 -emoille annettujen annosten jälkeen eltrombopagia esiintyi kaikkien F_1 -rotanpoikasten plasmassa koko 22 tunnin näytteenottojakson ajan, mikä viittaa siihen, että rotanpoikasten eltrombopagialtistus johtui todennäköisesti imetyksestä.

Fototoksisuus

Eltrombopagilla tehty *in vitro* -tutkimukset viittaavat mahdolliseen fototoksisuuden riskiin. Jyrsijöillä ei kuitenkaan havaittu viitteitä ihon fototoksisista reaktioista (10-kertainen tai 7-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna aikuisten tai pediatrien ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen

annostasolla 75 mg/vrk ja 5-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk) eikä silmien fototoksisista reaktioista (≥ 4 -kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna aikuisten tai pediatrien ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 3-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk). Lisäksi kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa 36 tutkittavalla ei havaittu viitteitä valoherkkyyden lisääntymisestä, kun eltrombopagia annettiin 75 mg:n annoksina. Tätä mitattiin viivästyneen fototoksisuuden indeksillä. Mahdollista valoyliherkkyyden riskiä ei kuitenkaan voida sulkea pois, koska spesifistä prekliinistä tutkimusta ei voitu tehdä.

Eläintutkimukset nuorilla eläimillä

Ei-siedetyillä annoksilla todettiin silmien samentumia vieroittamattomilla rotilla. Siedetyillä annoksilla ei todettu silmien samentumia (ks. alaotsikko ”Farmakologinen turvallisuus ja toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus” edellä). Riskiä, että pediatrialle potilaille kehittyy kaihi eltrombopagihoidon yhteydessä, ei siis voida sulkea pois AUC-arvoon perustuvat altistusmarginaalit huomioiden. Rotanpoikasilla ei havaittu mitään löydöksiä, jotka viittaisivat siihen, että eltrombopagihoitoon liittyisi pediatrialla ITP-potilailla suurempi toksisuusriski kuin aikuisilla ITP-potilailla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Eltrombopag Accord 12,5/25/50/75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Mannitoli
Povidoni
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti
Isomalti (E953)
Kalsiumsilikaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172) [paitsi 75 mg]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Alumiiniläpipainopakkaukset (OPA/Alu/PVC-Alu) pahvikotelossa, jossa on 14, 28 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia, ja kerrannaispakkaukset ulkopakkauksessa, jossa on 84 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 28 tabletin pakkausta).

Yksittäispakatut alumiiniläpipainopakkaukset (OPA/Alu/PVC-Alu) pahvikotelossa, jossa on 14 x 1, 28 x 1 tai 84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia, ja kerrannaispakkaukset ulkopakkauksessa, jossa on 84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 28 x 1 tabletin pakkausta).

25 mg, 50 mg and 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Alumiiniläpipainopakkaukset (OPA/Alu/PVC-Alu) pahvikotelossa, jossa on 14, 28 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia, ja kerrannaispakkaukset ulkopakkauksessa, jossa on 84 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 28 tabletin pakkausta).

Yksittäispakatut alumiiniläpipainopakkaukset (OPA/Alu/PVC-Alu) pahvikotelossa, jossa on 14 x 1, 28 x 1 tai 84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia, ja kerrannaispakkaukset ulkopakkauksessa, jossa on 84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 28 x 1 tabletin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/24/1903/001 14 tablettia
EU/1/24/1903/002 28 tablettia
EU/1/24/1903/003 14 x 1 tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/24/1903/004 28 x 1 tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/24/1903/023 84 tablettia
EU/1/24/1903/024 84 (3 x 28) tablettia (kerrannaispakkaus)
EU/1/24/1903/025 84 x 1 tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/24/1903/026 84 x 1 (3 x 28 x 1) tablettia (yksittäispakattu) (kerrannaispakkaus)

25 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/24/1903/005 14 tablettia
EU/1/24/1903/006 28 tablettia
EU/1/24/1903/007 84 (3 x 28) tablettia (kerrannaispakkaus)
EU/1/24/1903/008 14 x 1 tablettia (yksittäispakattu)

EU/1/24/1903/009 28 x 1 tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/24/1903/010 84 x 1 (3 x 28 x 1) tablettia (yksittäispakattu) (kerrannaispakkaus)
EU/1/24/1903/027 84 tablettia
EU/1/24/1903/028 84 x 1 tablettia (yksittäispakattu)

50 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/24/1903/011 14 tablettia
EU/1/24/1903/012 28 tablettia
EU/1/24/1903/013 84 (3 x 28) tablettia (kerrannaispakkaus)
EU/1/24/1903/014 14 x 1 tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/24/1903/015 28 x 1 tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/24/1903/016 84 x 1 (3 x 28 x 1) tablettia (yksittäispakattu) (kerrannaispakkaus)
EU/1/24/1903/029 84 tablettia
EU/1/24/1903/030 84 x 1 tablettia (yksittäispakattu)

75 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/24/1903/017 14 tablettia
EU/1/24/1903/018 28 tablettia
EU/1/24/1903/019 84 (3 x 28) tablettia (kerrannaispakkaus)
EU/1/24/1903/020 14 x 1 tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/24/1903/021 28 x 1 tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/24/1903/022 84 x 1 (3 x 28 x 1) tablettia (yksittäispakattu) (kerrannaispakkaus)
EU/1/24/1903/031 84 tablettia
EU/1/24/1903/032 84 x 1 tablettia (yksittäispakattu)

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28 maaliskuu 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

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

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS 12,5 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eltrombopag Accord 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg eltrombopagia vastaavan määrän
eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia (E953). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 tablettia

28 tablettia

14 x 1 tablettia

28 x 1 tablettia

84 tablettia

84 x 1 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Eltrombopag Accord 12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

KERRANNAISPAKKAUSTEN ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS 12,5 MG (84 TABLETIN KERRANNAISPAKKAUS – SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eltrombopag Accord 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia (E953). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Kerrannaispakkaus, jossa 84 tablettia (kolme 28 tabletin pakkausta)

Kerrannaispakkaus, jossa 84 x 1 tablettia (kolme 28 x 1 tabletin pakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Eltrombopag Accord 12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**VÄLIPAKKAUS 12,5 MG (KERRANNAISPAKKAUKSET ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eltrombopag Accord 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg eltrombopagia vastaavan määrän
eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia (E953). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

28 x 1 tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Eltrombopag Accord 12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS / YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eltrombopag Accord 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Suun kautta

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS 25 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eltrombopag Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg eltrombopagia vastaavan määrän
eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia (E953). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 tablettia

28 tablettia

84 tablettia

14 x 1 tablettia

28 x 1 tablettia

84 x 1 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Eltrombopag Accord 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

KERRANNAISPAKKAUSTEN ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS 25 MG (84 TABLETIN KERRANNAISPAKKAUS – SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eltrombopag Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia (E953). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Kerrannaispakkaus, jossa 84 tablettia (kolme 28 tabletin pakkausta)

Kerrannaispakkaus, jossa 84 x 1 tablettia (kolme 28 x 1 tabletin pakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Eltrombopag Accord 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**VÄLIPAKKAUS 25 MG (KERRANNAISPAKKAUKSET ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eltrombopag Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg eltrombopagia vastaavan määrän
eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia (E953). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

28 x 1 tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Eltrombopag Accord 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS/YKSITTÄISPAKATTU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eltrombopag Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Suun kautta

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS 50 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eltrombopag Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg eltrombopagia vastaavan määrän
eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia (E953). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 tablettia

28 tablettia

84 tablettia

14 x 1 tablettia

28 x 1 tablettia

84 x 1 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Eltrombopag Accord 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

KERRANNAISPAKKAUSTEN ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS 50 MG (84 TABLETIN KERRANNAISPAKKAUS – SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eltrombopag Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia (E953). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Kerrannaispakkaus, jossa 84 tablettia (kolme 28 tabletin pakkausta)

Kerrannaispakkaus, jossa 84 x 1 tablettia (kolme 28 x 1 tabletin pakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Eltrombopag Accord 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**VÄLIPAKKAUS 50 MG (KERRANNAISPAKKAUKSET ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eltrombopag Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg eltrombopagia vastaavan määrän
eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia (E953). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

28 x 1 tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Eltrombopag Accord 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS/YKSITTÄISPAKATTU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eltrombopag Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Suun kautta

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS 75 MG****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eltrombopag Accord 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg eltrombopagia vastaavan määrän
eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia (E953). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 tablettia

28 tablettia

84 tablettia

14 x 1 tablettia

28 x 1 tablettia

84 x 1 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Eltrombopag Accord 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

KERRANNAISPAKKAUSTEN ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS 75 MG (84 TABLETIN KERRANNAISPAKKAUS – SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eltrombopag Accord 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia (E953). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Kerrannaispakkaus, jossa 84 tablettia (kolme 28 tabletin pakkausta)

Kerrannaispakkaus, jossa 84 x 1 tablettia (kolme 28 x 1 tabletin pakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Eltrombopag Accord 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**VÄLIPAKKAUS 75 MG (KERRANNAISPAKKAUKSET ILMAN BLUE BOX -TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eltrombopag Accord 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg eltrombopagia vastaavan määrän
eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltia (E953). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

28 x 1 tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Eltrombopag Accord 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS / YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eltrombopag Accord 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Suun kautta

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Eltrombopag Accord 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Eltrombopag Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Eltrombopag Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Eltrombopag Accord 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

eltrombopagi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Eltrombopag Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Eltrombopag Accord -valmistetta
3. Miten Eltrombopag Accord -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Eltrombopag Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Eltrombopag Accord on ja mihin sitä käytetään

Eltrombopag Accord sisältää eltrombopagia, joka kuuluu lääkeaineryhmään, josta käytetään nimeä trombopoietiinireseptorin agonistit. Sitä käytetään lisäämään verihiutaleiden määrää veressä. Verihiutaleet eli trombosyytit ovat verisoluja, jotka auttavat vähentämään tai ehkäisemään verenvuotoja.

- Eltrombopag Accord -valmistetta käytetään verenvuotohäiriön, niin kutsutun *immunologisen (primaarisen) trombosytopenian* (ITP:n), hoitoon vähintään 1-vuotiailla potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin muita lääkkeitä (kortikosteroideja tai immunoglobuliineja), jotka eivät ole tehonneet.

ITP johtuu verihiutaleiden vähäisestä määrästä veressä (trombosytopeniasta). ITP:tä sairastavilla verenvuotojen riski on tavallista suurempi. ITP-potilailla esiintyviä oireita voivat olla mm. pienet verenpurkaukumat eli petekiat (neulanpään kokoiset pyöreät punaiset täplät ihon alla), mustelmat, nenäverenvuodot, verenvuoto ikenistä ja huonosti tyrehtyvät verenvuodot vammojen tai haavojen yhteydessä.

- Eltrombopag Accord -valmistetta voidaan käyttää myös vähäisen verihiutalemäärän (*trombosytopenian*) korjaamiseen aikuisille, joilla on hepatiitti C -viruksen (HCV) aiheuttama infektio, jos heillä on ollut ongelmallisia haittavaikutuksia interferonihoidon aikana. Monilla C-hepatiittia sairastavilla potilailla verihiutaleiden (*trombosyyttien*) määrä saattaa olla vähentynyt. Tämä voi johtua sekä itse sairaudesta että joistakin sairauden hoidossa käytettävistä viruslääkkeistä. Eltrombopag Accord -hoito voi helpottaa viruslääkityksen (peginterferonin ja ribaviriinin) jatkamista hoitokuurin loppuun asti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Eltrombopag Accord -valmistetta

Älä ota Eltrombopag Accord -valmistetta

- **jos olet allerginen** eltrombopagille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6 ”**Mitä Eltrombopag Accord sisältää**”).
➔ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos epäilet, että tämä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Eltrombopag Accord -valmistetta:

- jos sinulla on jokin **maksasairaus**. Haittavaikutusten, myös henkeä uhkaavien maksavaurioiden ja veritulppien, vaara on suurentunut potilailla, joilla on vähäinen verihiihtämäärä ja pitkälle edennyt krooninen maksasairaus. Jos hoitava lääkäri katsoo, että Eltrombopag Accord -hoidon hyödyt ylittävät riskit, vointiasi seurataan tarkoin hoidon aikana.
- jos sinulla on **laskimo- tai valtimoveritulppien riski** tai tiedät, että veritulpat ovat yleisiä suvussasi.
Sinulla saattaa olla **suurentunut veritulppien riski**:
 - iän karttuessa
 - jos olet joutunut olemaan pitkään vuodelevossa
 - jos sinulla on syöpä
 - jos käytät ehkäisytabletteja tai hormonikorvaushoitoa
 - jos sinulle on hiljattain tehty leikkaus tai olet saanut jonkin fyysisen vamman
 - jos olet hyvin ylipainoinen
 - jos tupakoit
 - jos sinulla on pitkälle edennyt krooninen maksasairaus.➔ **Kerro lääkärille** ennen hoidon aloittamista, jos jokin näistä koskee sinua. Et saa käyttää Eltrombopag Accord -valmistetta, paitsi jos lääkäri arvioi, että hoidon odotetut hyödyt ovat suuremmat kuin veritulppien vaara.
- jos sinulla on **kaihi** (silmän mykiön samentuma)
- jos sinulla on jokin muu **verisairaus**, kuten myelodysplastinen oireyhtymä (MDS). Lääkäri tarkistaa verikokeiden avulla ennen Eltrombopag Accord -hoidon aloittamista, ettei sinulla ole tätä verisairautta. Jos sinulla on MDS, sairautesi saattaa pahentua, jos käytät Eltrombopag Accord -valmistetta.
➔ **Kerro lääkärille**, jos jokin näistä koskee sinua.

Silmätutkimukset

Lääkäri suosittelee silmien kaihitutkimusta. Ellet käy säännöllisesti silmätutkimuksessa, lääkäri lähettää sinut säännöllisin välein tutkimukseen. Samalla voidaan tarkistaa, ettei verkkokalvossa tai sen ympärillä esiinny verenvuotoja (verkkokalvo on silmän takaosassa sijaitseva valoherkkä solukerro).

Kokeita otetaan säännöllisesti

Ennen Eltrombopag Accord -hoidon aloittamista lääkäri määrää verikokeita verisolujen, myös verihiihtäiden, tarkistamiseksi. Nämä verikokeet uusitaan säännöllisin välein hoidon aikana.

Maksan toimintakokeet

Eltrombopag Accord voi aiheuttaa mahdollisesti maksavaurioon viittaavia verikoetuloksia – joidenkin maksaentsyymien määrien, varsinkin bilirubiinin ja alaniini- / aspartaattitransaminaasien, lisääntymistä. Jotkin maksaongelmat saattavat vaikeutua, jos saat interferonipohjaisen C-hepatiittilääkityksen lisäksi Eltrombopag Accord -valmistetta alhaisen verihiihtälearvon hoitoon.

Maksan toiminta tarkistetaan verikokeiden avulla ennen Eltrombopag Accord -hoidon aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana. Eltrombopag Accord -hoito voidaan joutua keskeyttämään, jos näiden aineiden määrä veressä nousee liikaa tai jos ilmaantuu muita maksavaurioon viittaavia oireita.

➔ **Lue kappale ”Maksaongelmat” tämän pakkausselosteen kohdasta 4.**

Verikokeet verihiutalearvon seuraamiseksi

Jos lopetat Eltrombopag Accord -valmisteen käytön, verihiutalearvosi laskee todennäköisesti uudelleen useiden päivien kuluessa. Verihiutaleiden määrää seurataan säännöllisesti, ja lääkäri keskustelee kanssasi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Hyvin korkea verihiutalearvo voi suurentaa veritulppien riskiä. Veritulppia voi kuitenkin muodostua, vaikka verihiutalearvo olisi normaali tai jopa alhainen. Lääkäri muuttaa Eltrombopag Accord -annostasi, jotta verihiutaleiden määrä ei nouse liian suureksi.



Hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu seuraavia **veritulppaan** viittaavia merkkejä:

- **turvotusta, kipua** tai aristusta **toisessa alaraajassa**
- **äkillistä hengenahdistusta**, varsinkin jos siihen liittyy terävää rintakipua tai hengityksen nopeutumista
- vatsakipua, vatsan turpoamista, verta ulosteissa.

Luuydintutkimukset

Potilailla, joilla on häiriöitä luuytimen toiminnassa, Eltrombopag Accord -valmisteen kaltaiset lääkkeet saattavat pahentaa näitä ongelmia. Luuytimen toiminnan muutokset voivat näkyä verikokeiden tuloksissa. Lääkäri voi määrätä myös tutkimuksia, joilla seurataan suoraan luuytimen toimintaa Eltrombopag Accord -hoidon aikana.

Ruoansulatuskanavan verenvuotoihin liittyvät tutkimukset

Jos saat interferonipohjaista lääkitystä yhdessä Eltrombopag Accord -valmisteen kanssa, terveydentilaasi seurataan Eltrombopag Accord -hoidon lopettamisen jälkeen mahan tai suoliston verenvuotoihin viittaavien löydösten havaitsemiseksi.

Sydäntutkimukset

Lääkäri voi pitää tarpeellisena seurata sydämesi toimintaa Eltrombopag Accord -hoidon aikana ja ottaa sydänsähkökäyrän (EKG:n).

Iäkkäät (65 vuotta täyttäneet)

Eltrombopag Accord -valmisteen käytöstä 65 vuotta täyttäneillä potilailla on niukasti tietoa. Eltrombopag Accord -valmistetta on käytettävä varoen, jos olet täyttänyt 65 vuotta.

Lapset ja nuoret

Eltrombopag Accord -valmistetta ei suositella alle 1-vuotiaille ITP:tä sairastaville lapsille. Sitä ei myöskään suositella alle 18-vuotiaille, joilla on C-hepatiitista johtuvaa verihiutalearvojen alenemista.

Muut lääkevalmisteet ja Eltrombopag Accord

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman reseptiä saatavia itsehoitolääkkeitä ja vitamiineja.

Joillakin tavallisilla lääkkeillä on yhteisvaikutuksia Eltrombopag Accord -valmisteen kanssa – niihin kuuluu reseptilääkkeitä, ilman reseptiä saatavia lääkkeitä ja kivennäisainevalmisteita. Näitä ovat:

- antasidit, joita käytetään **ruoansulatusvaivojen, närästyksen** tai **mahahaavan** hoitoon (ks. myös ”*Milloin Eltrombopag Accord otetaan*” kohdassa 3)
- niin kutsutut statiinit, joita käytetään korkean **kolesteroliarvon alentamiseen**
- tietyt **HIV-infektion** hoidossa käytettävät lääkkeet, kuten lopinaviiri ja/tai ritonaviiri
- siklosporiini, jota käytetään **elinsiirtojen** tai **immuunijärjestelmään liittyvien sairauksien** yhteydessä
- kivennäisaineet, kuten rauta, kalsium, magnesium, alumiini, seleeni ja sinkki, joita voi olla **vitamiini- ja kivennäisainevalmisteissa** (ks. myös ”*Milloin Eltrombopag Accord otetaan*” kohdassa 3)
- metotreksaatti ja topotekaani, jotka ovat **syövän** hoidossa käytettäviä lääkkeitä.

- **Kerro lääkärille**, jos käytät näitä valmisteita. Joitakin niistä ei pidä käyttää yhtäaikaan Eltrombopag Accord -valmisteen kanssa, tai annostusta tai lääkkeiden oton ajankohtaa voidaan joutua muuttamaan, jos niitä käytetään. Lääkäri tarkistaa, mitä lääkkeitä käytät, ja ehdottaa tarvittaessa sopivia korvaavia valmisteita.

Verenvuotojen vaara on suurempi, jos käytät samanaikaisesti veritulppien muodostumista ehkäiseviä lääkkeitä. Lääkäri keskustelee tästä kanssasi.

Jos käytät **kortikosteroideja, danatsolia** ja/tai **atsatiopriinia**, voit joutua pienentämään näiden lääkkeiden annosta tai lopettamaan niiden käytön, kun käytät Eltrombopag Accord -valmistetta.

Eltrombopag Accord ruuan ja juoman kanssa

Älä ota Eltrombopag Accord -valmistetta maidon tai maitotuotteiden kanssa, koska maitotuotteiden sisältämä kalsium heikentää sen imeytymistä. Ks. lisätietoja kohdasta ”**Miten Eltrombopag Accord -valmistetta otetaan**” kohdassa 3.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Eltrombopag Accord -valmistetta, jos olet raskaana, ellei lääkäri erityisesti suosittele sitä. Eltrombopag Accordin vaikutuksia raskauden aikana ei tunneta.

- **Kerro lääkärille, jos olet raskaana**, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.
- **Käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää** Eltrombopag Accord -hoidon aikana raskauden ehkäisemiseksi.
- Kerro lääkärille, **jos tulet raskaaksi Eltrombopag Accord -hoidon aikana**.

Älä imetä, kun käytät Eltrombopag Accord -valmistetta. Ei tiedetä, erittyykö Eltrombopag Accord äidinmaitoon.

- Kerro lääkärille, **jos imetät** tai suunnittelet imettämistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Eltrombopag Accord voi aiheuttaa huimausta ja muita haittavaikutuksia, jotka heikentävät havaintokykyäsi.

- **Älä aja tai käytä koneita**, ellet ole varma, ettei havaintokykyysi ole heikentynyt.

Eltrombopag Accord sisältää natriumia ja isomaltia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää isomaltia (E953). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Eltrombopag Accord -valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Älä muuta annostustasi tai lääkkeen ottamisen ajankohtaa, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta neuvo sinua tekemään niin. Kun otat Eltrombopag Accord -valmistetta, olet sairautesi hoitoon erikoistuneen lääkärin hoidossa.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

ITP:n hoito

Aikuiset ja lapset (6–17-vuotiaat) – tavanomainen aloitusannos ITP:n hoidossa on **yksi 50 mg:n** Eltrombopag Accord -tabletti vuorokaudessa. Jos olet syntyperältäsi itä- tai kaakkoisaasialainen, voit tarvita **pienemmän 25 mg:n aloitusannoksen**.

Lapset (1–5-vuotiaat) — tavanomainen aloitusannos ITP:n hoidossa on **yksi 25 mg:n** Eltrombopag Accord -tabletti vuorokaudessa.

C-hepatiitin hoito

Aikuiset – tavanomainen aloitusannos C-hepatiitin hoidossa on **yksi 25 mg:n** Eltrombopag Accord -tabletti vuorokaudessa. Jos olet syntyperältäsi itä- tai kaakkoisaasialainen, aloitat hoidon **samalla 25 mg:n aloitusannoksella**.

Eltrombopag Accord -valmisteen vaikutus saattaa alkaa vasta 1–2 viikon kuluttua. Eltrombopag Accord -valmisteen tehosta riippuen lääkäri voi suositella vuorokausiannoksen muuttamista.

Tablettien ottaminen

Niele tabletti kokonaisena veden kera.

Milloin Eltrombopag Accord otetaan

Huolehdi siitä, että

- **4 tunnin** aikana **ennen** Eltrombopag Accord -valmistetta
- **ja 2 tunnin** aikana Eltrombopag Accord -valmisteen **jälkeen**

et ota mitään seuraavista:

- **maitotuotteet**, kuten juusto, voi, jogurtti tai jäätelö
- **maito tai maitopirtelöt**, maitoa, jogurttia tai kermaa sisältävät juomat
- **antasidit**, joita käytetään **ruoansulatusvaivojen ja närästyksen** hoitoon
- **kivennäisaine- ja vitamiinivalmisteet**, jotka sisältävät rautaa, kalsiumia, magnesiumia, alumiinia, seleeniä ja sinkkiä.

Muutoin lääke ei imeydy kunnolla elimistöösi.



Lääkäriltä saat tarkempia ohjeita sopivista ruoka-aineista ja juomista.

Jos otat enemmän Eltrombopag Accord -valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan. Näytä heille lääkepakkaus tai tämä pakkausseloste, jos mahdollista.

Vointiasi tarkkaillaan mahdollisten haittavaikutuksiin viittaavien löydösten tai oireiden havaitsemiseksi, ja asianmukainen hoito aloitetaan heti.

Jos unohdat ottaa Eltrombopag Accord -valmistetta

Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota enempää kuin yksi Eltrombopag Accord -annos päivässä.

Jos lopetat Eltrombopag Accord -valmisteen käytön

Älä lopeta Eltrombopag Accord -valmisteen käyttöä neuvottelematta lääkärisi kanssa. Jos lääkäri kehottaa sinua lopettamaan hoidon, verihiutalearvosi tarkistetaan tämän jälkeen kerran viikossa neljän viikon ajan. Ks. myös **”Verenvuodot tai mustelmat hoidon lopettamisen jälkeen”** kohdassa 4.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Erityistä huomiota vaativat oireet: hakeudu lääkärin hoitoon

Vakavat haittavaikutukset ovat mahdollisia, kun Eltrombopag Accord -valmistetta käytetään ITP:n tai C-hepatiitista johtuvan alhaisen verihiutalemäärän hoitoon. **On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulle kehittyy näitä oireita.**

Suurentunut veritulppien vaara

Joillakin potilailla voi olla suurentunut veritulppien vaara, ja Eltrombopag Accord -valmisteen kaltaiset lääkkeet voivat pahentaa tätä ongelmaa. Veritulpan aiheuttama äkillinen verisuonitukos on melko harvinainen haittavaikutus ja voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta.



Hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu veritulppaan viittaavia löydöksiä ja oireita, kuten:

- **turvotusta, kipua, kuumotusta, punoitusta** tai aristusta **toisessa alaraajassa**
- **äkillistä hengenahdistusta**, varsinkin jos siihen liittyy terävää rintakipua tai hengityksen nopeutumista
- vatsakipua, vatsan turpoamista, verta ulosteissa.

Maksaongelmat

Eltrombopag Accord voi aiheuttaa verikokeissa näkyviä muutoksia, jotka saattavat viitata maksavaurioon. Maksaongelmat (verikokeissa näkyvä maksaentsyymiarvojen suureneminen) ovat yleisiä ja niitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä. Muut maksaongelmat ovat melko harvinaisia ja niitä ilmaantuu enintään yhdellä potilaalla sadasta.

Jos sinulle ilmaantuu jompikumpi näistä maksan toimintahäiriön merkeistä:

- ihon tai silmänvalkuaisten **muuttuminen keltaiseksi** (keltatauti)
 - **virtsan poikkeuksellisen tumma väri**
- ➔ **kerro asiasta heti lääkärille.**

Verenvuodot tai mustelmat hoidon lopettamisen jälkeen

Eltrombopag Accord -hoidon lopettamisen jälkeen verihiutalearvo laskee yleensä kahden viikon kuluessa takaisin samalle tasolle, jossa se oli ennen Eltrombopag Accord -hoidon aloittamista. Alhainen verihiutalearvo voi lisätä verenvuotojen vaaraa tai mustelmien ilmaantumista. Lääkäri seuraa verihiutalearvoasi vähintään neljän viikon ajan Eltrombopag Accord -hoidon lopettamisen jälkeen.

➔ **Kerro lääkärille**, jos sinulla on verenvuotoa tai mustelmia Eltrombopag Accord -hoidon lopettamisen jälkeen.

Joillakin potilailla esiintyy **ruoansulatuskanavan verenvuotoja** peginterferoni-, ribaviriini- ja Eltrombopag Accord -hoidon lopettamisen jälkeen. Oireena ovat seuraavat:

- mustat ja tervamaiset ulosteet (ulosteiden värjäytyminen on melko harvinainen haittavaikutus, joka voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)
 - verta ulosteissa
 - verta tai kahvinporoja muistuttavaa ainetta oksennuksessa.
- ➔ **Kerro heti lääkärille**, jos sinulla on jokin näistä oireista.

Aikuisilla ITP-potilailla on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia Eltrombopag Accord -hoidon yhteydessä:

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **yli yhdellä potilaalla kymmenestä:**

- nuhakuume
- huonovointisuus (pahoinvointi)

- ripuli
- yskä
- nenän, nenän sivuonteloiden, nielun ja ylähengitysteiden tulehdus (ylähengitystietulehdus)
- selkäkipu

Hyvin yleiset haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa:

- maksaentsyymiarvon suureneminen (alaniiniaminotransferaasi, ALAT)

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla kymmenestä:**

- lihaskipu, lihaskouristukset, lihasheikkous
- luukipu
- runsaat kuukautiset
- nielun kipu ja epämukavuus nielemisen yhteydessä
- silmävaivat, mm. silmätutkimusten poikkeavuudet, silmien kuivuus, silmäkipu ja näön hämärtyminen
- oksentelu
- influenssa
- huuliherpes
- keuhkokuume
- nenän sivuonteloiden ärsytys ja tulehdus (turvotus)
- risatulehdus (risojen turvotus) ja risojen infektiio
- keuhkojen tulehdus, nenän sivuontelotulehdus, nenä- ja kurkkutulehdus
- ientulehdus
- ruokahaluttomuus
- pistely, kihelmöinti tai puutuminen
- ihon heikentynyt tuntoherkkyys
- uneliaisuus
- korvakipu
- kipu, turvotus ja aristus toisessa jalassa (yleensä pohkeessa) ja oireilevan alueen ihon kuumotus (syvän laskimoveritulpan merkkejä)
- vaurioituneesta verisuonesta kudoksiin vuotaneen veren aiheuttama paikallinen turvotus (verenpurkauma)
- kuumat aallot
- suun vaivat kuten suun kuivuus, suun aristus, kielen aristus, ienten verenvuoto, suun haavaumat
- nuha
- hammassärky
- vatsakipu
- maksan toiminnan poikkeavuudet
- ihomuutokset kuten runsas hikoilu, kutiava paukamainen ihottuma, punaiset täplät, ihon ulkonäön muutokset
- hiustenlähtö
- virtsan vaahtoaminen, kuohuminen tai kupliminen (merkkejä proteiinista virtsassa)
- kuume, kuumotus
- rintakipu
- heikotus
- nukkumisvaikeudet, masentuneisuus
- migreeni
- näön heikkeneminen
- kieppuva tunne (kiertohuimaus)
- ilmavaivat

Yleiset haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa:

- veren punasolujen väheneminen (anemia)

- verihiutaleiden väheneminen (trombosytopenia)
- veren valkosolujen väheneminen
- hemoglobiiniarvon lasku
- eosinofiilimäärän suureneminen
- veren valkosolumäärän suureneminen (leukosytoosi)
- virtsahappoarvon nousu
- kaliumarvon lasku
- kreatiniiniarvon nousu
- alkalisen fosfataasiarvon nousu
- kohonneet maksaentsyymiarvot (aspartaattiaminotransferaasi, ASAT)
- kohonnut veren bilirubiiniarvo (bilirubiini on maksan tuottama aine)
- joidenkin proteiinien määrän suureneminen

Melko harvinaiset hättäväikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla sadasta**:

- allerginen reaktio
- verenkiertohäiriö osassa sydäntä
- äkillinen hengenahdistus, varsinkin jos siihen liittyy terävää rintakipua ja/tai hengityksen nopeutumista, mikä voi olla keuhkoveritulpan merkki (ks. ”**Suurentunut veritulppien vaara**” aiemmin kohdassa 4)
- keuhkovaltimon tukoksesta johtuva jonkin keuhkon osan toimimattomuus
- mahdollinen kipu, turvotus ja/tai punoitus laskimon ympärillä; nämä voivat olla laskimoveritulpan merkkejä
- ihon kellastuminen ja/tai vatsakipu, jotka voivat olla merkkejä sappitietukoksesta, maksamuutoksesta tai tulehduksen aiheuttamasta maksavauriosta (ks. ”**Maksaongelmat**” aiemmin kohdassa 4)
- lääkkeen aiheuttama maksavaurio
- sydämen tiheälyöntisyys, epäsäännöllinen sydämen syke, ihon sinertävä väri, sydämen rytmihäiriöt (QT-ajan pidentyminen), jotka voivat olla merkkejä sydämen ja verisuoniston häiriöstä
- veritulppa
- kasvojen ja kaulan punoitus
- virtsahapon aiheuttama nivelkipu ja -turvotus (kihti)
- mielenkiinnottomuus, mielialan muutokset, itku, jota on vaikea saada lakkaamaan tai jota esiintyy odottamattomissa tilanteissa
- tasapainon, puheen ja hermoston häiriöt, vapina
- kivuliaat tai poikkeavat ihotuntemukset
- kehon toisen puolen halvaus
- aurallinen migreeni
- hermovaurio
- verisuonten laajeneminen tai turvotus, joka aiheuttaa päänsärkyä
- silmäongelmat, kuten lisääntynyt kyynelvuoto, mykiön sumentuminen (kaihi), verkkokalvon verenvuoto, silmien kuivuus
- nenän, kurkun ja nenän sivuonteloiden oireet, unenaikaiset hengitysvaikeudet
- rakkulat/haavaumat suussa ja nielussa
- ruokahaluttomuus
- ruoansulatuselimistön oireet, joita voivat olla tiheä ulostamistarve, ruokamyrkytys, veri ulosteessa, verioksennus
- verenvuoto peräaukosta, ulosteen värimuutos, vatsan turvotus, ummetus
- suun oireet, joita voivat olla suun kuivuminen ja aristus, kielen kipu, ikenien verenvuoto, epämukava tuntemus suussa
- auringonpolttama
- kuumotus, ahdistuneisuus
- punoitus tai turvotus haavan ympärillä
- ihon verenvuoto mahdollisen katetrin ympärillä

- vierasesineen tunne
- munuaissairaudet, joita voivat olla: munuaistulehdus, tiheä virtsaamistarve öisin, munuaisten vajaatoiminta, valkosoluja virtsassa
- kylmänhiki
- yleisesti sairas olo
- ihoinfektio
- ihomuutokset, joita voivat olla ihon värimuutokset, ihon hilseily, punoitus, kutina ja hikoilu
- lihasheikkous
- peräsuoli- tai paksusuolisyöpä

Melko harvinaiset hättäväsikutukset, jotka voivat tulla esiin laboratoriokokeissa:

- veren punasolujen muodon muutokset
- valkosolujen esiasteiden esiintyminen, joka voi viitata eräisiin sairauksiin
- verihiutaleiden lisääntyminen
- kalsiumarvon lasku
- punasolujen väheneminen (anemia), joka johtuu liiallisesta punasolujen tuhoutumisesta (hemolyyttinen anemia)
- myelosyyttien määrän nousu
- sauvatumaisten neutrofiilien määrän nousu
- veren urea-arvon nousu
- veren proteiinimäärän nousu
- veren albumiiniarvon nousu
- kokonaisproteiiniarvon nousu
- veren albumiiniarvon lasku
- virtsan pH-arvon nousu
- hemoglobiiniarvon nousu

Lisäksi seuraavia hättäväsikutuksia on ilmoitettu ITP:tä sairastavilla lapsilla (1–17 vuoden ikäisillä) Eltrombopag Accord -hoidon yhteydessä:

Jos jokin näistä hättäväsikutuksista on vaikea, käänny lääkäriin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Hyvin yleiset hättäväsikutukset

Näitä voi esiintyä yli 1 lapsella 10:stä:

- nenän, nenän sivuonteloiden, nielun ja ylähengitysteiden tulehdus, nuhakuume (ylähengitystietulehdus)
- ripuli
- vatsakipu
- yskä
- kuume
- pahoinvointi

Yleiset hättäväsikutukset

Näitä voi esiintyä enintään 1 lapsella 10:stä:

- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- hammassärky
- nenä- ja nielukipu
- nenän kutina, nuha ja nenän tukkoisuus
- kurkkukipu, nuha, nenän tukkoisuus ja aivastelu
- suun vaivat kuten suun kuivuus, suun aristus, aristava kieli, ienten verenvuoto, suun haavaumat

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu C-hepatiittipotilailla, jotka ovat saaneet Eltrombopag Accord -valmistetta yhdessä peginterferonin ja ribaviiriin kanssa:

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä:**

- päänsärky
- ruokahaluttomuus
- yskä
- huonovointisuus (pahoinvointi), ripuli
- lihaskivut, lihasheikkous
- kutina
- väsymys
- kuume
- epätavallinen hiustenlähtö
- heikotuksen tunne
- vilustumisen kaltaiset oireet
- käsien tai jalkojen turvotus
- vilunväristykset

Hyvin yleiset haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa:

- veren punasolujen väheneminen (anemia)

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla kymmenestä:**

- virtsatieinfektio
- nenäkäytävien, kurkun ja suun tulehdus, vilustumisen kaltaiset oireet, suun kuivuminen, tulehtunut tai aristava suu, hammassärky
- painon lasku
- unihäiriöt, epätavallinen uneliaisuus, masentuneisuus, ahdistuneisuus
- huimaus, keskittymisvaikeudet ja muistiongelmia, mielialan muutokset
- maksavauriosta johtuva aivot toiminnan heikkeneminen
- käsien tai jalkojen pistely tai puutuminen
- kuume, päänsärky
- silmäongelmia, joita voivat olla silmän mykiön samentuminen (kaihi), kuivasilmäisyys, pienet keltaiset hiukkaset verkkokalvolla, silmänvalkuaisten keltaisuus
- verenvuoto silmän verkkokalvolla
- pyörimisen tunne
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke (sydämentykytys), hengenahdistus
- limaa irrottava yskä, nuha, influenssa, huuliherpes, nielun kipu ja epämukavuus nielemisen yhteydessä
- ruoansulatuselimistön oireet, joita voivat olla oksentelu, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, ummetus, vatsan turvotus, makuhäiriöt, peräpukamat, mahakipu / epämukava tunne mahassa, ruokatorven verisuonilaajentumat ja verenvuoto
- hammassärky
- maksaongelmia, joita voivat olla maksakasvain, silmänvalkuaisten tai ihon kellastuminen, lääkkeen aiheuttama maksavaurio (ks. edellä kohta 4 ”**Maksaongelmat**”)
- ihomuutokset, joita voivat olla ihottuma, kuiva iho, ekseema, ihon punoitus, kutina, runsas hikoilu, epätavalliset ihokasvannot, hiustenlähtö
- nivelkipu, selkäkipu, luukipu, raajojen kipu (käsivarsissa, jaloissa, käsissä tai jalkaterissä), lihaskouristukset
- ärtyisyys, yleinen huonovointisuus, ihoreaktio kuten punoitus tai turvotus ja kipu pistoskohdassa, rintakipu ja epämiellyttävä tunne rintakehässä, nesteen kertyminen kehoon tai raajoihin ja tästä johtuva turvotus
- nenän, nenän sivuonteloiden, nielun ja ylähengitysteiden tulehdus, nuhakuume (ylähengitystietulehdus), keuhkoputkien limakalvon tulehdus

- masentuneisuus, ahdistuneisuus, unihäiriöt, hermostuneisuus

Yleiset haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa:

- kohonnut verensokeriarvo (veren glukoosiarvo)
- pienentynyt veren valkosolumäärä
- pienentynyt neutrofiilimäärä
- pienentynyt veren albumiinimäärä
- pienentynyt hemoglobiinimäärä
- kohonnut bilirubiiniarvo (bilirubiini on maksan tuottama aine)
- veren hyytymistä säätelevien entsyymien muutokset

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla sadasta:**

- kipu virtsatessa
- sydämen rytmihäiriöt (QT-ajan pidentyminen)
- vatsatauti (maha-suolitulehdus), nielun kipu
- rakkulat/haavaumat suussa, mahatulehdus
- ihomuutokset kuten ihon värimuutos, hilseily, punoitus, kutina, vaurio ja yöhikoilu
- veritulpat maksaan vievässä laskimossa (mahdollinen maksan ja/tai ruoansulatuskanavan vaurio)
- poikkeava verihiyytymämuodostus pienissä verisuonissa ja munuaisten vajaatoiminta
- ihottuma, mustelma pistoskohdassa, epämiellyttävä tunne rintakehällä
- punasolujen väheneminen (anemia), joka johtuu liiallisesta punasolujen tuhoutumisesta (hemolyyttinen anemia)
- sekavuus, kiihtyneisyys
- maksan vajaatoiminta

Seuraavien haittavaikutusten on ilmoitettu liittyvän Eltrombopag Accord -hoitoon potilailla, joilla on vaikea aplastinen anemia:

Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **yli yhdellä potilaalla kymmenestä.**

- yskä
- päänsärky
- suu- ja nielukipu
- ripuli
- pahoinvointi
- nivelkipu
- raajakipu (käsivarsissa, jaloissa, käsissä ja jalkaterissä)
- huimaus
- voimakas väsymys
- kuume
- vilunväristykset
- silmien kutina
- rakkulat suussa
- ienverenvuoto
- vatsakipu
- lihassupistukset

Hyvin yleiset haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa

- luuydinsoluissa voidaan havaita poikkeavia muutoksia
- maksaentsyymiarvon (aspartaattiaminotransferaasi- eli ASAT-arvon) suureneminen

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla kymmenestä**:

- ahdistuneisuus
- masennus
- palelu
- yleinen huonovointisuus
- silmävaivat, mm. näköongelmat, näön hämärtyminen, mykiön samentuminen (kaihi), lasiaissamentumat, silmien kuivuus, silmien kutina, silmänvalkuaisten tai ihon keltaisuus
- nenäverenvuoto
- ruoansulatuskanavan vaivat, mm. nielemisvaikeudet, suun kipu, kielen turvotus, oksentelu, ruokahaluttomuus, vatsakipu/epämukava tunne vatsassa, vatsan pullotus, ruoansulatuskaasut/ilmavaivat, ummetus, suolen liikehäiriö, joka voi aiheuttaa ummetusta, vatsan pingotusta, ripulia ja/tai edellä mainittuja oireita, ulosteiden värimuutokset
- pyörtyminen
- ihovaivat, mm. ihonsisäisestä verenvuodosta johtuvat pienet punaiset tai sinipunaiset täplät, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, ihomuutos
- selkäkipu
- lihaskipu
- luukipu
- heikotus
- nesteen kertymisestä johtuva kudosturvotus alaraajoissa
- virtsan poikkeava väri
- pernan verenkiertohäiriö (pernainfarkti)
- vuotava nenä

Yleiset haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa

- tietyn entsyymiarvon (kreatiiniikinaasin) kohoaminen, joka johtuu lihaskudoksen hajoamisesta
- raudan liikavarastoituminen elimistöön
- veren sokeripitoisuuden pieneneminen (hypoglykemia)
- veren bilirubiiniarvon suureneminen (bilirubiini on maksan tuottama aine)
- veren valkosolujen väheneminen

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon

Yleisyyttä ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella

- ihon värimuutokset
- ihon tummuminen
- lääkkeen aiheuttama maksavaurio

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Eltrombopag Accord -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Eltrombopag Accord sisältää

Eltrombopag Accord -valmisteen vaikuttava aine on eltrombopagi.

12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

Muut aineet ovat: mannitoli, povidoni, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti, magnesiumstearaatti, isomalti (E953), kalsiumsilikaatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171) triasetiini, punainen rautaoksidi (E172) ja keltainen rautaoksidi (E172) [paitsi 75 mg].

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Eltrombopag Accord 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Oranssi tai ruskea, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä "I" ja jonka halkaisija on noin 5,5 mm.

Eltrombopag Accord 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tumman vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä "II" ja jonka halkaisija on noin 8 mm.

Eltrombopag Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä "III" ja jonka halkaisija on noin 10 mm.

Eltrombopag Accord 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen tai ruskea, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä "IV" ja jonka halkaisija on noin 12 mm.

Ne toimitetaan alumiiniläpipainopakkausissa (OPA/Alu/PVC-Alu) pahvikotelossa, jossa on 14, 28 tai 84 tablettia, ja kerrannaispakkausissa, joissa on 84 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 28 tabletin pakkausta), tai yksittäispakatuissa alumiiniläpipainopakkausissa (OPA/Alu/PVC-Alu) pahvikotelossa, jossa on 14 x 1, 28 x 1 tai 84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia, ja kerrannaispakkausissa, joissa on 84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 28 x 1 tabletin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä omassa maassasi.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja
käsitteleville verkkosivuille.