

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revolade 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Revolade 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Revolade 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Revolade 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Revolade 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Revolade 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

Revolade 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

Revolade 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Revolade 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti (läpimitta noin 7,9 mm), jossa toisella puolella merkinnät ”GS MZ1” ja ”12.5”.

Revolade 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti (läpimitta noin 10,3 mm), jossa toisella puolella merkinnät ”GS NX3” ja ”25”.

Revolade 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ruskea, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti (läpimitta noin 10,3 mm), jossa toisella puolella merkinnät ”GS UFU” ja ”50”.

Revolade 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti (läpimitta noin 10,3 mm), jossa toisella puolella merkinnät ”GS FFS” ja ”75”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

Revolade on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on hankinnainen vaikea aplastinen anemia, kun tauti on hoitoresistentti aiemmalle immunosuppressiiviselle hoidolle tai potilas on saanut runsaasti aiempia hoitoja eikä hematopoeettinen kantasolusiirto hänelle sovi (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Tarvittava eltrombopagiannostus on määritettävä yksilöllisesti potilaan trombositotiarvojen perusteella. Eltrombopagihoidon tavoitteena ei tule olla trombositotiarvon normalisoiminen.

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

Immunologinen (primaarinen) trombositopenia

On käytettävä pienintä eltrombopagiannosta, jolla trombositotiarvo $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ voidaan saavuttaa ja pitää se tällä tasolla. Annosta säädetään trombositotivasteen perusteella. Eltrombopagia ei saa käyttää trombositotiarvojen normalisoimiseen. Kliinisissä tutkimuksissa trombositotiarvot 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 trombositotiarvo 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 trombositotiarvojen perusteella

taulukon 1 mukaisesti. Täydellinen verenkuvaa, johon kuuluvat myös trombosyytti-arvo ja perifeerisen veren siveelyvalmiste, määritetään eltrombopagihoidon aikana viikoittain, kunnes trombosyytti-arvo pysyy vakana ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ vähintään 4 viikon ajan). Tämän jälkeen täydellinen verenkuvaa, trombosyytti-arvo ja perifeerisen veren siveelyvalmiste tutkitaan kuukauden välein.

Taulukko 1 ITP-potilaiden eltrombopagiannoksen säätäminen

Trombosyytti-arvo	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 trombosyytti-arvon 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 trombosyytti-arvojen seurantaa kahteen kertaan viikossa. Kun trombosyytti-arvo 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 trombosyytti-arvot 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 eltrombopagihoidoa 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 trombosyytti-arvot 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 trombosyytti-arvon pitäminen tasolla, jolla vältetään verenvuotokomplikaatiot, yleensä noin $50\,000-75\,000/\mu\text{l}$. Trombosyyttitason nousua

> 75 000/μl on vältettävä. On käytettävä pienintä eltrombopagiannosta, jolla nämä tavoitteet saavutetaan. Annosta säädetään trombosyyttivasteen perusteella.

Aloituseros

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 trombosyytti-arvo saavuttaa tavoitetason, joka mahdollistaa antiviraalisen hoidon aloittamisen. Trombosyytti-arvoja seurataan viikoittain ennen antiviraalisen hoidon aloittamista. Antiviraalista lääkitystä aloitettaessa trombosyytti-arvo 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 trombosyytti-arvon laskun vuoksi (ks. taulukko 2). Trombosyytti-arvoja tulee seurata viikoittain viruslääkityksen aikana, kunnes vakaa trombosyyttitaso, yleensä noin 50 000–75 000/μl, on saavutettu. Tämän jälkeen täydellinen verenkuva, trombosyytti-arvo ja perifeerisen veren sivelyvalmiste tutkitaan kuukauden välein. Vuorokausiannoksen pienentämistä 25 mg:lla on harkittava, jos trombosyytti-arvot 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

Trombosyytti-arvo	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 trombosyytti-arvojen seurantaa kahteen kertaan viikossa. Kun trombosyytti-arvo 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 trombosyytti-arvo saattaa laskea, joten eltrombopagiannosta ei kannata heti pienentää.

Hoidon lopettaminen

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

Eltrombopagihoidon 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.

Vaikea aplastinen anemia

Aloituseros

Eltrombopagihoidon aloitettava annoksella 50 mg kerran vuorokaudessa. Syntyperältään itä-/kaakkoisaasialaisilla potilailla eltrombopagin aloituseros pienennetään 25 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaalla on kromosomi 7:n sytogeneettisiä poikkeavuuksia.

Hoidon seuranta ja annoksen muuttaminen

Hematologinen vaste edellyttää annoksen titraamista, yleensä 150 mg:aan, ja tämän saavuttaminen saattaa kestää 16 viikkoa eltrombopagihoidon aloittamisesta (ks. kohta 5.1). Eltrombopagiannosta on säädettävä 50 mg kerrallaan 2 viikon välein tarvittaessa, jotta saavutetaan tavoitetrombosyyttiarvo $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Jos potilaan annostus on 25 mg kerran vuorokaudessa, annos on suurennettava 50 mg:aan vuorokaudessa ennen annoksen suurentamista 50 mg:lla. Annostusta 150 mg/vrk ei saa ylittää. Kliinisiä hematologisia parametreja ja maksa-arvoja on seurattava säännöllisesti koko eltrombopagihoidon ajan, ja eltrombopagiannostusta on muutettava trombosyyttiarvojen perusteella taulukon 3 mukaisesti.

Taulukko 3 Eltrombopagiannoksen säätäminen vaikeassa aplastisessa anemiassa

Trombosyyttiarvo	Annoksen säätäminen tai muu toimenpide
$< 50\,000/\mu\text{l}$, kun hoito on kestänyt vähintään 2 viikkoa	Vuorokausiannosta suurennetaan 50 mg, enintään annokseen 150 mg/vrk. Jos potilaan annostus on 25 mg kerran vuorokaudessa, annos suurennetaan 50 mg:aan vuorokaudessa ennen annoksen suurentamista 50 mg:lla.
$\geq 50\,000/\mu\text{l} - \leq 150\,000/\mu\text{l}$	Käytetään eltrombopagin pienintä annosta, joka pitää trombosyyttiarvon halutulla tasolla.
$> 150\,000/\mu\text{l} - \leq 250\,000/\mu\text{l}$	Vuorokausiannosta pienennetään 50 mg. Odotetaan 2 viikkoa, jotta tämän ja mahdollisten myöhempien annosmuutosten vaikutuksia voidaan arvioida.
$> 250\,000/\mu\text{l}$	Eltrombopagihoidon lopetetaan vähintään yhden viikon ajaksi. Kun trombosyyttiarvo on pienentynyt tasolle $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, hoito aloitetaan uudelleen 50 mg pienemmällä vuorokausiannoksella.

Annoksen pienentäminen potilailla, joilla saavutetaan kolmen verisoluarvon vaste (leukosyytit, erytrosyytit ja trombosyytit)

Jos potilas on saavuttanut vähintään 8 viikkoa kestävä kolmen verisoluarvon vasteen, mukaan lukien riippumattomuuden verensiirroista, eltrombopagiannos voidaan puolittaa.

Jos arvot pysyvät vakaina yli 8 viikon ajan pienemmällä annoksella, eltrombopagihoidon lopetettava ja verenkuvaa seurattava. Jos trombosyyttiarvo pienenee arvoon $< 30\,000/\mu\text{l}$, hemoglobiini arvoon $< 9\text{ g/dl}$ (90 g/l) tai absoluuttinen neutrofiiliarvo (ANC) arvoon $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$, eltrombopagihoidon voidaan aloittaa uudelleen edellisellä tehokkaaksi todetulla annoksella.

Hoidon lopettaminen

Jos hematologista vastetta ei ole saavutettu 16 viikon eltrombopagihoidon jälkeen, hoito on lopetettava. Jos uusia sytogeneettisiä poikkeavuuksia havaitaan, on arvioitava, onko eltrombopagihoidon jatkaminen asianmukaista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Eltrombopagihoidon lopetettava myös, jos trombosyyttivaste on liian suuri (taulukon 3 mukaisesti) tai ilmenee merkittäviä maksa-arvojen poikkeavuuksia (ks. kohta 4.8).

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

Eltrombopagihoidon 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 eltrombopagihoidon 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 tai vaikea aplastinen anemia ja maksan vajaatoiminta, eltrombopagihoidon 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 trombosytopeenialla potilailla, joilla on pitkälle edennyt krooninen maksasairaus ja jotka saavat eltrombopagihoidon 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 hoidossa 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 tai vaikeaa aplastista anemian sairastavien potilaiden hoidossa on rajallisesti tutkimustietoa. Näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Itä-/kaakkoisaasialaiset potilaat

Syntyperänsä itä-/kaakkoisaasialaisilla aikuisilla ja pediatriassa 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.

Pediatriset potilaat

Revolade-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.

Eltrombopagin turvallisuutta ja tehoa vaikeaa aplastista anemiam sairastavien lasten ja nuorten (< 18 vuotta) hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on otettava vähintään kaksi tuntia ennen moniarvoisia kationeja (esim. rautaa, kalsiumia, magnesiumia, alumiinia, seleeniä ja sinkkiä) sisältäviä valmisteita, kuten antasideja, maitotuotteita (tai muita kalsiumia sisältäviä ruoka-aineita) tai kivennäisainevalmisteita 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 trombosytopenisilla 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 vakavaa 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 maksavaurion oireita tai viitteitä maksan vajaatoiminnasta.

Eltrombopagin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksasairaus.

ITP-potilaita ja vaikeaa aplastista anemiasairastavia 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 trombositopeniapotilaiden kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa maksan dekompenzaatiota (askites, maksaenkefalopatia, laskimolaajentumien verenvuoto, spontaani bakteeriperitoniitti) esiintyi useammin eltrombopagiasaaneissa 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 dekompenzaation riski ja suurentunut kuolemaan johtavan haattatapahtuman 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. Eltrombopagihoido on lopetettava, jos antiviraalinen lääkitys lopetetaan maksan dekompenzaation vuoksi.

Tromboottiset/tromboemboliset komplikaatiot

Kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa oli mukana interferonipohjaista hoitoa saavia C-hepatiittia sairastavia trombositopeniapotilaita ($n = 1439$), tromboembolisia tapahtumia todettiin eltrombopagihoidon saaneista 955 potilaasta 38:lla (4 %) ja lumevalmistetta saaneista 484 potilaasta kuudella (1 %). Raportoituja tromboottisia/tromboembolisia komplikaatioita 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 merkkejä ja oireita 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/ μ 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 tromboembolismien 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 trombosyyttiärvon 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 on lopetettu, useimpien potilaiden trombosyyttiärvon palautuu lähtötasolle 2 viikon kuluessa, mikä lisää verenvuodon vaaraa ja voi joissakin tapauksissa johtaa verenvuotoihin. Vaara suurenee, jos eltrombopagihoidon keskeytetään antikoagulanttihoitoon tai trombosyyttiärvon toimintaa estävän lääkityksen aikana. Jos eltrombopagihoidon lopetetaan, ITP:n hoito tulisi aloittaa uudelleen voimassa olevien hoitosuosituksen mukaisesti. Muuhun lääketieteelliseen hoitoon voi kuulua antikoagulanttihoitoon ja/tai trombosyyttiärvon toimintaa estävän lääkityksen lopettaminen, antikoagulaation kumoaminen tai trombosyyttiärvon seuranta. Trombosyyttiärvon 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 trombopoietiniinireseptorin (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 verenkuva ja siihen sisältyvä valkosolujen erittelylaskenta tarkistetaan kuukausittain. Jos epäkypsiä tai dysplastisia soluja esiintyy, perifeerisen veren sivelyvalmiste tutkitaan uusien tai vaikeampien morfologisten muutosten (esim. pisanamuotoisten ja tumallisten punasolujen, epäkypsien valkosolujen) tai sytopenioiden havaitsemiseksi. Jos potilaalle kehittyy uusia tai vaikeampia morfologisia muutoksia tai sytopenioita, eltrombopagihoidon on 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 ilmentyy 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.

Revoladen tehoa ja turvallisuutta ei ole vahvistettu MDS:n aiheuttaman trombosytopenian hoidossa. Revoladea 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 jyrsijöillä (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 hyvin värillistä ja näin ollen se voi mahdollisesti vaikuttaa häiritsevästi joihinkin laboratoriotesteihin. Revoladea käyttävillä potilailla on raportoitu seerumin värjäytymistä ja vaikutuksia kokonaisbilirubiinin ja kreatiniinin testeihin. Jos laboratoriotulokset ja kliiniset havainnot ovat epäjohdonmukaisia, testin uusiminen eri metodia käyttäen voi auttaa määrittämään tulosten oikeellisuutta.

Natriumsisältö

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

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 µM) 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-proteaasin 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-τ)-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 eltrombopagihoitoa 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-∞}-arvo pieneni 18 %. Kun samanaikaisesti annettiin 600 mg siklosporiinia, eltrombopagin C_{max}-arvo pieneni 39 % ja AUC_{0-∞}-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 eltrombopagihoitoa 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-∞}-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-∞} 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-proteasasin 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 vakioamiaisien 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 pieneneminen 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

Eltrombopagin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Revoladen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisyohjeet miehille ja naisille

Revoladen käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö eltrombopagi ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Eläinkokeiden perusteella eltrombopagi erittyy todennäköisesti maitoon (ks. kohta 5.3), joten äidinmaitoa saavaan lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Revolade-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen 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

Revolade-valmisteen turvallisuutta arvioitiin aikuispotilailla (N = 763) yhdistämällä tiedot kaksoissokkoutetuista, lumekontrolloiduista tutkimuksista TRA100773A ja B, TRA102537 (RAISE) ja TRA113765, joissa 403 potilasta altistui Revolade-valmisteele 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.

Revolade-valmisteen 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 Revolade-valmistetta (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 Revolade-valmistetta (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 Revolade-valmisteen tehoa ja turvallisuutta trombosytopeenillä 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 (Revolade-hoito n = 450, lumelääkehoito n = 232) tai ENABLE 2 -tutkimuksessa (Revolade-hoito n = 506, lumelääkehoito n = 252). Potilaat analysoitiin heidän saamansa hoidon mukaan (turvallisuuden koko kaksoissokkoutettu populaatio, Revolade 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

Revolade-valmisteen turvallisuutta aikuisten 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.

Vaikea aplastinen anemia pediatriisilla potilailla

Revolade-valmisteen turvallisuutta pediatriisilla potilailla, joilla on hoitoresistentti/uusiutunut vaikea (kohortti A; n = 14) tai aiemmin hoitamaton (treatment-naive, kohortti B; n = 37) aplastinen anemia, arvioidaan meneillään olevassa avoimessa, kontrolloimattomassa, potilaskohtaisen annoskalkulaation tutkimuksessa (yhteensä N = 51) (ks. tutkimuksen yksityiskohdat myös kohdasta 5.1). Erityisesti huomioitavia haittatapahtumia ilmoitettiin seuraavasti: akuutti munuaisvaurio 29 potilaalla (56,9 %), maksatoksisuus 39 potilaalla (76,5 %), tromboembolisia tapahtumia 2 potilaalla (3,9 %) ja klonaalista evoluutiota tai sytogeneettisiä poikkeavuuksia 1 potilaalla (2,0 %). Vaikeaa aplastista anemiasairastavilla pediatriisilla potilailla havaittujen eltrombopagin haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste olivat yhdenmukaisia vaikeaa aplastista anemiasairastavilla aikuisilla potilailla havaittujen haittavaikutusten kanssa.

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), aikuisten vaikeaa aplastista anemiasairastavissa tutkimuksissa (N = 43), lasten vaikeaa aplastista anemiasairastavissa tutkimuksissa (N = 51) ja markkinoilletulon jälkeisissä ilmoituksissa. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on esitetty yleisyysjärjestyksessä (taulukot 4, 5 ja 6) 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 esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 4 Haittavaikutukset ITP-tutkimuspopulaatiossa

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Nenänielutulehdus*, ylähengitystieinfektio*
	Yleinen	Nielutulehdus, influenssa, suun herpesinfektio, keuhkkokuume, 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, trombositopenia, alentunut hemoglobiiniarvo, alentunut leukosyytti-arvo
	Melko harvinainen	Anisosytoosi, hemolyyttinen anemia, myelosytoosi, sauvatumaisten neutrofiilien lisääntyminen, myelosyyttien esiintyminen, kohonnut trombosyytti-arvo, kohonnut hemoglobiiniarvo
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hypokalemia, heikentynyt ruokahalu, kohonnut veren virtsahappoarvo
	Melko harvinainen	Ruokahaluttomuus, kihti, hypokalsemia
Psykkiset 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, lääkeaineen aiheuttama maksavaurio
Iho ja ihonalainen kudus	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 pediatriisilla 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, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Melko harvinainen	Auringonpolttama
* 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”.		

Taulukko 5 Haittavaikutukset C-hepatiittitutkimuspopulaatiossa (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, rasisuhengenahdistus, 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 kudos	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”.		

Taulukko 6 Haittavaikutukset vaikean aplastisen anemian tutkimuspopulaatiossa

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Neutropenia, pertainfarkti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Raudan liikavarastoituminen, ruokahalun heikentyminen, hypoglykemia, ruokahalun lisääntyminen
Psykkiset 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, vatsakipu
	Yleinen	Suun limakalvon rakkulat, suukipu, oksentelu, epämukava tunne vatsassa, ummetus, ienverenvuoto, vatsan pullotus, dysfagia, ulosteiden värimuutokset, kielen turvotus, ruoansulatuskanavan motiliteettihäiriö, ilmavaivat
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Transaminaasiarvojen kohoaminen
	Yleinen	Hyperbilirubinemia, keltaisuus
	Tuntematon	Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio*
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 kuvausTromboottiset /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 trombosyyttiä $\geq 200\,000/\mu\text{l}$ (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 ($\leq 3,5\text{ g/dl}$) tai MELD-pistearvo ≥ 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 dekompenzaatiota (askites, maksaenkefalopatia, laskimolaajentumien verenvuoto, spontaani bakteeriperitoniitti) raportoitiin useammin eltrombopagia saaneessa hoitohaarassa (11 %) kuin lumevalmistetta saaneessa haarassa (6 %). Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa matala albumiiniarvo ($\leq 3,5\text{ g/dl}$) tai MELD-pistearvo ≥ 10 , oli 3 kertaa suurempi maksan dekompenzaation 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 dekompenzaation 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 ribaviiriinihoidon 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 trombosyyttiä 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 anemiaa koskeneessa 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 anemiaa koskeneessa 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 aloittaminen 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. Maksaentsyymiarvot 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: B02BX 05.

Vaikutusmekanismi

Trombopoietiini on tärkein megakaryopoieesiin 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) trombositopenian (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 uusiutunut 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 splenektomiasatukseen, lähtötilanteen ITP-lääkkeiden käytön ja lähtötilanteen trombositariarvon mukaan. Eltrombopagiannosta säädettiin 6 kuukauden hoitajakson aikana yksilöllisesti trombositariarvojen perusteella. Kaikki potilaat aloittivat eltrombopagihoidon 50 mg:n annoksella. Päivän 29 jälkeen hoidon loppuun asti 15–28 % eltrombopagihoidosta 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.

Trombositariarvojen 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 trombositariarvojen mediaani pysyi tasolla < 30 000/ μ l koko tutkimuksen ajan.

Merkitsevästi suurempi osa eltrombopagia saaneista potilaista saavutti trombositativasteen 50 000–400 000/ μ l ilman varahoitoa 6 kuukauden hoitajakson aikana, $p < 0,001$ (Taulukko 7). Eltrombopagihoidosta saaneista potilaista 54 % ja lumevalmistetta saaneista 13 % saavutti tämän vastetason 6 viikon hoidon jälkeen. Samanlainen trombositativaste säilyi koko tutkimuksen ajan, ja 6 kuukauden hoitajakson päättyessä hoitovasteen oli saavuttanut 52 % eltrombopagia ja 16 % lumevalmistetta saaneista potilaista.

Taulukko 7 RAISE-tutkimuksen toissijaiset tehoa mittaavat tulokset

	Eltrombopagi N = 135	Lume N = 62
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat		
Niiden viikkojen kumulatiivinen lukumäärä, joina trombosyytti-arvo oli $\geq 50\,000 - 400\,000/\mu\text{l}$, keskiarvo (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Potilaat, joilla $\geq 75\%$ määrittelyksistä oli tavoitealueella (50 000–400 000/ μl), 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-läkkeet.		

Lähtötilanteessa yli 70 prosentilla kummankin hoitoryhmän ITP-potilaista oli esiintynyt verenvuotoja (WHO:n vaikeusasteiluokka 1–4) ja yli 20 prosentilla oli esiintynyt kliinisesti merkittäviä verenvuotoja (WHO:n vaikeusasteiluokka 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 trombosyytti-arvo nousi 43. päivään mennessä tasolle $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ lähtöarvosta $< 30\,000/\mu\text{l}$. Potilaat, jotka jäivät ennenaikaisesti pois tutkimuksesta, koska trombosyytti-arvo oli $> 200\,000/\mu\text{l}$, katsottiin hoitovasteen saavuttaneiksi. Jos potilas keskeytti hoidon mistä tahansa muusta syystä, hoito luokiteltiin tehottomaksi trombosyytti-arvosta 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 8).

Taulukko 8 TRA100773B-tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset

	Eltrombopagi N = 76	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, splenektomiasituksesta 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 jaksoittaiseen 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 uusiutui (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 9) ja 65 potilasta (61,9 %) säilytti täydellisen vasteen vähintään 2 kuukauden ajan ilman $< 70\,000/\mu\text{l}$:n trombosyyttiarvoja (Vaihe 2, Taulukko 9). 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 9).

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 9). 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 9).

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 9 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 trombosyyttiaron $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ vähintään kerran	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Vaihe 2: Potilaat, joiden trombosyyttiarto 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 trombosyyttiarto 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 trombosyyttiarto 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 trombosyyttiarto 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. Analyysissa arvioitiin vastetta eltrombopagiin neljässä ITP:n toteamisesta kuluneen ajan mukaan jaetussa kategoriassa (äskettäin todettu ITP < 3 kk; pitkittynyt ITP $3-< 6$ kk; pitkittynyt ITP $6-< 12$ kk; krooninen ITP > 12 kk). Potilaista 49 %:lla (n = 51) ITP oli todettu < 3 kk aiemmin, 20 %:lla (n = 21) $3-< 6$ kk aiemmin, 17 %:lla (n = 18) $6-< 12$ kk aiemmin ja 14 %:lla (n = 15) > 12 kk aiemmin.

Tiedonkeruun katkaisupäivään (22.10.2021) mennessä potilaiden eltrombopagialistuksen 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 %) $3-< 6$ kk aiemmin todettua pitkittynyttä ITP:tä

sairastavista potilaista, 94 %:lla (95% lv 73 %, 100 %) 6–12 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%) 6–12 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%) 6–12 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 kaksoissokkovaiheen 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 10).

Taulukko 10 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 käyttämäänsä 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:ta yhdistettynä ribaviiriiniin. ENABLE 2 -tutkimuksessa käytettiin peginterferoni alfa-2b:tä yhdistettynä ribaviiriiniin. 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 genotyyppiin (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 trombosyyttiarvojen mediaani oli molemmissa hoitoryhmissä 59 500/ μ l: tutkimukseen otetuista potilaista 0,8 %:lla trombosyyttiarvo oli < 20 000/ μ l, 28 %:lla < 50 000/ μ l ja 72 %:lla $\geq$ 50 000/ μ l.

Tutkimukset koostuivat kahdesta vaiheesta: antiviraalista hoitoa edeltävästä vaiheesta ja antiviraalisen hoidon vaiheesta. Antiviraalista hoitoa edeltävässä vaiheessa potilaat saivat sokkouttamatonta eltrombopagihoidoa, jolla trombosyyttiarvo nostettiin tasolle $\geq$ 90 000/ μ l ENABLE 1 -tutkimuksessa ja tasolle $\geq$ 100 000/ μ l ENABLE 2 -tutkimuksessa. Trombosyyttiarvon tavoitetason $\geq$ 90 000/ μ l tai $\geq$ 100 000/ μ 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 11). 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 11 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 %)	
	Eltrombopag i	Lume	Eltrombopag i	Lume	Eltrombopag i	Lume
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
HCV-RNA-genotyyppi						
Genotyyppi 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotyyppi 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
Albumiiniarvo ^f						
≤ 3,5 g/dl	11	8				
> 3,5 g/dl	25	16				
MELD-pistearvo ^f						
≥ 10	18	10				
≤ 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 ribaviriinin (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 ribaviriinin (800–1400 mg suun kautta jaettuna 2 annokseen) kanssa.					
^c	Trombosyyttiä tavoitetaso oli ≥ 90 000/µl ENABLE 1- ja ≥ 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. Eltrombopagihoito lykkäsi peginterferoniannoksen pienentämisen tarvetta ja vähensi annoksen pienentämiskertojen määrää.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset eltrombopagin käytöstä sekundaarisen trombosytopenian hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Vaikea aplastinen anemia

Eltrombopagia tutkittiin yksiryhmäisessä yhden keskuksen avoimessa tutkimuksessa 43:lla vaikeaa aplastista anemiaa sairastavalla potilaalla, joilla oli hoitoresistentti trombosytopenia vähintään yhden aiemman immunosuppressiivisen hoidon (IST) jälkeen ja joilla trombosyyttiä oli ≤ 30 000/µl.

Valtaosalla potilaista (33:lla, 77 %) katsottiin olevan primaarinen hoitoresistentti tauti eli immunosuppressiivisella hoidolla ei ollut saavutettu aiemmin riittävää vastetta minkään veriarvon suhteen. Lopuilla 10 potilailla aiemmilla hoidoilla saavutettu vaste oli riittämätön verihäntäleukozytoosin suhteen. Kaikki 10 potilasta olivat saaneet aiemmin vähintään kahta immunosuppressiivista hoitoa ja 50 % oli saanut aiemmin vähintään kolmea immunosuppressiivista hoitoa. Potilas ei soveltunut tutkimukseen, jos hänellä oli todettu Fanconin anemia, asianmukaiseen hoitoon reagoimaton infektio tai neutrofiilien PNH-kloonin koko ≥ 50 %.

Lähtötilanteessa trombosyyttiarvon mediaani oli 20 000/ μ l, hemoglobiini oli 8,4 g/dl (84 g/l), absoluuttinen neutrofiiliarvo oli $0,58 \times 10^9/l$ ja absoluuttinen retikulosyyttiarvo oli $24,3 \times 10^9/l$. Punasolusiiirroista riippuvaisia oli 86 % potilaista ja verihäntälesiirroista 91 %. Valtaosa potilaista (84 %) oli saanut aiemmin vähintään 2 immunosuppressiivista hoitoa. Kolmella potilaalla oli lähtötilanteessa sytogeneettisiä poikkeavuuksia.

Ensisijainen päätetapahtuma oli hematologinen vaste, joka arvioitiin 12 viikon eltrombopagihoidon jälkeen. Hematologisen vasteen määritelmässä edellytettiin, että vähintään yksi seuraavista kriteereistä täyttyi: 1) trombosyyttiarvon suureneminen 20 000/ μ l yli lähtötason tai vakaa trombosyyttiarvo ja riippumattomuus verensiirroista vähintään 8 viikon ajan; 2) hemoglobiiniarvon suureneminen $> 1,5$ g/dl (15 g/l) tai punasolusiiirtojen määrän pieneneminen ≥ 4 yksikköä 8 peräkkäisen viikon ajan; 3) absoluuttisen neutrofiiliarvon suureneminen 100 % tai $> 0,5 \times 10^9/l$.

Hematologinen vasteprosentti oli 40 % (17/43 potilasta; 95 % lv 25, 56). Suurin osa saavutti yhden verisoluarvon vasteen (13/17, 76 %), mutta viikolla 12 todettiin 3 kahden verisoluarvon vastetta ja 1 kolmen verisoluarvon vaste. Eltrombopagihoidon lopetettiin 16 viikon kuluttua, jos hematologista vastetta tai siirroista riippumattomuutta ei havaittu. Vasteen saavuttaneet potilaat jatkoivat hoitoa tutkimuksen jatkovaiheessa. Tutkimuksen jatkovaiheen aloitti yhteensä 14 potilasta. Heistä 9 saavutti vasteen monen veriarvon suhteen. Näistä 9 potilaasta 4 jatkoi hoitoa ja 5 potilaalla eltrombopagiannosta pienennettiin vähitellen ja vaste säilyi (seurannan mediaani: 20,6 kuukautta, vaihteluväli: 5,7–22,5 kuukautta). Loput 5 potilasta lopettivat hoidon; kolme uusiutumisen takia kuukauden 3 jatkokäynnillä.

Eltrombopagihoidon aikana 59 % (23/39) tuli riippumattomaksi verihäntälesiirroista (28 päivää ilman verihäntälesiirtoa) ja 27 % (10/37) tuli riippumattomaksi punasolusiiirroista (56 päivää ilman punasolusiiirtoa). Pisin aika ilman verihäntälesiirtoja hoitoon reagoimattomilla potilailla oli 27 päivää (mediaani). Pisin aika ilman verihäntälesiirtoja vasteen saavuttaneilla potilailla oli 287 päivää (mediaani). Pisin aika ilman punasolusiiirtoja hoitoon reagoimattomilla potilailla oli 29 päivää (mediaani). Pisin aika ilman punasolusiiirtoja vasteen saavuttaneilla potilailla oli 266 päivää (mediaani).

Yli 50 %:lla lähtötilanteessa verensiirroista riippuvaisista, vasteen saaneista tutkittavista sekä verihäntälesiirto- että punasolusiiirtojen tarve pieneni > 80 % lähtötilanteesta.

Yhteneviä, alustavia tuloksia on saatu käynnissä olevasta ei-satunnaistetusta vaiheen II avoimesta yhden hoitoryhmän tutkimuksesta hoitoresistenttiä vaikeaa aplastista anemiaa sairastavilla potilailla (tutkimus ELT116826). Tulokset rajoittuvat 21 potilaaseen suunnitellun 60 sijaan. Hematologinen vaste todettiin kuuden kuukauden kohdalla 52 %:lla potilaista. Monen verisoluarvon suhteen vasteen saavutti 45 % potilaista.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavan eltrombopagin tehoa 2–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla, joilla on hoitoresistentti/uusiutunut (kohortti A; $n = 14$) tai aiemmin hoitamaton (kohortti B; $n = 37$) vaikea aplastinen anemia, arvioidaan meneillään olevassa avoimessa, kontrolloimattomassa potilaskohtaisen annoseskalaation tutkimuksessa (yhteensä $N = 51$) (tutkimus CETB115E2201) (ks. myös kohta 4.2). Kohortti A koostui 14 potilaasta, joilla oli hoitoresistentti (6 potilasta) tai uusiutunut (8 potilasta) vaikea aplastinen anemia. Nämä 14 potilasta saivat jompaakumpaa kahdesta hoitovaihtoehdosta: 1) eltrombopagi ja hevosen antitymosyyttiglobuliini (hATG) / siklosporiini A (CsA) tai 2) eltrombopagi ja CsA. Kohortissa B 37 vaikeaa aplastista anemiaa sairastavaa potilasta, jotka eivät

aiemmin olleet saaneet immunosuppressiivista hoitoa, saivat eltrombopagin lisäksi hATG- ja CsA-hoitoa. Hoidon kesto oli 26 viikkoa ja lisäksi 52 viikon seurantajakso.

Eltrombopagin aloitusannos oli 25 mg vuorokaudessa 1–< 6-vuotiaille potilaille ja 50 mg vuorokaudessa 6–< 18-vuotiaille potilaille etnisestä alkuperästä riippumatta. Potilaskohtainen annoksen suurentaminen sallittiin 2 viikon välein, kunnes potilas oli joko saavuttanut tavoitellun trombosyyttimäärän tai saavuttanut enimmäisannoksen (150 mg), siitä riippuen kumpi tapahtui ensin.

Ensisijainen tavoite oli karakterisoida eltrombopagin farmakokineettikkaa suurimmalla yksilöllisellä vakaan tilan annoksella (ks. kohta 5.2). Toissijaiset tehotavoitteet olivat kokonaisvasteosuuden (overall response rate, ORR) ja trombosyyttivasteosuuden (platelet response rate, PRR) sekä verihiutale- ja punasolusiirroista riippumattomuuden arviointi.

ORR määriteltiin niiden potilaiden osuudeksi, joiden vaste oli joko täydellinen (complete response, CR) tai osittainen (partial response, PR). Vaste määritettiin täydelliseksi, kun se täytti seuraavat kriteerit: riippumattomuus verihiutale- ja punasolusiirroista, normaali ikäsäädetty hemoglobiini, trombosyyttimäärä $> 100 \times 10^9/l$ ja absoluuttinen neutrofiilimäärä $> 1,5 \times 10^9/l$. Vaste määritettiin osittaiseksi, kun se täytti vähintään kaksi kriteeriä seuraavista: absoluuttinen retikulosyyttimäärä $> 30 \times 10^9/l$, trombosyyttimäärä $> 30 \times 10^9/l$ ja absoluuttinen neutrofiilimäärä $> 0,5 \times 10^9/l$ lähtötilanteen yläpuolella, ja lisäksi verensiirroista riippumattomuus vähintään 28 päivän ajaksi verihiutalesiirtojen ja vähintään 56 päivän ajaksi punasolusiirtojen osalta. Myös PRR määriteltiin niiden potilaiden osuudeksi, joilla oli joko täydellinen vaste (CR) tai osittainen vaste (PR). Trombosyyttivaste määritettiin täydelliseksi, kun trombosyyttimäärä oli $> 100 \times 10^9/l$ ja osittaiseksi, kun trombosyyttimäärä oli $> 30 \times 10^9/l$.

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden mediaani-ikä oli 10 vuotta (vaihteluväli: 2–17 vuotta), 54,9 % potilaista oli miespuolisia ja 58,8 % valkoihoisia. Painoindeksin mediaani (BMI) oli $17,9 \text{ kg/m}^2$. Potilaista 12 oli < 6-vuotiaita ja 39 potilasta 6–<18-vuotiaita.

ORR oli 19,6 % viikolla 12, 52,9 % viikolla 26, 45,1 % viikolla 52 ja 45,1 % viikolla 78 kaikilla potilailla. ORR oli yleisesti ottaen korkeampi kohortissa A kuin kohortissa B (esim. 71,4 % vs. 45,9 % viikolla 26). PRR oli 47,1 % viikolla 12, 56,9 % viikolla 26, 51,0 % viikolla 52 ja 49,0 % viikolla 78.

28 potilasta (7 potilasta kohortista A ja 21 potilasta kohortista B) 42:sta lähtötilanteesta punasolusiirroista riippuvaisesta potilaasta saavutti verensiirroista riippumattomuuden vähintään 56 päivän ajaksi tutkimuksen aikana. Tietojen katkaisupäivänä (22.4.2022) pisimmän punasoluverensiirroista vapaan jakson mediaani oli 264 päivää 34 potilaalla (vaihteluväli: 58–1074 päivää), 321 päivää (vaihteluväli: 185–860 päivää) kohortilla A ja 259 päivää (vaihteluväli: 58–1074 päivää) kohortilla B. 33 potilasta (8 potilasta kohortista A ja 25 potilasta kohortista B) 43:sta lähtötilanteesta verihiutalesiirroista riippuvaisesta potilaasta saavutti verensiirroista riippumattomuuden vähintään 28 päivän ajaksi tutkimuksen aikana. Tietojen katkaisupäivänä pisimmän verihiutalesiirroista vapaan jakson mediaani oli 263 päivää (vaihteluväli: 34–1067 päivää) 40 potilaalla, 268 päivää (vaihteluväli: 36–860 päivää) kohortilla A ja 250 päivää (vaihteluväli: 34–1067 päivää) kohortilla B.

Turvallisuustulokset olivat yhdenmukaisia eltrombopagin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8).

Tehoa koskevat tulokset eivät olleet riittäviä johtopäätösten tekemiseksi eltrombopagin tehosta vaikeaa aplastista anemiaa sairastavien pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka

Tiedot eltrombopagin pitoisuudesta plasmassa suhteessa aikaan kerättiin 88 ITP-potilaalta TRA100773A- ja TRA100773B-tutkimuksissa, ja nämä tiedot yhdistettiin

populaatiofarmakokineettisessä analyysissä saatiin 111 terveen aikuisen tietoihin. ITP-potilaiden arvioidut eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ - ja C_{max} -arvot plasmassa esitetään seuraavassa (taulukko 12).

Taulukko 12 Eltrombopagin farmakokineettisten parametrien geometriset keskiarvot (95 %:n luottamusvälit) plasmassa vakaaan 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 aikuisten C-hepatiittipotilaiden arvioidut eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ - ja C_{max} -arvot plasmassa esitetään kunkin tutkitun annoksen osalta taulukossa 13.

Taulukko 13 Eltrombopagin farmakokineettisten parametrien geometriset keskiarvot (95 %:n luottamusvälit) plasmassa vakaaan 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)
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 annetulla radioaktiivisesti merkityllä aineella tehdyissä tutkimuksissa eltrombopagin osuus radiohiilen AUC_{0-∞}-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. Uridiinidifosfaattiglukuronyylitrasferaasit 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. Ulosteseen 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, rosvastatiinin, 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 (IC₅₀-arvo 2,7 μM [1,2 μg/ml]). *In vitro* -tutkimuksissa myös todettiin, että eltrombopagi on rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti ja estäjä (IC₅₀-arvo 2,7 μM [1,2 μg/ml]).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Eltrombopagin farmakokinetiikkaa on tutkittu aikuisilla, joilla esiintyy munuaisten vajaatoimintaa. Kun eltrombopagia annettiin 50 mg kerta-annoksena, eltrombopagin AUC_{0-∞} 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-analyysien 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 lievä, 67:llä kohtalainen ja kahdella vaikea maksan vajaatoiminta. Eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvot plasmassa olivat lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin 111 % (95 % lv: 45–283 %) ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla noin 183 % (95 % lv: 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 farmakokineetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa oli mukana 635 C-hepatiittipotilasta (260 naista). Mallitetun estimaatin perusteella eltrombopagin AUC_(0-τ)-arvot plasmassa olivat naispuolisilla C-hepatiittipotilailla noin 41 % suurempia kuin miespotilailla.

Ikä

Iän vaikutusta eltrombopagin farmakokineetiikkaan 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-τ)-arvot plasmassa olivat iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla noin 41 % suurempia kuin nuoremmilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat (1–17-vuotiaat)

Eltrombopagin farmakokineetiikkaa 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-τ)-arvo plasmassa oli noin 43 % suurempi kuin ei-aasialaisilla potilailla. ITP:tä sairastavilla tyttölapsilla eltrombopagin AUC_(0-τ)-arvo plasmassa oli noin 25 % suurempi kuin poikalapsilla.

Eltrombopagin farmakokineettiset parametrit ITP:tä sairastavilla lapsipotilailla esitetään taulukossa 14.

Taulukko 14 Eltrombopagin vakaan tilan farmakokineetiikka ITP:tä sairastavien lapsipotilaiden plasmassa (geometrisen keskiarvo [95 % lv], 50 mg kerran vuorokaudessa)

Ikä	C _{max} (µg/ml)	AUC _(0-τ) (µg.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-τ) - ja C _{max} -arvot perustuvat populaatiofarmakokineettiin post hoc -estimaatteihin.		

Taulukossa 15 esitetään tutkimukseen CETB115E2201 mukaan otettujen 38:n ensilinjän (kohortti B) tai toisen linjan (kohortti A) hoitoa saavan vaikeaa aplastista anemiam sairastavan pediatrisen potilaan plasman eltrombopagin farmakokineettiset tiedot. Tietojen keräämisen aikaan potilaita hoidettiin suurimmalla yksilöllisellä vakaan tilan eltrombopagiannoksella ja ne esitetään mukautettuina vastaamaan yleisesti käytettävää 50 mg:n annosta. Kaikkiaan eltrombopagin puhdistuma oli alhaisempi ja plasman eltrombopagialtistuma suurempi 2–< 6-vuotiailla verrattuna 6–< 18-vuotiaisiin.

Taulukko 15 Eltrombopagin vakaan tilan farmakokineettiset parametrit CETB115E2201-tutkimuksessa suurimmalla yksilöllisellä annoksella (viikko 12 tai myöhemmin) kohorteittain ja ikäryhmittäin, mukautettuina 50 mg:n annokseen

Hoito	Ikäryhmä	Tilasto	AUC _(0-τ) (µg.hr/ml)	C _{max} (µg/ml)
Kohortti A (N = 11)	2–< 6 vuotta	n	1	1
		Geometrinen keskiarvo	272	16,1
		Variaatiokerroin (Geom. CV %)		
	6–< 18 vuotta	n	5	7
		Geometrinen keskiarvo	306	14,5
		Variaatiokerroin (Geom. CV %)	63,8	58,2
Kohortti B (N = 27)	2–< 6 vuotta	n	6	8
		Geometrinen keskiarvo	502	27,1
		Variaatiokerroin (Geom. CV %)	65,6	40,6
	6–< 18 vuotta	n	10	15
		Geometrinen keskiarvo	275	15,6
		Variaatiokerroin (Geom. CV %)	52,6	47,2
Potilaita yhteensä (N = 38)	2–< 6 vuotta	n	7	9
		Geometrinen keskiarvo	460	25,6
		Variaatiokerroin (Geom. CV %)	64,9	42,2
	6–< 18 vuotta	n	15	22
		Geometrinen keskiarvo	285	15,2
		Variaatiokerroin (Geom. CV %)	54,2	49,5
Kohortti A: Eltrombopagi annettuna toisen linjan hoitona, Kohortti B: eltrombopagi annettuna ensilinjan hoitona				

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologinen turvallisuus ja toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Eltrombopagi ei stimuloi hiirien, rottien eikä koirien trombosyyttituotantoa, 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 pediatrien 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 alhaisemmissa 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 pediatrien 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 pediatrien 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 pediatrien 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 pediatrien 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 pediatrien 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 pediatristen 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 pediatristen 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 emoille 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 emoille (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 tehdyt *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 pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 5-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk) eikä silmien fototoksisista reaktioista ($\geq$ 4-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna aikuisten tai pediatristen 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 pediatriksille potilaille kehittyy kaihi eltrombopagihoidon yhteydessä, ei siis voida sulkea pois AUC-arvoon perustuvat altistusmarginaalit huomioiden. Rotanpoikasilla ei havaittu mitään löydöksiä, jotka viittaisivat siihen, että eltrombopagihoidon liittyisi pediatriksilla ITP-potilailla suurempi toksisuusriski kuin aikuisilla ITP-potilailla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Revolade 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Magnesiumstearaatti

Mannitoli (E421)

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni

Natriumtärkkelysglykolaatti

Tabletin päällyys

Hypromelloosi (E464)

Makrogoli 400 (E1521)

Polysorbaatti 80 (E433)

Titaanidioksidi (E171)

Revolade 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Magnesiumstearaatti

Mannitoli (E421)

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni

Natriumtärkkelysglykolaatti

Tabletin päällyys

Hypromelloosi (E464)

Makrogoli 400 (E1521)

Polysorbaatti 80 (E433)

Titaanidioksidi (E171)

Revolade 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Magnesiumstearaatti

Mannitoli (E421)

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni

Natriumtärkkelysglykolaatti

Tabletin päällys

Hypromelloosi (E464)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Makrogoli 400 (E1521)
Titaanidioksidi (E171)

Revolade 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Magnesiumstearaatti
Mannitoli (E421)
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Natriumtärkkelysglykolaatti

Tabletin päällys

Hypromelloosi (E464)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)
Makrogoli 400 (E1521)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kalvopäällysteiset tabletit

Alumiiniläpipainopakkaukset (PA/Alu/PVC/Alu) pahvikotelossa, jossa on 14 tai 28 kalvopäällysteistä tablettia, ja kerrannaispakkaukset, joissa on 84 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 28 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

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Revolade 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/10/612/010

EU/1/10/612/011

EU/1/10/612/012

Revolade 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/10/612/001

EU/1/10/612/002

EU/1/10/612/003

Revolade 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/10/612/004

EU/1/10/612/005

EU/1/10/612/006

Revolade 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/10/612/007

EU/1/10/612/008

EU/1/10/612/009

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11. maaliskuuta 2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. tammikuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revolade 25 mg jauhe oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 25 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten

Punaruskea tai keltainen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Revolade on tarkoitettu primaarisen immunologisen trombositopenian (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).

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

Revolade on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on hankinnainen vaikea aplastinen anemia, kun tauti on hoitoresistentti aiemmalle immunosuppressiiviselle hoidolle tai potilas on saanut runsaasti aiempia hoitoja eikä hematopoeettinen kantasolusiirto hänelle sovi (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

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

Immunologinen (primaarinen) trombositopenia

On käytettävä pienintä eltrombopagiannosta, jolla trombositotietot $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ voidaan saavuttaa ja pitää se tällä tasolla. Annosta säädetään trombositotietotietojen perusteella. Eltrombopagia ei saa käyttää

trombosyytti-arvojen normalisoimiseen. Kliinisissä tutkimuksissa trombosyytti-arvot nousivat yleensä 1–2 viikossa eltrombopagihoidon aloittamisen jälkeen ja laskivat 1–2 viikossa hoidon lopettamisen jälkeen.

Aikuiset ja 6–17-vuotiaat pediatriset 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 pediatriset potilaat

Eltrombopagin suositeltu aloitusannos on 25 mg kerran vuorokaudessa.

Hoidon seuranta ja annoksen muuttaminen

Hoidon aloittamisen jälkeen eltrombopagiannosta on tarvittaessa säädettävä, jotta trombosyytti-arvo 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 trombosyytti-arvojen perusteella taulukon 1 mukaisesti. Täydellinen verenkuvaa, johon kuuluvat myös trombosyytti-arvo ja perifeerisen veren sivelyvalmiste, määritetään eltrombopagihoidon aikana viikoittain, kunnes trombosyytti-arvo pysyy vakaana ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ vähintään 4 viikon ajan). Tämän jälkeen täydellinen verenkuvaa, trombosyytti-arvo ja perifeerisen veren sivelyvalmiste tutkitaan kuukauden välein.

Taulukko 1 ITP-potilaiden eltrombopagiannoksen säätäminen

Trombosyytti-arvo	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 trombosyytti-arvon 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 trombosyytti-arvojen seurantaa kahteen kertaan viikossa. Kun trombosyytti-arvo 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 trombosyytti-arvot 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 eltrombopagihoidoa 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 valmisteyhteenvetoihin, jotka pitävät sisällään relevantin ja kattavan turvallisuustiedon tai vasta-aiheet.

Kliinisisä 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/ μ l. Trombosyyttitason nousua $> 75\,000/\mu\text{l}$ on vältettävä. On käytettävä pienintä eltrombopagiannosta, jolla nämä tavoitteet saavutetaan. Annosta säädetään trombosyyttivasteen perusteella.

Aloitusannos

Eltrombopagihoido 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 trombosyyttiarvo saavuttaa tavoitetason, joka mahdollistaa antiviraalisen hoidon aloittamisen. Trombosyyttiarvoja seurataan viikoittain ennen antiviraalisen hoidon aloittamista. Antiviraalista lääkitystä aloitettaessa trombosyyttiarvo 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 trombosyyttiarvon laskun vuoksi (ks. taulukko 2). Trombosyyttiarvoja tulee seurata viikoittain viruslääkityksen aikana, kunnes vakaa trombosyyttitaso, yleensä noin 50 000–75 000/ μ l, on saavutettu. Tämän jälkeen täydellinen verenkuvaa, trombosyyttiarvo ja perifeerisen veren sivelyvalmiste tutkitaan kuukauden välein. Vuorokausiannoksen pienentämisestä 25 mg:lla on harkittava, jos trombosyyttiarvot 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

Trombosyyttiarvo	Annoksen säätäminen tai muu toimenpide
< 50 000/ μ l, kun hoito on kestänyt vähintään 2 viikkoa	Vuorokausiannosta suurennetaan 25 mg kerrallaan, enintään annokseen 100 mg/vrk.
$\geq 50\,000/\mu\text{l} - \leq 100\,000/\mu\text{l}$	Tarvittaessa käytetään pienintä eltrombopagiannosta, jolla voidaan välttää peginterferoniannoksen pienentäminen.
$> 100\,000/\mu\text{l} - \leq 150\,000/\mu\text{l}$	Vuorokausiannosta pienennetään 25 mg. Odotetaan 2 viikkoa, jotta tämän ja mahdollisten myöhempien annosmuutosten vaikutuksia voidaan arvioida [♦] .
$> 150\,000/\mu\text{l}$	Eltrombopagihoidon 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 potilaan eltrombopagiannostus on ollut 25 mg/vrk, on harkittava hoidon uudelleen aloittamista annostuksella 25 mg joka toinen päivä. ♦ Antiviraalista lääkitystä aloitettaessa trombosyyttiarvo 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, eltrombopagihoidon lopetettava.

Eltrombopagihoidon 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.

Vaikea aplastinen anemia

Aloitusannos

Eltrombopagihoidon aloitettava annoksella 50 mg kerran vuorokaudessa. Syntyperältään itä-/kaakkoisaasialaisilla potilailla eltrombopagin aloitusannos pienennetään 25 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaalla on kromosomi 7:n sytogeneettisiä poikkeavuuksia.

Hoidon seuranta ja annoksen muuttaminen

Hematologinen vaste edellyttää annoksen titraamista, yleensä 150 mg:aan, ja tämän saavuttaminen saattaa kestää 16 viikkoa eltrombopagihoidon aloittamisesta (ks. kohta 5.1). Eltrombopagiannosta on säädettävä 50 mg kerrallaan 2 viikon välein tarvittaessa, jotta saavutetaan tavoitetrombosyyttiarvo $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Jos potilaan annostus on 25 mg kerran vuorokaudessa, annos on suurennettava 50 mg:aan vuorokaudessa ennen annoksen suurentamista 50 mg:lla. Annostusta 150 mg/vrk ei saa ylittää. Kliinisiä hematologisia parametreja ja maksa-arvoja on seurattava säännöllisesti koko eltrombopagihoidon ajan, ja eltrombopagiannostusta on muutettava trombosyyttiä perusteella taulukon 3 mukaisesti.

Taulukko 3 Eltrombopagiannoksen säätäminen vaikeassa aplastisessa anemiassa

Trombosyyttiarvo	Annoksen säätäminen tai muu toimenpide
< 50 000/μl, kun hoito on kestänyt vähintään 2 viikkoa	Vuorokausiannosta suurennetaan 50 mg, enintään annokseen 150 mg/vrk. Jos potilaan annostus on 25 mg kerran vuorokaudessa, annos suurennetaan 50 mg:aan vuorokaudessa ennen annoksen suurentamista 50 mg:lla.
≥ 50 000/μl – ≤ 150 000/μl	Käytetään eltrombopagin pienintä annosta, joka pitää trombosyyttiarvon halutulla tasolla.
> 150 000/μl – ≤ 250 000/μl	Vuorokausiannosta pienennetään 50 mg. Odotetaan 2 viikkoa, jotta tämän ja mahdollisten myöhempien annosmuutosten vaikutuksia voidaan arvioida.
> 250 000/μl	Eltrombopagihoidon lopetetaan vähintään yhden viikon ajaksi. Kun trombosyyttiarvo on pienentynyt tasolle ≤ 100 000/μl, hoito aloitetaan uudelleen 50 mg pienemmällä vuorokausiannoksella.

Annoksen pienentäminen potilailla, joilla saavutetaan kolmen verisoluarvon vaste (leukosyytit, erytrosyytit ja trombosyytit)

Jos potilas on saavuttanut vähintään 8 viikkoa kestävästä kolmen verisoluarvon vasteesta, mukaan lukien riippumattomuuden verensiirroista, eltrombopagiannos voidaan puolittaa.

Jos arvot pysyvät vakaina yli 8 viikon ajan pienemmällä annoksella, eltrombopagihoidon lopetettavuus ja verenkuvaa seurattava. Jos trombosyyttiarvo pienenee arvoon < 30 000/μl, hemoglobiini arvoon < 9 g/dl (90 g/l) tai absoluuttinen neutrofiiliarvo (ANC) arvoon < 0,5 x 10⁹/l, eltrombopagihoidon voidaan aloittaa uudelleen edellisellä tehokkaaksi todetulla annoksella.

Hoidon lopettaminen

Jos hematologista vastetta ei ole saavutettu 16 viikon eltrombopagihoidon jälkeen, hoito on lopetettava. Jos uusia sytogeneettisiä poikkeavuuksia havaitaan, on arvioitava, onko eltrombopagihoidon jatkaminen asianmukaista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Eltrombopagihoidon lopetettavuus myös, jos trombosyyttivaste on liian suuri (taulukon 3 mukaisesti) tai ilmenee merkittäviä maksa-arvojen poikkeavuuksia (ks. kohta 4.8).

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

Eltrombopagihoidon 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 eltrombopagihoidon 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 tai vaikea aplastinen

anemia ja maksan vajaatoiminta, eltrombopagihoidon 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 trombositopenisilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt krooninen maksasairaus ja jotka saavat eltrombopagihoidon 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 tai vaikeaa aplastista anemiaa 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 trombosyyttiärvä on seurattava jatkuvasti, ja tavanomaisia annoksen muuttamista koskevia ohjeita on noudatettava.

Pediatriiset potilaat

Revolade-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 trombositopeniaa sairastavien lasten ja nuorten (< 18 vuotta) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Eltrombopagin turvallisuutta ja tehoa vaikeaa aplastista anemiaa sairastavien lasten ja nuorten (< 18 vuotta) hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa (ks. kohta 6.6)

Suun kautta.

Suspensio on otettava vähintään kaksi tuntia ennen moniarvoisia kationeja (esim. rautaa, kalsiumia, magnesiumia, alumiinia, seleeniä ja sinkkiä), kuten antasidit, maitotuotteita (tai muita kalsiumia sisältäviä ruoka-aineita) tai kivennäisainemisteitä 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 trombositopenisilla 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 trombositopeniaan 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 vakavaa maksatoksisuutta, joka saattaa olla henkeä uhkaavaa (ks. kohta 4.8).

Seerumin alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT-), aspartaatti-aminotransferaasiarvo (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 maksavaurion oireita tai viitteitä maksan vajaatoiminnasta.

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

Maksan dekompensoituminen (yhteiskäyttö interferonin kanssa)

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

Kroonisesta C-hepatiitista sairastaville maksakirroosipotilaille saattaa kehittyä maksan dekompensoituminen alfainterferonihoidon aikana. C-hepatiitista sairastavien trombositopeniapotilaiden kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa maksan dekompensoitumista (askites, maksaenkefalopatia, laskimolaajentumien verenvuoto, spontaani bakteeriperitoniitti) esiintyi 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 dekompensoitumisen riski ja suurentunut kuolemaan johtavan haattatapahtuman 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 dekompensoinnin löydösten ja oireiden havaitsemiseksi. Hoidon lopettamisen kriteerit on tarkistettava käytettävän interferonin valmisteyhteenvedosta. Eltrombopagihoidon lopettaminen, jos antiviraalinen lääkehoito lopetetaan maksan dekompensoinnin 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 tromboottisia/tromboembolisia komplikaatioita 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 merkkejä ja oireita 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 (yhdeällä 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 tromboembolismien 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 trombosyyttiärvon 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 porttilaskimotromboosin 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 eltrombopagihoito on lopetettu, useimpien potilaiden trombosyyttiarvo palautuu lähtötasolle 2 viikon kuluessa, mikä lisää verenvuodon vaaraa ja voi joissakin tapauksissa johtaa verenvuotoihin. Vaara suurenee, jos eltrombopagihoito keskeytetään antikoagulanttihoitoon tai trombosyyttien toimintaa estävän lääkityksen aikana. Jos eltrombopagihoito lopetetaan, ITP:n hoito tulisi aloittaa uudelleen voimassa olevien hoitosuositusten mukaisesti. Muuhun lääketieteelliseen hoitoon voi kuulua antikoagulanttihoito ja/tai trombosyyttien toimintaa estävän lääkityksen lopettaminen, antikoagulaation kumoaminen tai trombosyyttituki. Trombosyyttiarvoja 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-, ribaviriini- 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 trombopoieettien (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 verenkuva 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, eltrombopagihoito on 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 blastisolutason nousuja ja raportoitin tapauksia MDS:n etenemisestä akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (AML).

ITP:tä tai vaikeaa aplastista anemiam 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.

Revoladen tehoa ja turvallisuutta ei ole vahvistettu MDS:n aiheuttaman trombosytopenian hoidossa. Revoladea 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 trombositopenisten 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 trombositopeniapotilaiden kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu QTc-ajan pitenemistä. Tällaisen QTc-ajan pitenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Eltrombopagivasteen häviäminen

Jos hoitovaste häviää tai trombosityytivaste 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 hyvin värillistä ja näin ollen se voi mahdollisesti vaikuttaa häiritsevästi joihinkin laboratoriotesteihin. Revoladea käyttävillä potilailla on raportoitu seerumin värjäytymistä ja vaikutuksia kokonaisbilirubiinin ja kreatiniinin testeihin. Jos laboratoriotulokset ja kliiniset havainnot ovat epäjohtomukaisia, testin uusiminen eri metodia käyttäen voi auttaa määrittämään tulosten oikeellisuutta.

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 trombosyytti-arvoihin (ks. kohta 4.2). Trombosyytti-arvoa tulee seurata vähintään kerran viikossa 2-3 viikon ajan, jos eltrombopagihoidoa annetaan samanaikaisesti siklosporiinihoidon kanssa. Eltrombopagin annosta joudutaan mahdollisesti suurentamaan trombosyytti-arvoihin 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. Trombosyytti-arvoja 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-proteaasin estäjät

Lääkeaineiden farmakokineettisen yhteisvaikutustutkimuksen tulokset osoittavat, ettei eltrombopagin pitoisuus plasmassa muuttunut kliinisesti merkittävästi, kun sitä annettiin 200 mg:n kerta-annoksena yhtäkaa 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. Trombosyytti-arvoja on seurattava, kun eltrombopagia annetaan yhdessä muiden ITP-lääkkeiden kanssa, jotta vältettäisiin suositellun raja-alueen ulkopuoliset trombosyytti-arvot (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 ateriaa 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 pieneneminen oli vähäisempää, kun 25 mg:n eltrombopagikerta-annos jauheena oraalisuspensiota varten annettiin 2 tuntia ennen runsaskalsiumista ateriaa ($AUC_{0-\infty}$ -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

Eltrombopagin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Revoladen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisyohjeet miehille ja naisille

Revoladen käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö eltrombopagi ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Eläinkokeiden perusteella eltrombopagi erittyy todennäköisesti maitoon (ks. kohta 5.3), joten äidinmaitoa saavaan lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Revolade-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen 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

Revolade-valmisteen turvallisuutta arvioitiin aikuispotilailla (N = 763) yhdistämällä tiedot kaksoissokkoutetuista, lumekontrolloiduista tutkimuksista TRA100773A ja B, TRA102537 (RAISE) ja TRA113765, joissa 403 potilasta altistui Revolade-valmisteele 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.

Revolade-valmisteen 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 Revolade-valmistetta (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 Revolade-valmistetta (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 olevaan taulukkoon. 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 Revolade-valmisteen 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 (Revolade-hoito n = 450, lumelääkehoito n = 232) tai ENABLE 2 -tutkimuksessa (Revolade-hoito n = 506, lumelääkehoito n = 252). Potilaat analysoitiin heidän saamansa hoidon mukaan (turvallisuuden koko kaksoissokkoutettu populaatio, Revolade 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

Revolade-valmisteen turvallisuutta aikuisten 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.

Vaikea aplastinen anemia pediatriassa potilailla

Revolade-valmisteen turvallisuutta pediatriassa potilailla, joilla on hoitoresistentti/uusiutunut vaikea (kohortti A; n = 14) tai aiemmin hoitamaton (treatment-naive, kohortti B; n = 37) aplastinen anemia, arvioidaan meneillään olevassa avoimessa, kontrolloimattomassa, potilaskohtaisen annoskalkulaation tutkimuksessa (yhteensä N = 51) (ks. tutkimuksen yksityiskohdat myös kohdasta 5.1). Erityisesti huomiotavia haittatapahtumia ilmoitettiin seuraavasti: akuutti munuaisvaurio 29 potilaalla (56,9 %), maksatoksisuus 39 potilaalla (76,5 %), tromboembolisia tapahtumia 2 potilaalla (3,9 %) ja klonaalista evoluutiota tai sytogeneettisiä poikkeavuuksia 1 potilaalla (2,0 %). Vaikeaa aplastista anemiaa sairastavilla pediatriassa potilailla havaittujen eltrombopagin haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste olivat yhdenmukaisia vaikeaa aplastista anemiaa sairastavilla aikuisilla potilailla havaittujen haittavaikutusten kanssa.

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), aikuisten vaikeaa aplastista anemiaa koskevissa tutkimuksissa (N = 43), lasten vaikeaa aplastista anemiaa koskevassa tutkimuksessa (N = 51) ja markkinoilletulon jälkeisissä ilmoituksissa. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on esitetty yleisyysjärjestyksessä (taulukot 4, 5 ja 6) 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 esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 4 Haittavaikutukset ITP-tutkimuspopulaatiossa

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, trombositopenia, alentunut hemoglobiiniarvo, alentunut leukosyyttiarvo
	Melko harvinainen	Anisosytoosi, hemolyyttinen anemia, myelosytoosi, sauvatumaisten neutrofiilien lisääntyminen, myelosyyttien esiintyminen, kohonnut trombositotarve, kohonnut hemoglobiiniarvo
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hypokalemia, heikentynyt ruokahalu, kohonnut veren virtsahappoarvo
	Melko harvinainen	Ruokahaluttomuus, kihti, hypokalsemia
Psykkiset 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, lääkeaineen 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, muskuloskeetaalinen kipu, luukipu
	Melko harvinainen	Lihashyökkäys

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 pediatriisilla 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, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Melko harvinainen	Auringonpolttama
♦ 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”.		

Taulukko 5 Haittavaikutukset C-hepatiittitutkimuspopulaatiossa (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
Psyykkiset 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, rasitushengenahdistus, 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”.		

Taulukko 6 Haittavaikutukset vaikean aplastisen anemian tutkimuspopulaatiossa

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Neutropenia, pertainfarkti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Raudan liikavarastoituminen, ruokahalun heikentyminen, hypoglykemia, ruokahalun lisääntyminen
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Ahdistuneisuus, masennus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus
	Yleinen	Pyörtyminen
Silmät	Yleinen	Silmien kuivuus, kaihi, silmien keltaisuus, näön hämärtäminen, näköhäiriöt, lasiaissamentumat
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Yskä, suu-nielukipu, voimakas nuha
	Yleinen	Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, pahoinvointi, vatsakipu
	Yleinen	Suun limakalvon rakkulat, suukipu, oksentelu, epämukava tunne vatsassa, ummetus, ienverenvuoto, vatsan pullotus, dysfagia, ulosteiden värimuutokset, kielen turvotus, ruoansulatuskanavan motiliteettihäiriö, ilmavaivat
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Transaminaasiarvojen kohoaminen
	Yleinen	Hyperbilirubinemia, keltaisuus
	Tuntematon	Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio
Iho ja ihonalainen kudokse	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 kuvausTromboottiset /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 trombosyytti-arvon ollessa > 200 000/µl.

Erityistä riskitekijää ei identifioitu niiltä potilailta, jotka saivat tromboembolisia tapahtumia lukuun ottamatta trombosyyttiä $\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ (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 ($\leq 3,5\ \text{g/dl}$) tai MELD-pistearvo ≥ 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 dekompenzaatiota (askites, maksaenkefalopatia, laskimolaajentumien verenvuoto, spontaani bakteeriperitoniitti) raportoitiin useammin eltrombopagia saaneessa hoitohaarassa (11 %) kuin lumevalmistetta saaneessa haarassa (6 %). Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa matala albumiiniarvo ($\leq 3,5\ \text{g/dl}$) tai MELD-pistearvo ≥ 10 , oli 3 kertaa suurempi maksan dekompenzaation 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 dekompenzaation 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 ribaviiriinihoidon 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 trombosyyttiä 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 anemiaa koskeneessa 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 anemiaa koskeneessa 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 aloittaminen 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. Maksaentsyymiarvot 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: B02BX 05.

Vaikutusmekanismi

Trombopoietiini on tärkein megakaryopoieesiin 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 progenitorisolusta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Immunologisen (primaarisen) trombositopenian (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 uusiutunut 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 hoitajakson aikana yksilöllisesti trombosyyttiarvojen perusteella. Kaikki potilaat aloittivat eltrombopagihoidon 50 mg:n annoksella. Päivän 29 jälkeen hoidon loppuun asti 15–28 % eltrombopagihoidosta 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/μl molemmissa hoitoryhmissä, ja eltrombopagiryhmässä se pysyi tason 50 000/μl yläpuolella kaikkien hoitokäyntien aikana 15. päivästä alkaen. Sen sijaan lumeryhmässä trombosyyttiarvojen mediaani pysyi tasolla < 30 000/μl koko tutkimuksen ajan.

Merkitsevästi suurempi osa eltrombopagia saaneista potilaista saavutti trombosyyttivasteen 50 000–400 000/μl ilman varahoitoa 6 kuukauden hoitajakson aikana, p < 0,001 (Taulukko 7). Eltrombopagihoidosta saaneista potilaista 54 % ja lumevalmistetta saaneista 13 % saavutti tämän vastetason 6 viikon hoidon jälkeen. Samanlainen trombosyyttivaste säilyi koko tutkimuksen ajan, ja 6 kuukauden hoitajakson päättyessä hoitovasteen oli saavuttanut 52 % eltrombopagia ja 16 % lumevalmistetta saaneista potilaista.

Taulukko 7 RAISE-tutkimuksen toissijaiset tehoa mittaavat tulokset

	Eltrombopagi N = 135	Lume N = 62
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat		
Niiden viikkojen kumulatiivinen lukumäärä, joina trombosyytti-arvo oli $\geq 50\,000 - 400\,000/\mu\text{l}$, keskiarvo (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Potilaat, joilla $\geq 75\%$ määrittelyksistä oli tavoitealueella (50 000–400 000/ μl), 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-läkkeet.		

Lähtötilanteessa yli 70 prosentilla kummankin hoitoryhmän ITP-potilaista oli esiintynyt verenvuotoja (WHO:n vaikeusasteiluokka 1–4) ja yli 20 prosentilla oli esiintynyt kliinisesti merkittäviä verenvuotoja (WHO:n vaikeusasteiluokka 2–4). Eltrombopagihoidon saaneesta ryhmästä 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 trombosyytti-arvo nousi 43. päivään mennessä tasolle $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ lähtöarvosta $< 30\,000/\mu\text{l}$. Potilaat, jotka jäivät ennenaikaisesti pois tutkimuksesta, koska trombosyytti-arvo oli $> 200\,000/\mu\text{l}$, katsottiin hoitovasteen saavuttaneiksi. Jos potilas keskeytti hoidon mistä tahansa muusta syystä, hoito luokiteltiin tehottomaksi trombosyytti-arvosta 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 8).

Taulukko 8 TRA100773B-tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset

	Eltrombopagi N = 76	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 lumevalmisteseen verrattuna riippumatta muiden ITP-lääkkeiden käytöstä, splenektomiastatuksesta 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 jaksottaiseen 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 uusiutui (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 9) ja 65 potilasta (61,9 %) säilytti täydellisen vasteen vähintään 2 kuukauden ajan ilman $< 70\,000/\mu\text{l}$:n trombosyyttiarvoja (Vaihe 2, Taulukko 9). 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 9).

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 9). 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 9).

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 9 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 %) kroonisesta 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–≤ 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–≤ 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 kaksoissokkovaiheen 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 10).

Taulukko 10 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 käyttämäänsä 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, luvettautissa kaksoissokkotutkimuksessa. ENABLE 1 -tutkimuksessa antiviraalisena hoitona käytettiin peginterferoni alfa-2a:ta 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 11). 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 ≥ 800 000 IU/ml) ja genotyyppi (2/3 tai 1/4/6)).

Taulukko 11 C-hepatiittipotilaiden virologinen vaste ENABLE 1- ja ENABLE 2 -tutkimuksissa

	Yhdistetyt tiedot		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Potilaat, jotka saavuttivat trombosyyttiarvon tavoitetason ja joille aloitettiin antiviraalinen hoito ^c	1439/1520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag i	Lume	Eltrombopag i	Lume	Eltrombopag i	Lume
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
HCV-RNA-genotyyppi						
Genotyyppi 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotyyppi 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
Albumiiniarvo ^f						
≤ 3,5 g/dl	11	8				
> 3,5 g/dl	25	16				
MELD-pistearvo ^f						
≥ 10	18	10				
≤ 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 ribaviriinin (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 ribaviriinin (800–1400 mg suun kautta jaettuna 2 annokseen) kanssa.					
^c	Trombosyyttiarvon tavoitetaso oli ≥ 90 000/µl ENABLE 1- ja ≥ 100 000 ENABLE 2 -tutkimuksessa. ENABLE 1 -tutkimuksessa antiviraalisen hoidon vaiheeseen satunnaistettiin 682 potilasta, mutta 2 potilasta perui suostumuksensa ennen antiviraalisen hoidon aloittamista.					
^d	Eltrombopagi lumevalmisteeseen 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.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset eltrombopagin käytöstä sekundaarisen trombosytopenian hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Vaikea aplastinen anemia

Eltrombopagia tutkittiin yksiryhmäisessä yhden keskuksen avoimessa tutkimuksessa 43:lla vaikeaa aplastista anemiaa sairastavalla potilaalla, joilla oli hoitoresistentti trombositopenia vähintään yhden aiemman immunosuppressiivisen hoidon (IST) jälkeen ja joilla trombositaarvo oli $\leq 30\,000/\mu\text{l}$.

Valtaosalla potilaista (33:lla, 77 %) katsottiin olevan primaarinen hoitoresistentti tauti eli immunosuppressiivisella hoidolla ei ollut saavutettu aiemmin riittävää vastetta minkään veriarvon suhteen. Lopuilla 10 potilaalla aiemmilla hoidoilla saavutettu vaste oli riittämätön verihiutalearvojen suhteen. Kaikki 10 potilasta olivat saaneet aiemmin vähintään kahta immunosuppressiivista hoitoa ja 50 % oli saanut aiemmin vähintään kolmea immunosuppressiivista hoitoa. Potilas ei soveltunut tutkimukseen, jos hänellä oli todettu Fanconin anemia, asianmukaiseen hoitoon reagoimaton infektio tai neutrofiilien PNH-kloonin koko $\geq 50\%$.

Lähtötilanteessa trombositaarvon mediaani oli $20\,000/\mu\text{l}$, hemoglobiini oli 8,4 g/dl (84 g/l), absoluuttinen neutrofiiliarvo oli $0,58 \times 10^9/\text{l}$ ja absoluuttinen retikulosyyttiarvo oli $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Punasolusiiirroista riippuvaisia oli 86 % potilaista ja verihiutalesiirroista 91 %. Valtaosa potilaista (84 %) oli saanut aiemmin vähintään 2 immunosuppressiivista hoitoa. Kolmella potilaalla oli lähtötilanteessa sytogeneettisiä poikkeavuuksia.

Ensisijainen päätetapahtuma oli hematologinen vaste, joka arvioitiin 12 viikon eltrombopagihoidon jälkeen. Hematologisen vasteen määritelmässä edellytettiin, että vähintään yksi seuraavista kriteereistä täyttyi: 1) trombositaarvon suureneminen $20\,000/\mu\text{l}$ yli lähtötason tai vakaa trombositaarvo ja riippumattomuus verensiirroista vähintään 8 viikon ajan; 2) hemoglobiiniarvon suureneminen $> 1,5\text{ g/dl}$ (15 g/l) tai punasolusiirtojen määrän pieneneminen ≥ 4 yksikköä 8 peräkkäisen viikon ajan; 3) absoluuttisen neutrofiiliarvon suureneminen 100 % tai $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Hematologinen vasteprosentti oli 40 % (17/43 potilasta; 95 % lv 25, 56). Suurin osa saavutti yhden verisoluarvon vasteen (13/17, 76 %), mutta viikolla 12 todettiin 3 kahden verisoluarvon vastetta ja 1 kolmen verisoluarvon vaste. Eltrombopagihoito lopetettiin 16 viikon kuluttua, jos hematologista vastetta tai siirroista riippumattomuutta ei havaittu. Vasteen saavuttaneet potilaat jatkoivat hoitoa tutkimuksen jatkovaiheessa. Tutkimuksen jatkovaiheen aloitti yhteensä 14 potilasta. Heistä 9 saavutti vasteen monen veriarvon suhteen. Näistä 9 potilaasta 4 jatkoi hoitoa ja 5 potilaalla eltrombopagiannosta pienennettiin vähitellen ja vaste säilyi (seurannan mediaani: 20,6 kuukautta, vaihteluväli: 5,7–22,5 kuukautta). Loput 5 potilasta lopettivat hoidon; kolme uusiutumisen takia kuukauden 3 jatkokäynnillä.

Eltrombopagihoidon aikana 59 % (23/39) tuli riippumattomaksi verihiutalesiirroista (28 päivää ilman verihiutalesiirtoa) ja 27 % (10/37) tuli riippumattomaksi punasolusiirroista (56 päivää ilman punasolusiirtoa). Pisin aika ilman verihiutalesiirtoja hoitoon reagoimattomilla potilailla oli 27 päivää (mediaani). Pisin aika ilman verihiutalesiirtoja vasteen saavuttaneilla potilailla oli 287 päivää (mediaani). Pisin aika ilman punasolusiirtoja hoitoon reagoimattomilla potilailla oli 29 päivää (mediaani). Pisin aika ilman punasolusiirtoja vasteen saavuttaneilla potilailla oli 266 päivää (mediaani).

Yli 50 %:lla lähtötilanteessa verensiirroista riippuvaisista, vasteen saaneista tutkittavista sekä verihiutale- että punasolusiirtojen tarve pieneni $> 80\%$ lähtötilanteesta.

Yhteneviä, alustavia tuloksia on saatu käynnissä olevasta ei-satunnaistetusta vaiheen II avoimesta yhden hoitoryhmän tutkimuksesta hoitoresistenttiä vaikeaa aplastista anemiaa sairastavilla potilailla (tutkimus ELT116826). Tulokset rajoittuvat 21 potilaaseen suunnitellun 60 sijaan. Hematologinen vaste todettiin kuuden kuukauden kohdalla 52 %:lla potilaista. Monen verisoluarvon suhteen vasteen saavutti 45 % potilaista.

Pediatriset potilaat

Suun kautta otettavan eltrombopagin tehoa 2–17-vuotiailla pediatrisilla potilailla, joilla on hoitoresistentti/uusiutunut (kohortti A; n = 14) tai aiemmin hoitamaton (kohortti B; n = 37) vaikea aplastinen anemia, arvioidaan meneillään olevassa avoimessa, kontrolloimattomassa potilaskohtaisen annoseskalaation tutkimuksessa (yhteensä N = 51) (tutkimus CETB115E2201) (ks. myös kohta 4.2). Kohortti A koostui 14 potilaasta, joilla oli hoitoresistentti (6 potilasta) tai uusiutunut (8 potilasta) vaikea aplastinen anemia. Nämä 14 potilasta saivat jompaakumpaa kahdesta hoitovaihtoehdosta: 1) eltrombopagi ja hevososen antitymosyyttiglobuliini (hATG) / siklosporiini A (CsA) tai 2) eltrombopagi ja CsA. Kohortissa B 37 vaikeaa aplastista anemiaa sairastavaa potilasta, jotka eivät aiemmin olleet saaneet immunosuppressiivista hoitoa, saivat eltrombopagin lisäksi hATG- ja CsA-hoitoa. Hoidon kesto oli 26 viikkoa ja lisäksi 52 viikon seurantajakso.

Eltrombopagin aloitusannos oli 25 mg vuorokaudessa 1–< 6-vuotiaille potilaille ja 50 mg vuorokaudessa 6–< 18-vuotiaille potilaille etnisestä alkuperästä riippumatta. Potilaskohtainen annoksen suurentaminen sallittiin 2 viikon välein, kunnes potilas oli joko saavuttanut tavoitellun trombosyyttimäärän tai saavuttanut enimmäisannoksen (150 mg), siitä riippuen kumpi tapahtui ensin.

Ensisijainen tavoite oli karakterisoida eltrombopagin farmakokineettikkaa suurimmalla yksilöllisellä vakaan tilan annoksella (ks. kohta 5.2). Toissijaiset tehotavoitteet olivat kokonaisvasteosuuden (overall response rate, ORR) ja trombosyyttivasteosuuden (platelet response rate, PRR) sekä verihiutale- ja punasolusiirroista riippumattomuuden arviointi.

ORR määriteltiin niiden potilaiden osuudeksi, joiden vaste oli joko täydellinen (complete response, CR) tai osittainen (partial response, PR). Vaste määritettiin täydelliseksi, kun se täytti seuraavat kriteerit: riippumattomuus verihiutale- ja punasolusiirroista, normaali ikäsäädetty hemoglobiini, trombosyyttimäärä $> 100 \times 10^9/l$ ja absoluuttinen neutrofiilimäärä $> 1,5 \times 10^9/l$. Vaste määritettiin osittaiseksi, kun se täytti vähintään kaksi kriteeriä seuraavista: absoluuttinen retikulosyyttimäärä $> 30 \times 10^9/l$, trombosyyttimäärä $> 30 \times 10^9/l$ ja absoluuttinen neutrofiilimäärä $> 0,5 \times 10^9/l$ lähtötilanteen yläpuolella, ja lisäksi verensiirroista riippumattomuus vähintään 28 päivän ajaksi verihiutalesiirtojen ja vähintään 56 päivän ajaksi punasolusiirtojen osalta. Myös PRR määriteltiin niiden potilaiden osuudeksi, joilla oli joko täydellinen vaste (CR) tai osittainen vaste (PR). Trombosyyttivaste määritettiin täydelliseksi, kun trombosyyttimäärä oli $> 100 \times 10^9/l$ ja osittaiseksi, kun trombosyyttimäärä oli $> 30 \times 10^9/l$.

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden mediaani-ikä oli 10 vuotta (vaihteluväli: 2–17 vuotta), 54,9 % potilaista oli miespuolisia ja 58,8 % valkoihoisia. Painoindeksin mediaani (BMI) oli $17,9 \text{ kg/m}^2$. Potilaista 12 oli < 6-vuotiaita ja 39 potilasta 6–<18-vuotiaita.

ORR oli 19,6 % viikolla 12, 52,9 % viikolla 26, 45,1 % viikolla 52 ja 45,1 % viikolla 78 kaikilla potilailla. ORR oli yleisesti ottaen korkeampi kohortissa A kuin kohortissa B (esim. 71,4 % vs. 45,9 % viikolla 26). PRR oli 47,1 % viikolla 12, 56,9 % viikolla 26, 51,0 % viikolla 52 ja 49,0 % viikolla 78.

28 potilasta (7 potilasta kohortista A ja 21 potilasta kohortista B) 42:sta lähtötilanteesta punasolusiirroista riippuvaisesta potilaasta saavutti verensiirroista riippumattomuuden vähintään 56 päivän ajaksi tutkimuksen aikana. Tietojen katkaisupäivänä (22.4.2022) pisimmän punasoluverensiirroista vapaan jakson mediaani oli 264 päivää 34 potilaalla (vaihteluväli: 58–1074 päivää), 321 päivää (vaihteluväli: 185–860 päivää) kohortilla A ja 259 päivää (vaihteluväli: 58–1074 päivää) kohortilla B. 33 potilasta (8 potilasta kohortista A ja 25 potilasta kohortista B) 43:sta lähtötilanteesta verihiutalesiirroista riippuvaisesta potilaasta saavutti verensiirroista riippumattomuuden vähintään 28 päivän ajaksi tutkimuksen aikana. Tietojen katkaisupäivänä pisimmän verihiutalesiirroista vapaan jakson mediaani oli 263 päivää (vaihteluväli: 34–1067 päivää) 40 potilaalla, 268 päivää (vaihteluväli: 36–860 päivää) kohortilla A ja 250 päivää (vaihteluväli: 34–1067 päivää) kohortilla B.

Turvallisuustulokset olivat yhdenmukaisia eltrombopagin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8).

Tehoa koskevat tulokset eivät olleet riittäviä johtopäätösten tekemiseksi eltrombopagin tehosta vaikeaa aplastista anemiaa sairastavien pediatrien potilaiden hoidossa.

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 terveeseen aikuisen tietoihin. ITP-potilaiden arvioidut eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ - ja C_{max} -arvot plasmassa esitetään seuraavassa (taulukko 12).

Taulukko 12 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 aikuisten C-hepatiittipotilaiden arvioidut eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ - ja C_{max} -arvot plasmassa esitetään kunkin tutkitun annoksen osalta taulukossa 13.

Taulukko 13 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)
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 annetulla 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. Uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasit 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-analyysien 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 kohtalainen ja kahdella vaikea maksan vajaatoiminta. Eltrombopagin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvot plasmassa olivat lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noin 111 % (95 % lv: 45–283 %) ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla noin 183 % (95 % lv: 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 14.

Taulukko 14 Eltrombopagin vakaan tilan farmakokinetiikka ITP:tä sairastavien lapsipotilaiden plasmassa (geometrisen keskiarvo [95 % lv], 50 mg kerran vuorokaudessa)

Ikä	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
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 populaatiofarmakokineettisiin post hoc -estimaatteihin.		

Taulukossa 15 esitetään tutkimukseen CETB115E2201 mukaan otettujen 38:n ensilinjan (kohortti B) tai toisen linjan (kohortti A) hoitoa saavan vaikeaa aplastista anemiam sairastavan pediatrisen potilaan plasman eltrombopagin farmakokineettiset tiedot. Tietojen keräämisen aikaan potilaita hoidettiin suurimmalla yksilöllisellä vakaan tilan eltrombopagiannoksella ja ne esitetään mukautettuina vastaamaan yleisesti käytettävää 50 mg:n annosta. Kaikkiaan eltrombopagin puhdistuma oli alhaisempi ja plasman eltrombopagialtistuma suurempi 2–< 6-vuotiailla verrattuna 6–< 18-vuotiaisiin.

Taulukko 15 **Eltrombopagin vakaan tilan farmakokineettiset parametrit CETB115E2201-tutkimuksessa suurimmalla yksilöllisellä annoksella (viikko 12 tai myöhemmin) kohorteittain ja ikäryhmittäin, mukautettuina 50 mg:n annokseen**

Hoito	Ikäryhmä	Tilasto	AUC _(0-τ) (μg.hr/ml)	C _{max} (μg/ml)
Kohortti A (N = 11)	2–< 6 vuotta	n	1	1
		Geometrinen keskiarvo	272	16,1
		Variaatiokerroin (Geom. CV %)		
	6–< 18 vuotta	n	5	7
		Geometrinen keskiarvo	306	14,5
		Variaatiokerroin (Geom. CV %)	63,8	58,2
Kohortti B (N = 27)	2–< 6 vuotta	n	6	8
		Geometrinen keskiarvo	502	27,1
		Variaatiokerroin (Geom. CV %)	65,6	40,6
	6–< 18 vuotta	n	10	15
		Geometrinen keskiarvo	275	15,6
		Variaatiokerroin (Geom. CV %)	52,6	47,2
Potilaita yhteensä (N = 38)	2–< 6 vuotta	n	7	9
		Geometrinen keskiarvo	460	25,6
		Variaatiokerroin (Geom. CV %)	64,9	42,2
	6–< 18 vuotta	n	15	22
		Geometrinen keskiarvo	285	15,2
		Variaatiokerroin (Geom. CV %)	54,2	49,5
Kohortti A: Eltrombopagi annettuna toisen linjan hoitona, Kohortti B: eltrombopagi annettuna ensilinjan hoitona				

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologinen turvallisuus ja toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Eltrombopagi ei stimuloi hiiren, 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. Täysikasvuisilla koirilla ei esiintynyt kaihia 52 viikon hoidon jälkeen, kun altistus oli AUC-arvon perusteella 2-kertainen verrattuna aikuisten tai pediatrien 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 alhaisemmissa 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 pediatrien 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 pediatrien 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 annostasolla, joihin liittyi sairastavuutta 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 pediatrien 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 pediatrien 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 pediatrien 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 pediatristen 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 pediatristen 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 emoille 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 emoille (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 tehdyt *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 pediatristen ITP-potilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 75 mg/vrk ja 5-kertainen verrattuna C-hepatiittipotilaiden kliiniseen altistukseen annostasolla 100 mg/vrk) eikä silmien fototoksisista reaktioista ($\geq$ 4-kertainen altistus AUC-arvon perusteella verrattuna aikuisten tai pediatristen 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 pediatriksille potilaille kehittyy kaihi eltrombopagihoidon yhteydessä, ei siis voida sulkea pois AUC-arvoon perustuvat altistusmarginaalit huomioiden. Rotanpoikasilla ei havaittu mitään löydöksiä, jotka viittaisivat siihen, että eltrombopagihoidon liittyisi pediatriksilla ITP-potilailla suurempi toksisuusriski kuin aikuisilla ITP-potilailla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Sukraloosi
Ksantaanikumi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Käyttöönvalmistuksen jälkeen lääkevalmiste on annettava heti, mutta sitä voidaan säilyttää enintään 30 minuutin ajan.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Laminoidusta foliosta valmistetut, kuumasumatut annospussit. Laminoitu materiaali koostuu polyesteri- (PET) / polyamidipainotteisesta (OPA) / 9 µm:n alumiinifolio- (Al) / matalan tiheyden polyetyleenikuumasaumaus (LDPE) -kerroksesta. Valmisteen kanssa kosketuksissa oleva pinta on polyetyleenikuumasaumauserros. Annospussit on pakattu samaan koteloon 40 ml:n HDPE-sekoituspullon ja 20 ml:n, suun kautta annosteluun tarkoitettun, 1 ml:n annosvälein merkityn 30 kertakäyttömittaruiskun (polypropyleeni/silikonikumi) kanssa. Pakkauksessa on myös ruiskuliittimellä varustettu kierrekorkki (etyleenivinyylisetaatti/LDPE).

Pakkauskoko: 30 annospussia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttöohjeet

Vältä suoraa kosketusta lääkkeeseen. Jos jollekin alueelle joutuu lääkettä, pese alue heti vedellä ja saippualla.

Jauhe oraalisuspensiota varten, valmistelu ja anto:

- Anna oraalisuspensio heti valmistelun jälkeen. Hävitä suspensio, jos sitä ei ole annettu 30 minuutin kuluessa sen valmistelusta.
- Käytä suspension valmisteluun vain vettä.
- Lisää pakkauksessa olevaan sekoituspulloon 20 ml vettä ja lääkemääräyksen mukaisen annospussien määrän sisällöt (riippuu suositusannoksesta) ja sekoita varovasti.
- Anna pullon koko sisältö potilaalle yhdellä pakkauksessa olevista mittaruiskuista.
- **TÄRKEÄÄ:** Sekoituspulloon jää hiukan lääkettä. Tämän vuoksi tehdään seuraavat vaiheet.
- Lisää sekoituspulloon 10 ml vettä ja sekoita varovasti.
- Anna pullon koko sisältö potilaalle samalla mittaruiskulla.

Sekoitusvälineiden puhdistus:

- Hävitä käytetty mittaruisku.
- Huuhtelee sekoituspullo ja kansi juoksevalla vedellä (Lääke saattaa värjätä sekoituspullon. Tämä on normaalia.)
- Anna tarvikkeiden kuivua ilmastavasti.
- Pese kädet vedellä ja saippualla.

Älä käytä mittaruiskua uudelleen. Kunkin Revolade-oraalisuspensioannoksen valmistelussa tulee käyttää uutta kertakäyttöistä mittaruiskua.

Tarkemmat tiedot suspension valmistelusta ja annosta, ks. pakkausselosteessa olevat käyttöohjeet.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/612/0013

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11. maaliskuuta 2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. tammikuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- 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 VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg ja 75 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksa

Revolade 25 mg jauhe oraalisuspensiota varten:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteen 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

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 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**KOTELO 12,5 mg – 14, 28, 84 (3 PAKKAUSTA, kussakin 28) TABLETTIA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Revolade 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**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

Kerrannaispakkaus, jossa 84 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 28 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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/612/010 (14 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/10/612/011 (28 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/10/612/012 84 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 28 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

revolade 12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**Kerrannaispakkaukset, joissa 84 (3 pakkausta, kussakin 28 kalvopäällysteistä tablettia)
12,5 mg:n kalvopäällysteistä tablettia - ilman blue boksen tietoja**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revolade 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**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kalvopäällysteistä 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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/612/012

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

revolade 12,5 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revolade 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

eltrombopagi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO 25 mg – 14, 28, 84 (3 PAKKAUSTA, kussakin 28) TABLETTIA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Revolade 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg eltrombopagia vastaavan määrän
eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

Kerrannaispakkaus, jossa 84 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 28 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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/612/001 (14 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/10/612/002 (28 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/10/612/003 84 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 28 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

revolade 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kerrannaispakkaukset, joissa 84 (3 pakkausta, kussakin 28 kalvopäällysteistä tablettia) 25 mg:n kalvopäällysteistä tablettia - ilman blue boksen tietoja

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revolade 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kalvopäällysteistä 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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/612/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

revolade 25 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revolade 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO 50 mg – 14, 28, 84 (3 PAKKAUSTA, kussakin 28) TABLETTIA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Revolade 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg eltrombopagia vastaavan määrän
eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

Kerrannaispakkaus, jossa 84 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 28 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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/612/004 (14 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/10/612/005 (28 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/10/612/006 84 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 28 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

revolade 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kerrannaispakkaukset, joissa 84 (3 pakkausta, kussakin 28 kalvopäällysteistä tablettia) 50 mg:n kalvopäällysteistä tablettia - ilman blue boksen tietoja

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revolade 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kalvopäällysteistä 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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/612/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

revolade 50 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revolade 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

eltrombopagi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO 75 mg – 14, 28, 84 (3 PAKKAUSTA, kussakin 28) TABLETTIA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Revolade 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg eltrombopagia vastaavan määrän
eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

Kerrannaispakkaus, jossa 84 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 28 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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/612/007 (14 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/10/612/008 (28 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/10/612/009 84 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 28 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

revolade 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kerrannaispakkaukset, joissa 84 (3 pakkausta, kussakin 28 kalvopäällysteistä tablettia) 75 mg:n kalvopäällysteistä tablettia - ilman blue boksen tietoja

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revolade 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kalvopäällysteistä 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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/612/009

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

revolade 75 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revolade 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
eltrombopagi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo, 25 mg jauhe oraalisuspensiota varten

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revolade 25 mg jauhe oraalisuspensiota varten

eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 25 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 annospussia ja 1 sekoituspullo + 30 kertakäyttöistä mittaruiskua

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
Käytettävä 30 minuutin kuluessa käyttöönvalmistuksen jälkeen.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/612/013 (30 annospussia jauhetta oraalisuspensiota varten)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

revolade 25 mg annospussit

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

Kotelo, 25 mg jauhe oraalisuspensiota varten – ilman blue box -tekstejä – 30 annospussia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revolade 25 mg jauhe oraalisuspensiota varten
eltrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 25 mg eltrombopagia vastaavan määrän eltrombopagiolamiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 annospussia.

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
Käytettävä 30 minuutin kuluessa käyttöönvalmistuksen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/612/013

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

revolade 25 mg annospussit

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Revolade 25 mg jauhe oraalisuspensiota varten

eltrombopagi

Suun kautta

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Revolade 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Revolade 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Revolade 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Revolade 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.
- Pakkausselosteen tiedot on tarkoitettu sinulle tai lapsellesi, mutta pakkausselosteessa käytetään vain muotoa ”sinulle”.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Revolade on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Revoladea
3. Miten Revoladea otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Revoladen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Revolade on ja mihin sitä käytetään

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

- Revoladea käytetään verenvuotohäiriön, niin kutsutun *immunologisen (primaarisen) trombosytopenian* (ITP:n), hoitoon vähintään 1-vuotiaille potilaille, 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 verenvuotokohdat eli petekiat (neulanpään kokoiset pyöreät punaiset täplät ihon alla), mustelmat, nenäverenvuodot, verenvuoto ikenistä ja huonosti tyrehtyvät verenvuodot vammojen tai haavojen yhteydessä.

- Revoladea 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. Revolade-hoito voi helpottaa viruslääkityksen (peginterferonin ja ribaviriinin) jatkamista hoitokuurin loppuun asti.

- Revoladella voidaan hoitaa myös aikuispotilaita, joilla vaikea aplastinen anemia on aiheuttanut veriarvojen alenemista. Vaikea aplastinen anemia on sairaus, jossa luuydin vaurioituu. Tämä aiheuttaa veren punasolujen vähyyttä (anemia), veren valkosolujen vähyyttä (leukopenia) ja verihiutaleiden vähyyttä (trombosytopenia).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Revoladea

Älä ota Revoladea

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Revoladea:

- jos sinulla on jokin **maksasairaus**. Haittavaikutusten, myös henkeä uhkaavien maksavaurioiden ja veritulppien, vaara on suurentunut potilailla, joilla on vähäinen verihiutalemäärä ja pitkälle edennyt krooninen maksasairaus. Jos hoitava lääkäri katsoo, että Revolade-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 Revoladea, 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 Revolade-hoidon aloittamista, ettei sinulla ole tätä verisairautta. Jos sinulla on MDS, sairautesi saattaa pahentua, jos käytät Revoladea.
→ **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 solukerros).

Kokeita otetaan säännöllisesti

Ennen Revolade-hoidon aloittamista lääkäri määrää verikokeita verisolujen, myös verihiutaleiden, tarkistamiseksi. Nämä verikokeet uusitaan säännöllisin välein hoidon aikana.

Maksan toimintakokeet

Revolade 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 Revoladea alhaisen verihiutalearvon hoitoon.

Maksan toiminta tarkistetaan verikokeiden avulla ennen Revolade-hoidon aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana. Revolade-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 Revoladen 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 Revolade-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, Revoladen kaltaiset lääkkeet saattavat pahentaa näitä ongelmia. Luuytimen toiminnan muutokset voivat näkyä verikokeiden tuloksissa. Lääkäri voi määrätä myös tutkimuksia, joilla seurataan suoraan luuytimen toimintaa Revolade-hoidon aikana.

Ruoansulatuskanavan verenvuotoihin liittyvät tutkimukset

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

Sydäntutkimukset

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

Iäkkäät (65 vuotta täyttäneet)

Revoladen käytöstä 65 vuotta täyttäneillä potilailla on niukasti tietoa. Revoladea on käytettävä varoen, jos olet täyttänyt 65 vuotta.

Lapset ja nuoret

Revoladea ei suositella alle 1-vuotiaille ITP:tä sairastaville lapsille. Sitä ei myöskään suositella alle 18-vuotiaille, joilla on C-hepatiitista tai vaikeasta aplastisesta anemiasta johtuvaa verihiutalearvojen alenemista.

Muut lääkevalmisteet ja Revolade

Kerro lääkärille tai apteekkikhenkilökunnalle, 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 Revoladen kanssa – niihin kuuluu reseptilääkkeitä, ilman reseptiä saatavia lääkkeitä ja kivennäisainevalmisteita. Näitä ovat:

- antasidit, joita käytetään **ruoansulatusvaivojen, närästyksen tai mahahaavan** hoitoon (ks. myös ”*Milloin Revolade 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 Revolade otetaan*” kohdassa 3)
 - metotreksaatti ja topotekaani, jotka ovat **syövän** hoidossa käytettäviä lääkkeitä.
- ➔ **Kerro lääkärille**, jos käytät näitä valmisteita. Joitakin niistä ei pidä käyttää yhtäaikaan Revoladen 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 Revoladea.

Revolade ruuan ja juoman kanssa

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

Raskaus ja imetys

Älä käytä Revoladea, jos olet raskaana, ellei lääkäri erityisesti suosittele sitä. Revoladen vaikutuksia raskauden aikana ei tunneta.

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

Älä imetä, kun käytät Revoladea. Ei tiedetä, erittykö Revolade äidinmaitoon.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Revolade voi aiheuttaa huimausta ja muita haittavaikutuksia, jotka heikentävät havaintokykyäsi.

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

Revolade sisältää natriumia

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

3. Miten Revoladea 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 Revoladea, 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** Revolade-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** Revolade-tabletti vuorokaudessa.

C-hepatiitin hoito

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

Vaikean aplastisen anemian hoito

Aikuiset – tavanomainen aloitusannos vaikean aplastisen anemian hoidossa on **yksi 50 mg:n** Revolade-tabletti vuorokaudessa. Jos olet syntyperältäsi itä- tai kaakkoisaasialainen, voit tarvita **pienemmän 25 mg:n aloitusannoksen**.

Revoladen vaikutus saattaa alkaa vasta 1–2 viikon kuluttua. Revoladen tehosta riippuen lääkäri voi suositella vuorokausiannoksen muuttamista.

Tablettien ottaminen

Niele tabletti kokonaisena veden kera.

Milloin Revolade otetaan

Huolehdi siitä, että

- **4 tunnin** aikana **ennen** Revoladea
- ja **2 tunnin** aikana Revoladen **jälkeen**

et ota mitään seuraavista:

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

Muutoin lääke ei imeydy kunnolla elimistöösi.



Lääkäriltä saat tarkempia ohjeita sopivista ruoka-aineista ja juomista.

Jos otat enemmän Revoladea 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 Revoladen

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

Jos lopetat Revoladen käytön

Älä lopeta Revoladen 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 Revoladea 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 Revoladen 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

Revolade 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

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

→ **Kerro lääkärille**, jos sinulla on verenvuotoa tai mustelmia Revolade-hoidon lopettamisen jälkeen.

Joillakin potilailla esiintyy **ruoansulatuskanavan verenvuotoja** peginterferoni-, ribaviriini- ja Revolade-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 Revolade-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 infektio
- 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 haittavaikutukset

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, veriokseus
- 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
- munuaisoireet, 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 haittavaikutukset, 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 haittavaikutuksia on ilmoitettu ITP:tä sairastavilla lapsilla (1–17 vuoden ikäisillä) Revolade-hoidon yhteydessä:

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

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **yli 1 lapsella 10:stä**:

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

Yleiset haittavaikutukset

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 Revoladea yhdessä peginterferonin ja ribaviiriinin 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 muistiongelmät, mielialan muutokset
- maksavauriosta johtuva aivot toiminnan heikkeneminen

- käsien tai jalkojen pistely tai puutuminen
- kuume, päänsärky
- silmäongelmat, 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 tuntemus mahassa, ruokatorven verisuonilaajentumat ja verenvuoto
- hammassärky
- maksaongelmat, 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 ihokasvannaiset, 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 hättävähäikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa:

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

Melko harvinaiset hättävähäikutukset

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 verihyytymämuodostus pienissä verisuonissa ja munuaisten vajaatoiminta
- ihottuma, mustelma pistoskohdassa, epämukava tuntemus rintakehällä
- punasolujen väheneminen (anemia), joka johtuu liiallisesta punasolujen tuhoutumisesta (hemolyytinen anemia)
- sekavuus, kiihtyneisyys
- maksan vajaatoiminta

Seuraavien haittavaikutusten on ilmoitettu liittyvän Revolade-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
- 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
- ienverenvuoto
- 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)
- kohonnut veren bilirubiiniarvo (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. Revoladen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja annospussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP 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 Revolade sisältää

Revoladen 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: hypromelloosi, makrogoli400, magnesiumstearaatti, mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa, povidoni, natriumtärkkelysglykolaatti, titaanidioksidi (E171).

Revolade 12,5 mg ja 25 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät lisäksi polysorbaatti 80:tä (E433).

Revolade 50 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät lisäksi punaista rautaoksidia (E172) ja keltaista rautaoksidia (E172).

Revolade 75 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät lisäksi punaista rautaoksidia (E172) ja mustaa rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Revolade 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä, kaksoiskuperia valkoisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkinnät ”GS MZ1” ja ”12.5”.

Revolade 25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä, kaksoiskuperia valkoisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkinnät ”GS NX3” ja ”25”.

Revolade 50 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä, kaksoiskuperia ruskeita tabletteja, joissa on toisella puolella merkinnät ”GS UFU” ja ”50”.

Revolade 75 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä, kaksoiskuperia vaaleanpunaisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkinnät ”GS FFS” ja ”75”.

Ne toimitetaan alumiiniläpipainopakkausissa pahvikotelossa, jossa on 14 tai 28 kalvopäällysteistä tablettia, ja kerrannaispakkausissa, joissa on 84 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 28 tabletin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä omassa maassasi.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Revolade 25 mg jauhe oraalisuspensiota varten 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.
- Pakkausselosteen tiedot on tarkoitettu sinulle tai lapsellesi, mutta pakkausselosteessa käytetään vain muotoa ”sinulle”.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Revolade on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Revoladea
3. Miten Revoladea otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Revoladen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
Käyttöohjeet

1. Mitä Revolade on ja mihin sitä käytetään

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

- Revoladea käytetään verenvuotohäiriön, niin kutsutun *immunologisen (primaarisen) trombosytopenian* (ITP:n), hoitoon vähintään 1-vuotiaille potilaille, 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 verenpurkaukset eli petekiat (neulanpään kokoiset pyöreät punaiset täplät ihon alla), mustelmat, nenäverenvuodot, verenvuoto ikenistä ja huonosti tyrehtyvät verenvuodot vammojen tai haavojen yhteydessä.

- Revoladea 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 (*trombosytopenian*) määrä saattaa olla vähentynyt. Tämä voi johtua sekä itse sairaudesta että joistakin sairauden hoidossa käytettävistä viruslääkkeistä. Revolade-hoito voi helpottaa viruslääkityksen (peginterferonin ja ribaviriinin) jatkamista hoitokuurin loppuun asti.
- Revoladella voidaan hoitaa myös aikuispotilaita, joilla vaikea aplastinen anemia on aiheuttanut veriainepuutteen alenemista. Vaikea aplastinen anemia on sairaus, jossa luuydin vaurioituu. Tämä aiheuttaa veren punasolujen vähyyttä (anemia), veren valkosolujen vähyyttä (leukopenia) ja verihiutaleiden vähyyttä (trombosytopenia).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Revoladea

Älä ota Revoladea

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Revoladea:

- jos sinulla on jokin **maksasairaus**. Haittavaikutusten, myös henkeä uhkaavien maksavaurioiden ja veritulppien, vaara on suurentunut potilailla, joilla on vähäinen verihiutalemäärä ja pitkälle edennyt krooninen maksasairaus. Jos hoitava lääkäri katsoo, että Revolade-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 Revoladea, 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 Revolade-hoidon aloittamista, ettei sinulla ole tätä verisairautta. Jos sinulla on MDS, sairautesi saattaa pahentua, jos käytät Revoladea.
➔ **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 solukerros).

Kokeita otetaan säännöllisesti

Ennen Revolade-hoidon aloittamista lääkäri määrää verikokeita verisolujen, myös verihiutaleiden, tarkistamiseksi. Nämä verikokeet uusitaan säännöllisin välein hoidon aikana.

Maksan toimintakokeet

Revolade 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 Revoladea alhaisen verihiutalearvon hoitoon.

Maksan toiminta tarkistetaan verikokeiden avulla ennen Revolade-hoidon aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana. Revolade-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 Revoladen 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 Revolade-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, Revoladen kaltaiset lääkkeet saattavat pahentaa näitä ongelmia. Luuytimen toiminnan muutokset voivat näkyä verikokeiden tuloksissa. Lääkäri voi määrätä myös tutkimuksia, joilla seurataan suoraan luuytimen toimintaa Revolade-hoidon aikana.

Ruoansulatuskanavan verenvuotoihin liittyvät tutkimukset

Jos saat interferonipohjaista lääkitystä yhdessä Revoladen kanssa, terveydentilaasi seurataan Revolade-hoidon lopettamisen jälkeen mahan ja suoliston verenvuotoihin viittaavien löydösten havaitsemiseksi.

Sydäntutkimukset

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

Iäkkäät (65 vuotta täyttäneet)

Revoladen käytöstä 65 vuotta täyttäneillä potilailla on niukasti tietoa. Revoladea on käytettävä varoen, jos olet täyttänyt 65 vuotta.

Lapset ja nuoret

Revoladea ei suositella alle 1-vuotiaille ITP:tä sairastaville lapsille. Sitä ei myöskään suositella alle 18-vuotiaille, joilla on C-hepatiitista tai vaikeasta aplastisesta anemiasta johtuvaa verihiutalearvojen alenemista.

Muut lääkevalmisteet ja Revolade

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 Revoladen kanssa – niihin kuuluu reseptilääkkeitä, ilman reseptiä saatavia lääkkeitä ja kivennäisainevalmisteita. Näitä ovat:

- antasidit, joita käytetään **ruoansulatusvaivojen, närästyksen tai mahahaavan** hoitoon (ks. myös ”*Milloin Revolade 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 Revolade otetaan*” kohdassa 3)

- metotreksaatti ja topotekaani, jotka ovat **syövän** hoidossa käytettäviä lääkkeitä.
- ➔ **Kerro lääkärille**, jos käytät näitä valmisteita. Joitakin niistä ei pidä käyttää yhtäaikaan Revoladen 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 Revoladea.

Revolade ruuan ja juoman kanssa

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

Raskaus ja imetys

Älä käytä Revoladea, jos olet raskaana, ellei lääkäri erityisesti suosittele sitä. Revoladen vaikutuksia raskauden aikana ei tunneta.

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

Älä imetä, kun käytät Revoladea. Ei tiedetä, erittyykö Revolade äidinmaitoon.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Revolade voi aiheuttaa huimausta ja muita haittavaikutuksia, jotka heikentävät havaintokykyäsi.

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

3. Miten Revoladea 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 Revoladea, 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 **kaksi 25 mg:n** Revolade-annospussia 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** Revolade-annospussi vuorokaudessa.

C-hepatiitin hoito

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

Vaikean aplastisen anemian hoito

Aikuiset – tavanomainen aloitusannos vaikean aplastisen anemian hoidossa on **kaksi 25 mg:n Revolade-annospussia** vuorokaudessa. Jos olet syntyperältäsi itä- tai kaakkoisaasialainen, voit tarvita **pienemmän 25 mg:n aloitusannoksen**.

Revoladen vaikutus saattaa alkaa vasta 1–2 viikon kuluttua. Revoladen tehosta riippuen lääkäri voi suositella vuorokausiannoksen muuttamista.

Lääkeannoksen antaminen

Jauhe oraalisuspensiota varten on pakattu annospusseihin, joiden sisältö on sekoitettava valmiiksi ennen lääkkeen ottamista. Tämän pakkausselosteen kohdan 6 jälkeen tulevissa **käyttöohjeissa** kerrotaan, miten lääke sekoitetaan ja annetaan. Jos sinulla on kysymyksiä tai et ymmärrä käyttöohjeita, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

TÄRKEÄÄ — Käytä lääke heti, kun jauhe on sekoitettu veteen. Jos lääkettä ei käytetä **30 minuutin kuluessa** sekoittamisesta, on sekoitettava uusi annos. Älä käytä mittaruiskua uudelleen. Kunkin Revolade-oraalisuspensioannoksen valmistelussa tulee käyttää uutta kertakäyttöistä mittaruiskua.

Milloin Revolade otetaan

Huolehdi siitä, että

- **4 tunnin** aikana ennen Revoladea
- ja **2 tunnin aikana** Revoladen jälkeen

et ota mitään seuraavista:

- **maitotuotteet**, kuten juusto, voi, jogurtti tai jäätelö
- **maito tai maitopirtelöt**, maitoa, jogurtia 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 Revoladea 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 Revoladen

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

Jos lopetat Revoladen käytön

Älä lopeta Revoladen 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 Revoladea käytetään ITP:n tai C-hepatiitista johtuvan alhaisen verihiutale määrän hoitoon. **On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulle kehittyy näitä oireita.**

Suurentunut veritulppien vaara

Joillakin potilailla voi olla suurentunut veritulppien vaara, ja Revoladen 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

Revolade 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

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

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

Joillakin potilailla esiintyy **ruoansulatuskanavan verenvuotoja** peginterferoni-, ribaviriini- ja Revolade-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 Revolade-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 infektio
- 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
- kohonnut maksaentsyymiarvot (aspartaattiaminotransferaasi, ASAT)
- kohonnut veren bilirubiiniarvo (bilirubiini on maksan tuottama aine)
- joidenkin proteiinien määrän suureneminen

Melko harvinaiset haittavaikutukset

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, epämiellyttävä tunne suussa
- auringonpolttama
- kuumotus, ahdistuneisuus
- punoitus tai turvotus haavan ympärillä
- ihon verenvuoto mahdollisen katetrin ympärillä
- vierasesineen tunne
- munuaissairauksia, 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 haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin laboratoriotutkimuksissa:

- 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 proteiiniarvon nousu
- veren albumiiniarvon nousu
- kokonaisproteiiniarvon nousu
- veren albumiiniarvon lasku
- virtsan pH-arvon nousu
- hemoglobiiniarvon nousu

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu ITP:tä sairastavilla lapsilla (1-17 vuoden ikäisillä) Revolade-hoidon yhteydessä:

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

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä yli 1 lapsella 10:stä:

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

Yleiset haittavaikutukset

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 Revoladea yhdessä peginterferonin ja ribaviriinin 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 tuntemus 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
- ärtisyys, 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 veren bilirubiiniarvo (bilirubiini on maksan tuottama aine)
- veren hytymistä 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 (hemolyytinen anemia)
- sekavuus, kiihtyneisyys
- maksan vajaatoiminta

Seuraavien haittavaikutusten on ilmoitettu liittyvän Revolade-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
- 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
- ienverenvuoto
- 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)
- kohonnut veren bilirubiiniarvo (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. Revoladen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja annospussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avaa folioannospussit vasta kun olet valmis käyttämään ne. Sekoittamisen jälkeen Revolade-oraalisuspensio on annettava heti. Sitä saa säilyttää enintään 30 minuuttia huoneenlämmössä.

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 Revolade sisältää

25 mg jauhe oraalisuspensiota varten

Revoladen vaikuttava aine on eltrombopagi. Yksi annospussi sisältää käyttövalmiiksi valmistettavaa jauhetta, josta saadaan 32 mg eltrombopagiolamiinia vastaten 25 mg eltrombopagia vapaana happona.

Muut aineet ovat: mannitoli, sukraloosi ja ksantaanikumi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Revolade 25 mg jauhe oraalisuspensiota varten on pakattu 30 annospussin paketteihin. Kussakin annospussissa on punaruskeaa tai keltaista jauhetta. Jokainen pakkaus sisältää 30 annospussia; yhden uudelleenkäytettävissä olevan, 40 ml:n sekoituspullon, jossa on kansi ja korkki; sekä 30 kertakäyttöistä mittaruiskua suun kautta annostelua varten.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Τämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

KÄYTTÖOHJEET

Revolade 25 mg jauhe oraalisuspensiota varten

(eltrombopagi)

Lue nämä ohjeet ja noudata niitä, kun valmistelet Revolade-annoksen ja annat sen potilaalle. Jos sinulla on kysyttävää tai jokin paketissa oleva tarvike rikkoutuu tai katoaa, kysy neuvoa lääkäriltä, hoitajalta tai apteekista.

Ennen aloittamista

Lue ensin nämä ohjeet

- Revolade-jauheen saa sekoittaa vain huoneenlämpöiseen **veteen**.



Anna lääke potilaalle heti, kun olet sekoittanut jauheen veteen. Jos lääkettä ei käytetä **30 minuutin kuluessa** sekoittamisesta, on sekoitettava uusi annos. Käyttämätön seos hävitetään talousjätteen mukana; **sitä ei saa kaataa viemäriin**.

- Lääkettä ei saa päästä iholle. Jos näin käy, pese alue heti vedellä ja saippualla. Jos saat ihoreaktion tai sinulla on kysyttävää, ota yhteys lääkäriin.
- Jos jauhetta tai nestettä roiskuu, pyyhi roiskeet kostealla liinalla (ks. ohjeiden vaihe 14).
- **Varmista**, että lapset eivät leiki pullolla, korkilla, kannella eikä ruiskuilla – jos lapset panevat ne suuhunsa, ne voivat aiheuttaa tukehtumisriskin.

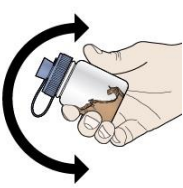
Tarvittavat välineet

Kussakin paketissa Revolade-jauhetta oraalisuspensiota varten on seuraavat tarvikkeet:

30 annosjauhepussia	
1 uudelleenkäytettävä sekoituspullo, jossa kansi ja korkki (huom. — sekoituspullo voi värjäytyä)	
30 kertakäyttöistä mittaruiskua	

Revolade-annoksen valmisteluun ja antoon tarvitaan seuraavat välineet:

- lääkärin määräämä määrä annospusseja (mukana paketissa)
- 1 uudelleenkäytettävä sekoituspullo, jossa kansi ja korkki (mukana paketissa)
- 1 kertakäyttöinen mittaruisku (mukana paketissa)
- 1 puhdas lasi tai kuppi, jossa on juomavettä (ei mukana paketissa)
- sakset annospussien leikkaamiseen (ei mukana paketissa).

Tarkista ennen käyttöä, että pullo, korkki ja kansi ovat kuivat. Annoksen valmistelu	
1. Tarkista, että sekoituspullossa ei ole kantta.	
2. Täytä ruisku eli vedä siihen lasista tai kupista 20 ml juomavettä. Kunkin Revolade-oraalisuspensioannoksen valmistelussa tulee käyttää uutta kertakäyttöistä mittaruiskua. • Aluksi männän on oltava painettuna kokonaan ruiskun sisään. • Pane ruiskun kärki kokonaan veden alle. • Vedä mäntää taaksepäin ruiskun 20 ml:n merkin kohdalle.	
3. Tyhjennä vesi avoimeen sekoituspulloon • Paina mäntä hitaasti kokonaan ruiskun sisään.	
4. Ota paketista yhtä annosta varten määrätty määrä annospusseja – ei enempää. • 12,5 mg:n annos — 1 annospussi (katso kohdasta 9 ohjeet siihen, miten 12,5 mg:n annos annetaan käyttäen 25 mg:n annospussia.) • 25 mg annos — 1 annospussi • 50 mg annos — 2 annospussia • 75 mg annos — 3 annospussia	
5. Lisää pulloon lääkärin määräämässä annospussimäärässä oleva jauhe. • Naputtele kunkin annospussin yläosaa, jotta sisältö laskeutuu varmasti pussin alaosaan. • Leikkaa kunkin annospussin yläosa saksilla auki. • Tyhjennä kunkin annospussin sisältö kokonaan sekoituspulloon. • Varo, ettei jauhetta roisku sekoituspullon ulkopuolelle.	
6. Kierrä sekoituspullon kansi kiinni. Tarkista, että korkki on painettu tiukasti kiinni kanteen ja se on kiinni.	
7. Ravista sekoituspulloa hitaasti ja varovasti taakse- ja eteenpäin suuntautuvien liikkein vähintään 20 sekunnin ajan , jotta vesi sekoittuu jauheeseen. • Pulloa ei saa ravistella voimakkaasti, sillä tällöin lääke saattaa vaahdota.	
Annoksen anto potilaalle	
8. Varmista, että mäntä on painettuna kokonaan ruiskun sisään. • Avaa sekoituspullon kannessa oleva korkki vetämällä se auki. • Vie ruiskun kärki pullon kannessa olevaan koloon.	

9. Täytä ruisku lääkkeellä. - Käännä sekoituspullo ja siinä kiinni oleva ruisku ylösalaisin. - Vedä mäntää hitaasti ulos ruiskusta: - ruiskussa olevaan 10 ml:n merkkiiviivaan asti vain jos olet antamassa 12,5 mg:n annosta. TAI - kunnes kaikki lääke on siirtynyt ruiskuun (jos olet antamassa 25 mg:n, 50 mg:n tai 75 mg:n annosta). - Lääke on tummanruskeaa nestettä. - Irrota ruisku pullosta.	
10. Anna lääke potilaalle. Tee tämä heti annoksen sekoittamisen jälkeen. - Vie ruiskun kärki potilaan suuhun posken sisäpinnalle. Paina mäntä hitaasti kokonaan ruiskun sisään, jolloin lääke siirtyy potilaan suuhun. Anna potilaalle aikaa niellä lääke.	
TÄRKEÄÄ jos olet antamassa 25 mg:n, 50 mg:n tai 75 mg:n annosta: Nyt lähes koko lääkeannos on annettu potilaalle. Pullossa on kuitenkin vielä vähän lääkettä jäljellä, vaikka sitä ei välttämättä näekään. Seuraavaksi tehdään vaiheet 11–13, jotta potilas saa varmasti koko lääkeannoksen.	
11. Täytä ruisku uudelleen, tällä kertaa vetämällä siihen 10 ml juomavettä. - Aluksi männän on oltava painettuna kokonaan ruiskun sisään. - Pane ruiskun kärki kokonaan veden alle. - Vedä mäntää taaksepäin ruiskun 10 ml:n merkin kohdalle.	
12. Tyhjennä vesi sekoituspulloon. - Vie ruiskun kärki sekoituspullon kannessa olevaan koloon. - Paina mäntä hitaasti kokonaan ruiskun sisään. - Paina sekoituspullon korkki tiukasti kiinni kanteen.	
13. Toista vaiheet 7–10 – ravista pulloa varovasti, jotta loppu lääke sekoittuu veteen, ja anna sitten kaikki jäljellä oleva neste potilaalle.	
TÄRKEÄÄ jos olet antamassa 12,5 mg:n annosta: Älä käytä sekoituspulloon jäänyttä seosta toiseen annokseen. Kysy apteekista, miten jäljelle jäänyt seos hävitetään.	
Siivous	
14. Jos jauhetta tai valmiiksi sekoitettua lääkettä on roiskunut, pyyhi se pois kostealla kertakäyttölinalla. Voit halutessasi käyttää kertakäyttöhansikkaita, jotta ihosi ei värjäydy. Hävitä lääkeriskeiden siivoamiseen käyttämäsi liina ja hansikkaat talousjätteen mukana.	
15. Puhdista sekoitusvälineet. - Hävitä käytetty mittaruisku. Kunkin Revolade-oraalisuspensioannoksen valmistelussa tulee käyttää uutta kertakäyttöistä mittaruiskua. Huuhte sekoituspullo ja kansi juoksevilla vedellä. (Lääke saattaa värjätä sekoituspulloa. Tämä on normaalia.) - Anna tarvikkeiden kuivua ilmastavasti. Pese kädet vedellä ja saippualla.	
Kun kaikki paketin 30 annospussia on käytetty, hävitä pullo. Ota aina käyttöön uusi 30 annospussin paketti tarvikkeineen.	

Säilytä Revolade jauhe oraalisuspensiota varten, sen annostelupaketti ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta.