

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Revolade 12,5 mg filmom obložene tablete
Revolade 25 mg filmom obložene tablete
Revolade 50 mg filmom obložene tablete
Revolade 75 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Revolade 12,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 12,5 mg eltrombopaga.

Revolade 25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 25 mg eltrombopaga.

Revolade 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 50 mg eltrombopaga.

Revolade 75 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 75 mg eltrombopaga.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Revolade 12,5 mg filmom obložene tablete

Bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta (promjera otprilike 7,9 mm) s utisnutim oznakama „GS MZ1“ i „12,5“ na jednoj strani.

Revolade 25 mg filmom obložene tablete

Bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta (promjera otprilike 10,3 mm) s utisnutim oznakama „GS NX3“ i „25“ na jednoj strani.

Revolade 50 mg filmom obložene tablete

Smeđa, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta (promjera otprilike 10,3 mm) s utisnutim oznakama „GS UFU“ i „50“ na jednoj strani.

Revolade 75 mg filmom obložene tablete

Ružičasta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta (promjera otprilike 10,3 mm) s utisnutim oznakama „GS FFS“ i „75“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Revolade je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s primarnom imunom trombocitopenijom (ITP) koji su refrakterni na druge vidove liječenja (npr. kortikosteroide, imunoglobuline) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Revolade je indiciran za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 godine i starijih s primarnom imunom trombocitopenijom (ITP) u trajanju od 6 mjeseci ili duže od dijagnoze i koji su refrakterni na druge vidove liječenja (npr. kortikosteroide, imunoglobuline) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Revolade je indiciran za liječenje trombocitopenije u odraslih bolesnika s kroničnom infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) u kojih je stupanj trombocitopenije glavni čimbenik koji sprječava započinjanje ili ograničava mogućnost održavanja optimalnog liječenja interferonom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Revolade je indiciran u odraslih bolesnika sa stečenom teškom aplastičnom anemijom (engl. *severe aplastic anaemia*, SAA) koji su ili refrakterni na prethodnu imunosupresivnu terapiju ili jako pretiretani i neprikladni za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje eltrombopagom treba započeti i provoditi pod nadzorom liječnika specijalista s iskustvom u liječenju hematoloških bolesti ili s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C i njegovih komplikacija.

Doziranje

Režim doziranja eltrombopaga mora biti individualiziran i temeljen na broju trombocita svakog pojedinog bolesnika. Cilj liječenja eltrombopagom ne bi trebao biti normalizacija broja trombocita.

Prašak za oralnu suspenziju može dovesti do veće izloženosti eltrombopagu nego formulacija tablete (vidjeti dio 5.2). Kada bolesnik prelazi s formulacije tablete na formulaciju praška za oralnu suspenziju, potrebno je pratiti broj trombocita svaki tjedan tijekom 2 tjedna.

Imunosna (primarna) trombocitopenija

Mora se koristiti najniža doza eltrombopaga kojom se postiže i održava broj trombocita $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Prilagodba doze temelji se na odgovoru prema broju trombocita. Eltrombopag se ne smije koristiti za normalizaciju broja trombocita. U kliničkim ispitivanjima broj trombocita obično se povisio unutar 1 do 2 tjedna nakon započinjanja liječenja eltrombopagom te se smanjio unutar 1 do 2 tjedna nakon prestanka uzimanja.

Odrasli i pedijatrijska populacija u dobi od 6 do 17 godina

Preporučena početna doza eltrombopaga je 50 mg jednom dnevno. Za bolesnike istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla, eltrombopag treba započeti u smanjenoj dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija u dobi od 1 do 5 godina

Preporučena početna doza eltrombopaga je 25 mg jednom dnevno.

Praćenje i prilagodba doze

Nakon uvođenja eltrombopaga, doza lijeka mora biti prilagođena kako bi se postigao i održao broj trombocita $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, koliko je potrebno da bi se smanjio rizik od nastupa krvarenja. Ne smije se prekoračiti dnevna doza od 75 mg.

Klinički hematološki i jetreni testovi trebaju biti redovito praćeni tijekom cijelog liječenja eltrombopagom i režim njegova doziranja korigiran prema broju trombocita, kako je navedeno u tablici 1. Tijekom liječenja eltrombopagom, kompletnu krvnu sliku (KKS), uključujući i broj trombocita i razmaz periferne krvi, treba kontrolirati jednom tjedno do postizanja stabilnog broja trombocita ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ tijekom barem 4 tjedna). Nakon toga KKS i broj trombocita te razmaz periferne krvi treba kontrolirati jednom mjesečno.

Tablica 1 Prilagodba doze eltrombopaga u bolesnika s ITP-om

Broj trombocita	Prilagodba doze ili odgovora
$< 50\,000/\mu\text{l}$ nakon barem 2 tjedna liječenja	Povećati dnevnu dozu za 25 mg do maksimalno 75 mg/dan*.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Primijeniti najnižu dozu eltrombopaga i/ili popratnog ITP liječenja za održavanje broja trombocita na razini kojom se može izbjeći ili smanjiti krvarenje.
$> 150\,000/\mu\text{l}$ do $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Smanjiti dnevnu dozu za 25 mg. Pričekati 2 tjedna za procjenu učinka ove ili sljedećih prilagodbi doze*.
$> 250\,000/\mu\text{l}$	Prekinuti primjenu eltrombopaga, povećati učestalost laboratorijskog praćenja trombocita na dva puta tjedno. Kada broj trombocita bude opet $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, ponovo započnite liječenje eltrombopagom u dnevnoj dozi smanjenoj za 25 mg.
* ♦	Za bolesnike koji uzimaju 25 mg eltrombopaga svaki drugi dan, povećati dozu na 25 mg jednom dnevno. Za bolesnike koji uzimaju 25 mg eltrombopaga jednom dnevno, potrebno je razmotriti primjenu 12,5 mg jednom dnevno ili dozu od 25 mg svaki drugi dan.

Eltrombopag se može primijeniti uz druge lijekove za liječenje ITP-a. Shodno tome treba prilagoditi dozu ostalih lijekova za liječenje ITP-a kako bi se izbjegao prekomjerni porast broja trombocita tijekom terapije eltrombopagom.

Da biste kod bolesnika vidjeli odgovor trombocita na bilo koje prilagodbe doze, potrebno je pričekati barem 2 tjedna prije nego se odlučite na novu prilagodbu doze lijeka.

Uobičajeni način prilagođavanja doze eltrombopaga, bilo da se radi o sniženju ili povišenju doze, trebao bi biti za 25 mg dnevno.

Prekid liječenja

Liječenje eltrombopagom treba prekinuti ako broj trombocita ne poraste do razine potrebne za sprečavanje klinički značajnog krvarenja nakon 4 tjedna primjene lijeka u dozi od 75 mg jednom dnevno.

Bolesnici bi trebali periodički biti klinički evaluirani i nadležni liječnik bi trebao, ovisno o nalazima, donijeti odluku o nastavku liječenja za svakog bolesnika ponaosob. U nesplenektomiranih bolesnika to treba uključivati evaluaciju povezanu sa splenektomijom. Moguća je pojava trombocitopenije nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Trombocitopenija povezana s kroničnim hepatitisom C (HCV)

Pri primjeni eltrombopaga u kombinaciji s antivirusicima, za detalje o važnim sigurnosnim informacijama ili kontraindikacijama potrebno je vidjeti cjelovite sažetke opisa svojstava pojedinih lijekova koji se istodobno primjenjuju.

U kliničkim ispitivanjima broj trombocita se obično počeo povisivati unutar 1 tjedna nakon započinjanja liječenja eltrombopagom. Cilj liječenja eltrombopagom treba biti postizanje najniže razine broja trombocita za započinjanje antivirusnog liječenja, u skladu s preporukama kliničke

prakse. Tijekom antivirusnog liječenja, cilj liječenja treba biti održavanje broja trombocita na razini koja sprječava rizik od komplikacija krvarenja, koja je normalno oko 50 000-75 000/ μ l. Broj trombocita > 75 000/ μ l treba izbjegavati. Treba primjenjivati najnižu dozu eltrombopaga koja je dovoljna za postizanje ciljeva. Prilagodbe doze su temeljene na odgovoru prema broju trombocita.

Početni režim doziranja

Liječenje eltrombopagom treba započeti dozom od 25 mg jednom dnevno. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s HCV-om istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla ili bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Praćenje i prilagodba doze

Dozu eltrombopaga treba povećavati ako je potrebno, za 25 mg svaka 2 tjedna kako bi se postigla ciljna vrijednost broja trombocita potrebna za započinjanje antivirusnog liječenja. Prije početka antivirusnog liječenja potrebno je pratiti broj trombocita svaki tjedan. Nakon započinjanja antivirusnog liječenja broj trombocita može pasti tako da treba izbjegavati neposredno prilagođavanje doze eltrombopaga (vidjeti tablicu 2).

Tijekom antivirusnog liječenja treba po potrebi prilagođavati dozu eltrombopaga kako bi izbjegli smanjivanje doze peginterferona zbog smanjenja broja trombocita koje bi moglo bolesnicima predstavljati rizik za krvarenje (vidjeti tablicu 2). Broj trombocita tijekom antivirusnog liječenja potrebno je pratiti svakoga tjedna, sve do postizanja stabilnog broja trombocita, obično oko 50 000-75 000/ μ l. Nakon toga, KKS uključujući broj trombocita, te razmaz periferne krvi treba kontrolirati jednom mjesečno. Ako broj trombocita prijeđe zadanu vrijednost treba se razmotriti smanjivanje dnevne doze za 25 mg. Preporučeno je pričekati 2 tjedna kako bi vidjeli učinke ove i svih narednih prilagodbi doza.

Ne smije se prekoračiti doza od 100 mg eltrombopaga jednom dnevno.

Tablica 2 Prilagodba doze eltrombopaga u bolesnika s HCV-om tijekom antivirusnog liječenja

Broj trombocita	Prilagodba doze ili odgovor
< 50 000/ μ l nakon barem 2 tjedna liječenja	Povećati dnevnu dozu za 25 mg do maksimalno 100 mg/dan.
$\geq$ 50 000/ μ l do $\leq$ 100 000/ μ l	Primijeniti najnižu dozu eltrombopaga koja je potrebna da bi se izbjeglo smanjivanje doze peginterferona.
> 100 000/ μ l do $\leq$ 150 000/ μ l	Smanjiti dnevnu dozu za 25 mg. Pričekati 2 tjedna za procjenu učinka ove ili sljedećih prilagodbi doza*.
> 150 000/ μ l	Prekinuti primjenu eltrombopaga, povećati učestalost praćenja trombocita na dva puta tjedno. Kada broj trombocita bude opet $\leq$ 100 000/ μ l, ponovo započnite liječenje eltrombopagom u dnevnoj dozi smanjenoj za 25 mg*.
* U bolesnika koji uzimaju 25 mg eltrombopaga jednom dnevno, treba razmotriti ponovno uvođenje liječenja dozom od 25 mg svakog drugog dana.	
♦ Nakon započinjanja antivirusnog liječenja broj trombocita može pasti tako da treba izbjegavati odmah smanjivati doze eltrombopaga.	

Prekid liječenja

Liječenje eltrombopagom treba prekinuti ako se nakon 2 tjedna primjene lijeka u dozi od 100 mg ne postigne broj trombocita potreban za započinjanje antivirusnog liječenja.

Liječenje eltrombopagom treba prekinuti nakon prekidanja antivirusnog liječenja, osim ako drugačije nije opravdano. Prekid liječenja nužan je i kod odgovora s pretjeranim porastom broja trombocita ili kod značajnih abnormalnosti testova funkcije jetre.

Teška aplastična anemija

Početni režim doziranja

Liječenje eltrombopagom potrebno je započeti dozom od 50 mg jednom dnevno. Za bolesnike istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla, eltrombopag treba započeti u smanjenoj dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2). Liječenje se ne smije započinjati u bolesnika s postojećim citogenetskim abnormalnostima na kromosomu 7.

Praćenje i prilagodba doze

Hematološki odgovor zahtijeva titraciju doze, općenito do 150 mg, i može potrajati do 16 tjedana nakon početka primjene eltrombopaga (vidjeti dio 5.1). Dozu eltrombopaga potrebno je prilagoditi povećavajući je prema potrebi za po 50 mg svaka 2 tjedna kako bi se postigla ciljana vrijednost broja trombocita $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Bolesnicima koji uzimaju 25 mg jednom dnevno, potrebno je povećati dozu na 50 mg dnevno prije povećavanja doze za 50 mg. Ne smije se prekoračiti doza od 150 mg eltrombopaga dnevno. Klinički hematološki i jetreni testovi trebaju se redovito pratiti tijekom cijelog liječenja eltrombopagom i korigirati režim njegova doziranja prema broju trombocita, kako je navedeno u tablici 3.

Tablica 3 Prilagodbe doze eltrombopaga u bolesnika s teškom aplastičnom anemijom

Broj trombocita	Prilagodba doze ili odgovor
< 50 000/ μl nakon barem 2 tjedna liječenja	Povećati dnevnu dozu za 50 mg do maksimalno 150 mg/dan. Za bolesnike koji uzimaju 25 mg jednom dnevno, povećati dozu na 50 mg dnevno prije povećanja doze za 50 mg.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Primijeniti najnižu dozu eltrombopaga za održavanje broja trombocita.
> 150 000/ μl do $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Smanjiti dnevnu dozu za 50 mg. Pričekati 2 tjedna za procjenu učinka ove ili naknadnih prilagodbi doze.
> 250 000/ μl	Prekinuti primjenu eltrombopaga; najmanje na 1 tjedan. Kada broj trombocita bude opet $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, ponovo započeti liječenje eltrombopagom u dnevnoj dozi smanjenoj za 50 mg.

Snižavanje doze za bolesnike s odgovorom u sve tri loze (leukociti, eritrociti i trombociti)

Kod bolesnika koji postignu odgovor u sve tri loze, uključujući transfuzijsku neovisnost, koji traje najmanje 8 tjedana: doza eltrombopaga može se smanjiti za 50 %.

Ako krvna slika ostane stabilna nakon 8 tjedana na smanjenoj dozi, mora se prekinuti liječenje eltrombopagom i pratiti krvnu sliku. Ako broj trombocita padne na $< 30\,000/\mu\text{l}$, hemoglobin padne na $< 9\text{ g/dl}$ ili apsolutni broj neutrofila (ABN) na $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$, liječenje eltrombopagom može biti ponovo započeto prethodnom učinkovitom dozom.

Prekid liječenja

Ako se nije pojavio hematološki odgovor nakon 16 tjedana terapije eltrombopagom, potrebno je prekinuti terapiju. Ako se uoče nove citogenetske abnormalnosti, mora se ocijeniti je li primjeren nastavak liječenja eltrombopagom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Odgovori s prekomjernim brojem trombocita (kako je navedeno u tablici 3) ili značajne abnormalnosti jetrenih testova također zahtijevaju prekid primjene eltrombopaga (vidjeti dio 4.8).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega. Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega moraju uzimati eltrombopag s oprezom i biti detaljno praćeni, npr. kontrolom serumskog kreatinina i/ili analizom urina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Eltrombopag ne smiju uzimati bolesnici s ITP-om s oštećenjem funkcije jetre (≥ 5 bodova po Child-Pugh ljestvici) osim ako očekivana dobrobit ne nadmašuje već poznati rizik za trombozu portalne vene (vidjeti dio 4.4).

Ako se primjena eltrombopaga smatra neophodnom za bolesnike s ITP-om s oštećenjem funkcije jetre, početna doza mora biti 25 mg jednom dnevno. Nakon uvođenja svake nove doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, bolesnika je potrebno pratiti u razdoblju od 3 tjedna prije povećavanja doze.

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s trombocitopenijom i kroničnim HCV-om i blagim oštećenjem funkcije jetre (≤ 6 bodova po Child-Pugh ljestvici). Bolesnici s kroničnim HCV-om i bolesnici sa SAA-om s oštećenjem funkcije jetre trebaju započeti liječenje eltrombopagom u dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2). Nakon započinjanja liječenja eltrombopagom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, bolesnika je potrebno pratiti u razdoblju od 2 tjedna prije povećavanja doze.

U trombocitopeničnih bolesnika s uznapredovalom kroničnom bolešću jetre koji su na liječenju eltrombopagom, bilo tijekom priprema za invazivne zahvate ili u bolesnika s HCV-om na antivirusnom liječenju, postoji povišen rizik od štetnih događaja, uključujući dekompenzaciju jetre i tromboembolijske događaje (TED) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Starije osobe

Podaci o primjeni eltrombopaga u bolesnika s ITP-om u dobi od 65 godina i starijih su ograničeni i nema kliničkog iskustva s primjenom eltrombopaga u bolesnika s ITP-om starijih od 85 godina. U kliničkim ispitivanjima eltrombopaga, sveukupno nisu zamijećene klinički značajne razlike u sigurnosti njegove primjene između bolesnika od 65 ili više godina i mlađih bolesnika. Druga objavljena klinička iskustva nisu identificirala razlike u odgovoru između starijih i mlađih bolesnika, ali povećana osjetljivost nekih starijih bolesnika ne može se u potpunosti isključiti (vidjeti dio 5.2).

Podaci o uporabi eltrombopaga u bolesnika s HCV-om i bolesnika s teškom aplastičnom anemijom starijih od 75 godina su ograničeni. Potreban je oprez pri primjeni lijeka kod tih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici iz istočne/jugoistočne Azije

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla, uključujući i onih s oštećenjem funkcije jetre, liječenje eltrombopagom treba započeti u dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2).

Broj trombocita u bolesnika i dalje treba redovito pratiti i slijediti uobičajene preporuke o daljnjim prilagođavanjima doze.

Pedijatrijska populacija

Revolade se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od godinu dana s ITP-om zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Sigurnost i djelotvornost eltrombopaga u djece i adolescenata (< 18 godina) s trombocitopenijom povezanom s kroničnim HCV-om nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost i djelotvornost eltrombopaga u djece i adolescenata (< 18 godina) sa SAA-om nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2. međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Peroralna primjena.

Tablete treba uzeti barem dva sata prije ili četiri sata nakon bilo kojeg pripravka koji sadrži polivalentne katione (npr. željezo, kalcij, magnezij, aluminij, selen i cink), kao što su antacidi, mliječni

proizvodi (ili druge vrste hrane koje sadrže kalcij), nadomjesni preparati minerala (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na eltrombopag ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U trombocitopeničnih bolesnika s HCV-om s uznapredovalom kroničnom bolešću jetre definiranom niskim razinama albumina ≤ 35 g/l ili indeksom modela završne faze bolesti jetre (MELD) ≥ 10 , pri liječenju eltrombopagom u kombinaciji s terapijom temeljenoj na interferonima postoji povećan rizik od razvoja nuspojava, uključujući i dekompenzaciju jetre s mogućim smrtnim ishodom i tromboembolijske događaje. U nastavku, koristi od liječenja prema udjelu postignutog održanog virološkog odgovora (SVR) u tih bolesnika su bile skromne u usporedbi s placebom (pogotovo za one čija je početna vrijednost albumina ≤ 35 g/l) kada je uspoređeno s cijelom skupinom (vidjeti dio 5.1). Liječenje eltrombopagom u tih bolesnika trebaju započinjati samo liječnici koji imaju iskustva u liječenju uznapredovalog HCV-a i to samo onda kada rizik od trombocitopenije ili ustezanja od antivirusnog liječenja zahtijeva intervenciju. Ako se liječenje smatra klinički opravdanom, nužno je pomno praćenje tih bolesnika.

Kombinacija s antivirusnim lijekovima direktnog djelovanja

Sigurnost i djelotvornost primjene eltrombopaga nisu utvrđene za primjenu lijeka u kombinaciji s izravno djelujućim antivirusnim lijekovima koji su odobreni za liječenje kronične infekcije hepatitisom C.

Rizik od hepatotoksičnosti

Primjena eltrombopaga može poremetiti normalnu funkciju jetre i uzrokovati tešku hepatotoksičnost, koja može biti opasna po život (vidjeti dio 4.8).

Serumska alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST) i bilirubin trebaju biti izmjereni prije započinjanja liječenja eltrombopagom, svaka 2 tjedna tijekom prilagođavanja doze i jednom mjesečno nakon postizanja stabilne doze lijeka. Eltrombopag inhibira UGT1A1 i OATP1B1 što može dovesti do indirektne hiperbilirubinemije. Ako je bilirubin povišen, potrebno je provesti određivanje frakcija bilirubina. Ukoliko su nalazi jetrenih enzima abnormalni, testiranje se treba ponoviti unutar 3-5 dana. Ako se abnormalne vrijednosti jetrenih enzima potvrde ponovnim testiranjem, jetrene enzime treba pratiti do nestanka tih abnormalnih vrijednosti, stabilizacije ili vraćanja na početne vrijednosti. Eltrombopag treba prekinuti ako razina ALT poraste (≥ 3 puta iznad gornje granice normale [x GGN] u bolesnika s normalnom funkcijom jetre, ili ≥ 3 x od početne vrijednosti ili > 5 x GGN, koja god je niža, u bolesnika koji su prije započinjanja terapije imali povišene vrijednosti transaminaza) i ako je porast:

- progresivan, ili
- perzistentan – traje duže od 4 tjedna, ili
- praćen porastom direktnog bilirubina, ili
- praćen kliničkim simptomima oštećenja funkcije jetre ili znakovima dekompenzacije jetre.

Potreban je oprez kod primjene eltrombopaga u bolesnika s bolešću jetre. U bolesnika s ITP-om i teškom aplastičnom anemijom potrebno je koristiti niže početne doze eltrombopaga. Potrebno je pomno pratiti bolesnike s oštećenjem funkcije jetre kod kojih se primjenjuje eltrombopag (vidjeti dio 4.2).

Dekompenzacija jetre (primjena s interferonom)

Dekompenzacija jetre u bolesnika s kroničnim hepatitisom C: potrebno je pratiti bolesnike s niskim početnim razinama albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeksom ≥ 10 .

Kronični bolesnici s HCV-om i cirozom jetre tijekom primanja terapije interferonom alfa mogu imati rizik od razvoja jetrene dekompenzacije. U dva kontrolirana klinička ispitivanja trombocitopeničnih bolesnika s HCV-om, dekompenzacija jetre (ascites, hepatička encefalopatija, krvarenje iz varikoziteta, spontani bakterijski peritonitis) pojavila se češće u skupini koja je primala eltrombopag (11 %) nego u skupini koja je primala placebo (6 %). U bolesnika s niskim početnim vrijednostima albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeksom ≥ 10 , zamijećen je 3 puta veći rizik od jetrene dekompenzacije i povećanje rizika od letalnih štetnih događaja u usporedbi s bolesnicima s manje uznapredovalom jetrenom bolešću. Dodatno, koristi od liječenja prema udjelu postignutog SVR-a u tih bolesnika su bile skromne u usporedbi s placebo (pogotovo za one čija je početna vrijednost albumina ≤ 35 g/l) kada je uspoređeno s cijelom skupinom. U tih bolesnika eltrombopag treba primjenjivati samo nakon pomnog razmatranja očekivane koristi u odnosu na rizik primjene. Bolesnike s takvim parametrima treba pozorno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma dekompenzacije jetre. Kriterije za prestanak terapije treba pogledati u sažetku opisa svojstava lijeka za određeni interferon. Eltrombopag treba prestati davati ako se prekine liječenje antivirusnim lijekovima zbog dekompenzacije jetre.

Trombotičke/tromboembolijske komplikacije

U kontroliranim ispitivanjima bolesnika s trombocitopenijom i HCV-om koji su primali terapiju temeljenu na interferonu (n = 1439), 38 od 955 bolesnika (4 %) koji su primali eltrombopag, te 6 od 484 bolesnika (1 %) u grupi s placebo imalo je TED. Zabilježene trombotičke/tromboembolijske komplikacije uključivale su i venske i arterijske događaje. Većina TED-a nije bila ozbiljna i riješena je do kraja ispitivanja. Tromboza portalne vene bila je najčešći TED u obje terapijske skupine (2 % u bolesnika koji su primali eltrombopag u odnosu na < 1 % za placebo). Nije uočena specifična vremenska povezanost početka liječenja i pojave TED. Bolesnici koji su imali niske razine albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeks ≥ 10 imali su 2 puta veći rizik za TED nego oni s višim razinama albumina; stariji od 60 godina imali su dvostruko veći rizik za TED u usporedbi s mlađim bolesnicima. Eltrombopag se može dati tim bolesnicima tek nakon pažljive procjene odnosa očekivane koristi naspram rizika. Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma TED.

Nađen je povećani rizik za TED kod bolesnika s kroničnom bolešću jetre liječenih dozom od 75 mg eltrombopaga jednom na dan tijekom 2 tjedna priprema za invazivne zahvate. TED je doživjelo šest od 143 (4 %) odraslih bolesnika s kroničnom bolešću jetre koji su primali eltrombopag (svi u sustavu vene porte), te dva od 145 (1 %) bolesnika u grupi s placebo (jedan u sustavu vene porte i jedan infarkt miokarda). Pet od 6 bolesnika liječenih eltrombopagom je imalo trombotičke komplikacije pri broju trombocita $> 200\,000/\mu\text{l}$ i unutar 30 dana od posljednje doze eltrombopaga. Eltrombopag nije indiciran za liječenje trombocitopenije u bolesnika s kroničnom bolešću jetre kao priprema za invazivne postupke.

U kliničkim ispitivanjima eltrombopaga u bolesnika s ITP-om, tromboembolijski događaji (TED) su primijećeni i pri niskom i normalnom broju trombocita. Oprez je potreban ako se eltrombopag primjenjuje bolesnicima s već poznatim visokim rizikom za nastanak TED uključujući nasljedne (npr. faktor V Leiden) ili stečene čimbenike rizika (npr. nedostatak AT III, antifosfolipidni sindrom), visoku dob, dugotrajnu imobilizaciju, zloćudne bolesti, primjenu oralnih kontraceptiva ili hormonskog nadomjesnog liječenja, operativni zahvat, traumu, pretilost i pušenje. Broj trombocita treba pažljivo pratiti i razmisliti o smanjenju doze ili prekidu liječenja eltrombopagom ako broj trombocita prijeđe ciljne vrijednosti (vidjeti dio 4.2). Treba razmotriti omjer rizika i koristi kod bolesnika koji imaju povećani rizik za TED-ove bilo koje etiologije.

U kliničkim ispitivanjima refraktorne teške aplastične anemije nije bilo prepoznatih TED-ova, međutim, rizik od tih događaja ne može se isključiti u ovoj populaciji bolesnika zbog ograničenog broja izloženih bolesnika. S obzirom da je najveća odobrena doza indicirana za bolesnike s teškom

aplastičnom anemijom (150 mg/dan) i zbog prirode te reakcije, TED-ovi se mogu očekivati u ovoj populaciji bolesnika.

Eltrombopag ne treba primjenjivati kod bolesnika s ITP-om i oštećenjem funkcije jetre (≥ 5 bodova po Child-Pugh ljestvici), osim ako očekivana dobrobit ne nadmašuje već poznati rizik za nastanak tromboze portalne vene. Kada se liječenje smatra prikladnim, potreban je oprez kod primjene eltrombopaga kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Krvarenje nakon prestanka primjene eltrombopaga

Nakon prekida liječenja eltrombopagom u bolesnika s ITP-om najvjerojatnije će se ponovo javiti trombocitopenija. Nakon prekida, u većine bolesnika broj trombocita se vraća na početnu razinu unutar 2 tjedna, što povećava rizik od krvarenja, a u nekim slučajevima može dovesti i do manifestnog krvarenja. Ovaj se rizik još više povećava ukoliko bolesnik istodobno prima antikoagulanse ili antitrombocitne lijekove. Preporučuje se da se po prestanku liječenja eltrombopagom nastavi liječenje ITP-a prema važećim smjernicama za liječenje ove bolesti. Dodatne medicinske mjere mogu uključivati prestanak primjene antikoagulantnih i/ili antitrombocitnih lijekova, poništavanje učinka antikoagulanasa ili potporu trombocitima. Broj trombocita je neophodno pratiti jednom tjedno tijekom 4 tjedna nakon prestanka uzimanja eltrombopaga.

U kliničkim ispitivanjima HCV-a, nakon prestanka uzimanja peginterferona, ribavirina i eltrombopaga ustanovljena je povećana incidencija krvarenja iz probavnog sustava, uključujući ozbiljne i slučajeve opasne po život. Nakon prestanka liječenja bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova ili simptoma krvarenja u probavnom sustavu.

Retikulinska formacija koštane srži i rizik od fibroze koštane srži

Eltrombopag može povisiti rizik od razvoja ili progresivnog umnažanja retikulinskih niti u koštanoj srži. Značenje ovog nalaza, kao i u slučaju ostalih agonista trombopoetinskih receptora (TPO-R), nije još utvrđeno.

Prije uvođenja eltrombopaga, potreban je detaljan pregled razmaza periferne krvi radi utvrđivanja početnog stupnja morfoloških abnormalnosti stanica. Nakon postizanja stabilne doze eltrombopaga, jednom mjesečno treba provoditi analizu kompletne krvne slike i diferencijalne slike leukocita. Ako se primijete nezrele ili displastične stanice, potrebno je prekontrolirati periferni razmaz krvi radi eventualne pojave novih ili pogoršanja postojećih morfoloških abnormalnosti (npr. pojava eritrocita s jezgrom ili u obliku suze, nezrelih leukocita) ili citopenije. Ukoliko bolesnik razvije pogoršanje ili nove morfološke abnormalnosti ili citopeniju, liječenje eltrombopagom treba prekinuti i razmotriti biopsiju koštane srži, uključujući bojanje kojim se otkriva fibroza.

Progresija postojećeg mijelodisplastičkog sindroma (MDS)

Postoji teorijska zabrinutost da bi agonisti trombopoetinskih receptora (TPO-R) mogli stimulirati progresiju postojećih hematoloških zloćudnih bolesti poput MDS-a. Agonisti TPO-R su faktori rasta koji uzrokuju ekspanziju progenitorskih trombopoetskih stanica, njihovu diferencijaciju i stvaranje trombocita. TPO-R su prvenstveno prisutni na površini stanica mijeloidne loze.

U kliničkim ispitivanjima s TPO-R agonistima u bolesnika s MDS-om pronađeni su slučajevi s prolaznim povećanjem broja blasta te postoje izvještaji o slučajevima progresije MDS-a u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML).

Dijagnoza ITP-a ili teške aplastične anemije u odraslih i starijih bolesnika treba biti potvrđena isključivanjem drugih kliničkih stanja koja se prezentiraju trombocitopenijom, a posebno se mora isključiti dijagnozu MDS-a. Kod bolesnika starijih od 60 godina, sa sustavnim simptomima ili abnormalnim znakovima kao što su povećanje broja perifernih blasta, tijekom bolesti i liječenja trebalo bi razmotriti punkciju koštane srži i biopsiju.

Učinkovitost i sigurnost lijeka Revolade nisu utvrđene za liječenje trombocitopenije koja je posljedica MDS-a. Revolade se ne smije koristiti izvan kliničkih ispitivanja za liječenje trombocitopenije koja je posljedica MDS-a.

Citogenetske abnormalnosti i progresija u MDS/AML u bolesnika s teškom aplastičnom anemijom

U bolesnika s teškom aplastičnom anemijom mogu se pojaviti citogenetske abnormalnosti. Nije poznato povećava li eltrombopag rizik od citogenetskih abnormalnosti u bolesnika s teškom aplastičnom anemijom. U kliničkom ispitivanju faze II refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom s početnom dozom od 50 mg/dan (koja je povećavana svaka 2 tjedna do najviše 150 mg/dan) (ELT112523), incidencija novih citogenetskih abnormalnosti bila je uočena u 17,1 % odraslih bolesnika [7/41 (pri čemu je 4 od njih imalo promjene u kromosomu 7)]. Medijan vremena provedenog u ispitivanju do citogenetske abnormalnosti bio je 2,9 mjeseci.

U kliničkom ispitivanju faze II refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom pri dozi od 150 mg/dan (s etničkim ili s dobi povezanim modifikacijama doze po potrebi) (ELT116826), incidencija novih citogenetskih abnormalnosti bila je uočena u 22,6 % odraslih bolesnika [7/31 (gdje su 3 od njih imala promjene na kromosomu 7)]. Svih 7 bolesnika imalo je normalnu citogenetiku na početku. Šest bolesnika imalo je citogenetsku abnormalnost u 3. mjesecu terapije eltrombopagom i jedan bolesnik je imao citogenetsku abnormalnost u 6. mjesecu.

U kliničkim ispitivanjima s eltrombopagom kod teške aplastične anemije, u 4 % bolesnika (5/133) dijagnosticiran je MDS. Medijan vremena do dijagnoze bio je 3 mjeseca od početka liječenja eltrombopagom.

Za bolesnike s teškom aplastičnom anemijom koji su refrakterni na prethodnu imunosupresivnu terapiju ili jako pretretirani istom, preporučuje se pregled koštane srži s aspiracijama za citogenetiku prije započinjanja primjene eltrombopaga, nakon 3 mjeseca liječenja te nakon 6 mjeseci. Ako se uoče nove citogenetske abnormalnosti, mora se ocijeniti je li nastavak liječenja eltrombopagom primjeren.

Promjene na očima

Pojava katarakte zabilježena je u toksikološkim studijama eltrombopaga na glodavcima (vidjeti dio 5.3). U kontroliranim ispitivanjima bolesnika s trombocitopenijom i HCV-om koji su primali terapiju interferonom (n = 1439) progresija već postojeće (ishodišno prisutne) katarakte ili pojava katarakte zabilježena je u 8 % bolesnika u skupini koja je primala eltrombopag, te 5 % u skupini koja je primala placebo. Retinalna krvarenja, većinom 1. i 2. stupnja zabilježena su u bolesnika s HCV-om koji su primali interferon, ribavirin i eltrombopag (2 % u skupini koja je primala eltrombopag i 2 % u placebo skupini). Krvarenja su se javljala na površini mrežnice (preretinalno), ispod mrežnice (subretinalno) ili unutar samog tkiva mrežnice. Preporučuje se rutinsko oftalmološko praćenje bolesnika.

Produljenje QT/QTc intervala

Ispitivanje QTc intervala na zdravim dobrovoljcima koji su primali 150 mg eltrombopaga dnevno nisu pokazala klinički značajan učinak na repolarizaciju srca. Produljenje QTc intervala je zabilježeno u kliničkim ispitivanjima bolesnika s ITP-om i trombocitopeničnih bolesnika s HCV-om. Nije poznata klinička značajnost ovih produljenja QTc intervala.

Izostanak odgovora na eltrombopag

Izostanak odgovora na liječenje eltrombopagom ili neuspjeh održavanja broja trombocita u preporučenim dozama nalaže potrebu traženja uzroka navedenog, uključujući i pojavu eventualnog umnažanja retikulinskih niti u koštanoj srži.

Pedijatrijska populacija

Prethodno navedena upozorenja i mjere opreza za ITP odnose se i na pedijatrijsku populaciju.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Eltrombopag je jako obojen i stoga ima potencijal za interferenciju s nekim laboratorijskim testovima. U bolesnika koji uzimaju Revolade zabilježeni su diskoloracija seruma i interferencija s testovima za ukupni bilirubin i kreatinin. Ako su rezultati laboratorijskih testova nekonzistentni s kliničkim opažanjima, ponovno provođenje testova primjenom druge metode može pomoći u određivanju valjanosti rezultata.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci eltrombopaga na druge lijekove

Inhibitori HMG CoA reduktaze

Primjena 75 mg eltrombopaga jednom dnevno kroz 5 dana, uz jednokratnu dozu od 10 mg OATP1B1 i BCRP supstrata rosuvastatina u 39 zdravih odraslih ispitanika, povisila je plazmatski C_{max} rosuvastatina za 103 % (90 %-ni interval pouzdanosti [CI]: 82 %, 126 %) i $AUC_{0-\infty}$ za 55 % (90 % CI: 42 %, 69 %). Interakcije se također očekuju s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze uključujući atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin i simvastatin. Ako se statini primjenjuju istodobno s eltrombopagom, treba razmotriti smanjenje doze statina uz praćenje eventualne pojave nuspojava statina (vidjeti dio 5.2).

Supstrati OATP1B1 i BCRP

Istodobna primjena eltrombopaga i OATP1B1 (npr. metotreksata) i BCRP supstrata (npr. topotekana i metotreksata) mora se provoditi s oprezom (vidjeti dio 5.2).

Supstrati citokroma P450

U ispitivanjima na humanim jetrenim mikrosomima eltrombopag (do 100 μ M) nije pokazao *in vitro* inhibiciju CYP450 enzima 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 i 4A9/11, ali je bio inhibitor CYP2C8 i CYP2C9, mjereno paklitakselom i diklofenakom kao supstratima. Primjena eltrombopaga u dozi od 75 mg jednom dnevno tijekom 7 dana u 24 zdrava muškarca nije inhibirala niti inducirala metabolizam supstrata za 1A2 (kofein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) ili 3A4 (midazolam) u ljudi. Ne očekuju se klinički značajne interakcije prilikom istodobne primjene eltrombopaga i CYP450 supstrata (vidjeti dio 5.2).

Inhibitori HCV proteaze

Nije potrebna prilagodba doze kad se eltrombopag primjenjuje istodobno s telaprevirom ili boceprevirom. Istodobna primjena jedne doze eltrombopaga od 200 mg s telaprevirom u dozi od 750 mg svakih 8 sati nije promijenila izloženost telapreviru u plazmi.

Istodobna primjena jedne doze eltrombopaga od 200 mg s boceprevirom u dozi od 800 mg svakih 8 sati nije promijenila $AUC_{(0-\tau)}$ boceprevira u plazmi, ali mu je povećala C_{max} za 20 % i smanjila C_{min} za 32 %. Klinički značaj smanjenja C_{min} nije utvrđen, a preporučuje se pojačano kliničko i laboratorijsko praćenje supresije HCV-a.

Učinak drugih lijekova na eltrombopag

Ciklosporin

Smanjenje izloženosti eltrombopagu uočeno je kod istodobne primjene s ciklosporinom (BCRP inhibitor) u dozi od 200 mg i 600 mg. Istodobna primjena 200 mg ciklosporina smanjila je $C_{\max}$ eltrombopaga za 25 % i $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 18 %. Istodobna primjena 600 mg ciklosporina smanjila je $C_{\max}$ eltrombopaga za 39 % i $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 24 %. Prilagođavanje doze eltrombopaga dopušteno je tijekom liječenja temeljem broja trombocita svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.2). Potrebno je praćenje broja trombocita najmanje jednom tjedno tijekom 2 do 3 tjedna kada se eltrombopag istodobno primjenjuje s ciklosporinom. Možda će biti potrebno povećanje doze eltrombopaga temeljem broja trombocita.

Polivalentni kationi (kelacija)

Eltrombopag stvara kelate s polivalentnim kationima poput željeza, kalcija, magnezija, aluminija, selenija i cinka. Primjena jedne doze eltrombopaga od 75 mg s antacidom koji sadrži polivalentne katione (1524 mg aluminijeva hidroksida i 1425 mg magnezijeva karbonata) smanjila je plazmatski $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 70 % (90 % CI: 64 %, 76 %) i $C_{\max}$ za 70 % (90 % CI: 62 %, 76 %). Eltrombopag treba uzeti najmanje dva sata prije ili četiri sata nakon bilo kojeg pripravka kao što su antacidi, mliječni proizvodi ili nadomjesci minerala koji sadrže polivalentne katione kako bi se izbjeglo značajno smanjenje apsorpcije eltrombopaga uslijed stvaranja kelata (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Istodobna primjena eltrombopaga s lopinavirom/ritonavikom može uzrokovati smanjenje koncentracije eltrombopaga. Ispitivanje s 40 zdravih dobrovoljaca pokazalo je da istodobna primjena jedne doze eltrombopaga od 100 mg s ponovljenim dozama lopinavira/ritonavira od 400/100 mg dva puta dnevno rezultira smanjenjem plazmatskog $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 17 % (90 % CI: 6,6 %, 26,6 %). Stoga je potreban oprez prilikom istodobne primjene eltrombopaga i lopinavira/ritonavira. Potrebno je pažljivo praćenje broja trombocita kako bi se osigurala primjena odgovarajuće doze eltrombopaga kada se započinje ili prekida liječenje lopinavirom/ritonavikom.

Inhibitori i induktori CYP1A2 i CYP2C8

Eltrombopag se metabolizira kroz mnogobrojne metaboličke puteve koji uključuju CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1, i UGT1A3 (vidjeti dio 5.2). Dok je malo vjerojatno da lijekovi koji inhibiraju ili induciraju jedan enzim značajno utječu na koncentracije eltrombopaga u plazmi, lijekovi koji inhibiraju ili induciraju više enzima imaju sposobnost povećati (npr. fluvoksamin) ili smanjiti (npr. rifampicin) koncentracije eltrombopaga.

Inhibitori HCV proteaze

Rezultati ispitivanja farmakokinetičkih interakcija lijek-lijek pokazuju da istodobna primjena ponovljenih doza boceprevira od 800 mg svakih 8 sati ili telaprevira od 750 mg svakih 8 sati s jednom dozom eltrombopaga od 200 mg nije promijenila u klinički značajnoj mjeri koncentraciju eltrombopaga u plazmi.

Lijekovi za liječenje ITP-a

Lijekovi koji su korišteni u liječenju ITP-a u kombinaciji s eltrombopagom tijekom kliničkih ispitivanja uključivali su kortikosteroide, danazol i/ili azatioprin, intravenske imunoglobuline (IVIG) i anti-D imunoglobuline. Potrebno je praćenje broja trombocita kada se eltrombopag kombinira s drugim lijekovima za liječenje ITP-a, da bi se izbjegao poremećaj broja trombocita izvan preporučenog raspona (vidjeti dio 4.2).

Interakcije s hranom

Primjena eltrombopag tablete ili praška za oralnu suspenziju uz obrok s visokim udjelom kalcija (npr. obrok koji je uključivao mliječne proizvode) značajno je smanjio plazmatski $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} eltrombopaga. Nasuprot tome, primjena eltrombopaga 2 sata prije ili 4 sata nakon obroka s visokim udjelom kalcija ili s hranom s niskim udjelom kalcija [< 50 mg kalcija] nije promijenila plazmatsku razinu eltrombopaga u klinički značajnoj mjeri (vidjeti dio 4.2).

Primjena jedne doze od 50 mg eltrombopaga u obliku tablete sa standardnim visoko kaloričnim doručkom s visokim udjelom masnoća koji je uključivao mliječne proizvode smanjila je srednji plazmatski $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 59 % te srednji C_{max} za 65 %.

Primjena jedne doze od 25 mg eltrombopaga u obliku praška za oralnu suspenziju uz obrok s visokim udjelom kalcija, umjerenim udjelom masnoća i umjerenom kalorijskom vrijednošću, smanjila je srednji plazmatski $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 75 % i srednji C_{max} za 79 %. To smanjenje izloženosti bilo je ublaženo kada je jednokratna doza od 25 mg eltrombopag praška za oralnu suspenziju bila primijenjena 2 sata prije obroka s visokim udjelom kalcija (srednji $AUC_{0-\infty}$ bio je smanjen za 20 %, a srednji C_{max} za 14 %).

Hrana s niskim udjelom kalcija (< 50 mg kalcija), uključujući voće, nemasnu šunku, govedinu i neobogaćeni (bez dodanog kalcija, magnezija ili željeza) voćni sok, neobogaćeno sojino mlijeko i neobogaćene žitarice, nije značajno utjecala na plazmatsku izloženost eltrombopagu, bez obzira na kalorijsku vrijednost i sadržaj masnoća (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni eltrombopaga u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Ne preporučuje se koristiti lijek Revolade tijekom trudnoće.

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija za muškarce i žene

Ne preporučuje se koristiti lijek Revolade u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se eltrombopag ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se eltrombopag vjerojatno izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3); prema tome, ne može se isključiti postojanje rizika za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Revolade uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Pri razinama izloženosti lijeku koja je usporediva s onima kod ljudi nije utvrđen utjecaj na plodnost bilo kod ženki ili mužjaka štakora. Međutim, ne može se isključiti rizik za ljude (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eltrombopag zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kada se razmatra sposobnost bolesnika da izvodi zadatke koji zahtijevaju prosudbu, motoričke i kognitivne sposobnosti treba imati na umu klinički status bolesnika i profil nuspojava eltrombopaga, uključujući omaglicu i smanjenu budnost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Imunosna trombocitopenija u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

Sigurnost lijeka Revolade procijenjena je u odraslih bolesnika (N = 763) pomoću udruženih dvostruko slijepih, placebom kontroliranih ispitivanja TRA100773A i B, TRA102537 (RAISE) i TRA113765, u kojima su 403 bolesnika bila izložena lijeku Revolade i 179 placebo, uz podatke iz završenih otvorenih ispitivanja (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) i TRA112940 (vidjeti dio 5.1). Bolesnici su primali ispitivani lijek do 8 godina (u ispitivanju EXTEND). Najvažnije ozbiljne nuspojave bile su hepatotoksičnost i trombotični/tromboembolijski događaji. Najčešće nuspojave koje su se pojavile u najmanje 10 % bolesnika uključivale su mučninu, proljev, povišenu alanin aminotransferazu i bolove u leđima.

Sigurnost lijeka Revolade u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 17 godina) s prethodno tretiranim ITP-om je dokazana u dva ispitivanja (N = 171) (vidjeti dio 5.1). PETIT2 (TRA115450) je bilo ispitivanje u dva dijela, dvostruko slijepo i otvoreno, randomizirano, placebom kontrolirano. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 i primali su Revolade (n = 63) ili placebo (n = 29) do 13 tjedana u randomiziranom razdoblju ispitivanja. PETIT (TRA108062) je bilo ispitivanje od tri dijela, raspoređena kohorta, otvoreno i dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 i primali su Revolade (n = 44) ili placebo (n = 21), do 7 tjedana. Profil nuspojava bio je usporediv s onim uočenim u odraslih, a bile su uočene i neke dodatne nuspojave navedene u tablici u nastavku i označene znakom ♦. Najčešće nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om u dobi od 1 i više godina (≥ 3 % i više od placeba) bile su infekcija gornjeg dijela dišnog sustava, nazofaringitis, kašalj, pireksija, bol u abdomenu, orofaringealna bol, zubobolja i rinoreja.

Trombocitopenija s HCV infekcijom u odraslih bolesnika

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 liječenih eltrombopagom) i ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) su bila randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u više centara za procjenu učinkovitosti i sigurnosti lijeka Revolade u bolesnika s trombocitopenijom i HCV infekcijom koji su inače imali pravo započeti antiviralnu terapiju. U ispitivanjima HCV-a sigurnosnu populaciju su činili svi randomizirani bolesnici koji su primali lijek iz dvostruko slijepog ispitivanja tijekom 2. dijela ENABLE 1 (liječenje lijekom Revolade n = 450, liječenje placebom n = 232) i ENABLE 2 ispitivanja (liječenje lijekom Revolade n = 506, liječenje placebom n = 252). Bolesnici su analizirani na temelju primljenog liječenja (ukupna sigurnosna populacija iz dvostruko slijepog ispitivanja, Revolade n = 955 i placebo n = 484). Najvažnije uočene ozbiljne nuspojave bile su hepatotoksičnost i trombotični/tromboembolijski događaji. Najčešće nuspojave koje su se pojavile u najmanje 10 % bolesnika uključivale su glavobolju, anemiju, smanjeni apetit, kašalj, mučninu, proljev, hiperbilirubinemiju, alopeciju, svrbež, mialgiju, pireksiju, umor, bolest sličnu gripi, asteniju, zimicu i edeme.

Teška aplastična anemija u odraslih bolesnika

Sigurnost lijeka Revolade u odraslih bolesnika sa SAA-om ocijenjena je u otvorenom ispitivanju s jednom skupinom (N = 43) u kojem se 11 bolesnika (26 %) liječilo > 6 mjeseci, a 7 bolesnika (16 %) liječilo se > 1 godine (vidjeti dio 5.1). Najčešće nuspojave koje su se pojavile u najmanje 10 % bolesnika uključivale su glavobolju, omaglicu, kašalj, orofaringealnu bol, rinoreju, mučninu, proljev, bol u abdomenu, porast transaminaza, artralgijsku bol u ekstremitetima, spazme mišića, umor, i pireksiju.

Teška aplastična anemija u pedijatrijskoj populaciji

Sigurnost lijeka Revolade u pedijatrijskih bolesnika s refraktornim/relapsnim (kohorta A; n = 14) ili prethodno neliječenim (kohorta B; n = 37) SAA-om ocjenjuje se u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju eskalacije doze intraindividualno u bolesnika (N = 51), koje je trenutno u tijeku (također

vidjeti dio 5.1 za detalje o ispitivanju). Štetni događaji od posebnog interesa, uključujući akutno oštećenje funkcije bubrega, hepatotoksičnost, tromboembolijske događaje te klonalnu evoluciju ili citogenetske abnormalnosti, prijavljene su u 29 (56,9 %), 39 (76,5 %), 2 (3,9 %), odnosno 1 (2,0 %) bolesnika. Sveukupno, učestalost, vrsta i težina nuspojava uočenih pri primjeni eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika sa SAA-om bile su konzistentne s onima uočenima u odraslih bolesnika sa SAA-om.

Popis nuspojava

Nuspojave iz ispitivanja odraslih s ITP-om (N = 763), ispitivanja pedijatrijskih ispitanika s ITP-om (N = 171), ispitivanja HCV-a (N = 1520), ispitivanja odraslih sa SAA-om (N = 43), ispitivanja pedijatrijskih ispitanika sa SAA-om (N = 51) te izvješća nakon stavljanja lijeka u promet navedene su niže prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (tablice 4, 5 i 6). Unutar svake klasifikacije organskih sustava, nuspojave na lijek su navedene prema učestalosti, navodeći prvo najčešće nuspojave. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu na lijek je temeljena na sljedećoj konvenciji (CIOMS III): vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4 Nuspojave u ispitivanoj populaciji s ITP-om

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često	nazofaringitis [†] , infekcija gornjeg dijela dišnog sustava [†]
	često	faringitis, influenza, herpes u ustima, pneumonija, sinusitis, tonzilitis, infekcije dišnih puteva, gingivitis
	manje često	kožne infekcije
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	rak rektosigmoidnog dijela debelog crijeva
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	anemija, eozinofilija, leukocitoza, trombocitopenija, sniženje hemoglobina, smanjenje broja leukocita
	manje često	anizocitoza, hemolitička anemija, mijelocitoza, povišenje broja nesegmentiranih neutrofila, pojava mijelocita, porast broja trombocita, povišenje hemoglobina
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	hipokalijemija, smanjeni apetit, povišena razina mokraćne kiseline u krvi
	manje često	anoreksija, giht, hipokalcijemija,
Psihijatrijski poremećaji	često	poremećaji spavanja, depresija
	manje često	apatija, promjene raspoloženja, plačljivost
Poremećaji živčanog sustava	često	parestezija, hipoestezija, somnolencija, migrena
	manje često	tremor, poremećaji ravnoteže, dizestezija, hemipareza, migrena s aurom, periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, poremećaji govora, toksična neuropatija, vaskularna glavobolja

Poremećaji oka	često	suhoća očiju, zamagljen vid, bol oka, smanjenje vidne oštine
	manje često	opaciteti leće, astigmatizam, kortikalna katarakta, pojačano suženje, krvarenje u retini, retinalna pigmentna epiteliopatija, poremećaji vida, abnormalni testovi vidne oštine, blefaritis, suhi keratokonjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta	često	bol u uhu, vrtoglavica
Srčani poremećaji	manje često	tahikardija, akutni infarkt miokarda, kardiovaskularni poremećaj, cijanoza, sinusna tahikardija, produženje QT intervala u EKG-u
Krvožilni poremećaji	često	duboka venska tromboza, hematomi, navale vrućine (valunzi)
	manje često	embolija, površinski tromboflebitis, navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	kašalj*
	često	orofaringealna bol*, rinoreja*
	manje često	plućna embolija, plućni infarkt, nelagoda u nosu, mjehurići u orofarinksu, poremećaji sinusa, sindrom apneje u spavanju
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina, proljev
	često	ulceracije u ustima, zubobolja*, povraćanje, bol u abdomenu*, krvarenje u ustima, flatulencija * Vrlo često kod pedijatrijskog ITP-a
	manje često	suha usta, glosodinija, osjetljivost abdomena (na dodir), promjene boje stolice, trovanje hranom, učestalo pražnjenje crijeva, hematemeza, nelagoda u ustima
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često	porast alanin aminotransferaze†
	često	porast aspartat aminotransferaze†, hiperbilirubinemija, poremećaj funkcije jetre
	manje često	kolestaza, lezija jetre, hepatitis, oštećenje funkcije jetre uzrokovano lijekom
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip, alopecija, hiperhidroza, generalizirani svrbež, petehije
	manje često	urtikarija, dermatoze, hladan znoj, eritem, melanoza, poremećaji pigmentacije, diskoloracija kože, ljuštenje kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	bolovi u leđima
	često	mialgija, spazmi mišića, mišićno-koštana bol, bolovi u kostima
	manje često	mišićna slabost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	proteinurija, porast kreatinina u krvi, trombotična mikroangiopatija sa zatajenjem bubrega‡
	manje često	zatajenje bubrega, leukociturija, lupusni nefritis, nokturija, porast ureje u krvi, povišen omjer protein/kreatinin u urinu
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često	menoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	pireksija*, bol u prsištu, astenija *Vrlo često kod pedijatrijskog ITP-a
	manje često	osjećaj vrućine, krvarenje na mjestu uboda iglom, osjećaj nervoze, upala rane, malaksalost, osjećaj stranog tijela

Pretrage	često	porast alkalne fosfataze u krvi
	manje često	porast albumina u krvi, povišenje ukupnih proteina, sniženje albumina u krvi, porast pH mokraće
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	manje često	opekline od sunca
* Dodatne nuspojave uočene u pedijatrijskim ispitivanjima (dob od 1 do 17 godina). † Porast alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze može se dogoditi usporedno, iako s vrlo niskom učestalošću. ‡ Grupni pojam s preporučenim pojmovima akutna ozljeda bubrega i zatajenje bubrega.		

Tablica 5 Nuspojave u ispitivanoj populaciji s HCV-om (u kombinaciji s antivirusnim liječenjem interferonom i ribavirinom)

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	često	infekcije mokraćnog sustava, infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, nazofaringitis, influenza, herpes u ustima
	manje često	gastroenteritis, faringitis
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	često	maligna neoplazma jetre
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija
	često	limfopenija
	manje često	hemolitička anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjeni apetit
	često	hiperglikemija, nenormalni gubitak težine
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija, anksioznost, poremećaj spavanja
	manje često	stanje konfuzije, agitacija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica, poremećaj pažnje, disgeuzija, jetrena encefalopatija, letargija, poremećaj pamćenja, parestezije
Poremećaji oka	često	katarakta, retinalni eksudati, suhoća očiju, okularni ikterus, retinalno krvarenje
Poremećaji uha i labirinta	često	vertoglavica
Srčani poremećaji	često	palpitacije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	kašalj
	često	dispneja, orofaringealna bol, dispneja pri naporu, produktivni kašalj
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina, proljev
	često	povraćanje, ascites, bol u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, dispepsija, suha usta, konstipacija, distenzija abdomena, zubobolja, stomatitis, gastroezofagealna refluksna bolest, hemoroidi, nelagoda u abdomenu, varikoziteti jednjaka
	manje često	krvarenje varikoziteta jednjaka, gastritis, aftozni stomatitis
Poremećaji jetre i žuči	često	hiperbilirubinemija, žutica, oštećenje funkcije jetre uzrokovano lijekom
	manje često	tromboza portalne vene, zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	svrbež
	često	osip, suha koža, ekcem, pruritički osip, eritem, hiperhidroza, generalizirani svrbež, alopecija
	manje često	oštećenje kože, diskoloracija kože, hiperpigmentacija kože, noćno znojenje

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija
	često	artralgija, spazmi mišića, bolovi u leđima, bolovi u udovima, bolovi mišića i kostiju, bol u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	trombotična mikroangiopatija sa zatajenjem bubrega [†] , dizurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	pireksija, umor, bolest slična influenci, astenija, zimica
	često	iritabilnost, bol, malaksalost, reakcija na mjestu uboda iglom, bolovi u prsištu koji nisu kardijalnog podrijetla, edem, periferni edem
	manje često	svrbež na mjestu injiciranja, osip na mjestu injiciranja, nelagoda u prsištu
Pretrage	često	povećana razina bilirubina u krvi, smanjenje tjelesne težine, sniženi broj leukocita, sniženi hemoglobin, snižen broj neutrofila, povećan INR, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, povišena koncentracija glukoze u krvi, sniženi albumin u krvi
	manje često	produljenje QT intervala u elektrokardiogramu
[†] Grupni pojam s preporučenim pojmovima oligurija, zatajenje bubrega i oštećenje funkcije bubrega.		

Tablica 6 Nuspojave u ispitivanoj populaciji sa SAA-om

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	neutropenija, infarkt slezene
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	preopterećenje željezom, smanjeni apetit, hipoglikemija, povećani apetit
Psihijatrijski poremećaji	često	anksioznost, depresija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja, omaglica
	često	sinkopa
Poremećaji oka	često	suhoća oka, katarakta, očni ikterus, zamagljeni vid, oštećenje vida, leteće mutnine u vidnom polju
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	kašalj, orofaringealna bol, rinoreja
	često	epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev, mučnina, bol u abdomenu
	često	mehurići na oralnoj sluznici, bol u ustima, povraćanje, nelagoda u abdomenu, konstipacija, krvarenje desni, distenzija abdomena, disfagija, promjena boje stolice, oticanje jezika, poremećaj gastrointestinalnog motiliteta, flatulencija
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često	porast transaminaza
	često	porast bilirubina u krvi (hiperbilirubinemija), žutica
	nepoznato	oštećenje funkcije jetre uzrokovano lijekom
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	petehije, osip, pruritus, urtikarija, kožne lezije, makularni osip
	nepoznato	diskoloracija kože, hiperpigmentacija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija, bolovi u ekstremitetu, spazmi mišića
	često	bolovi u leđima, mialgija, bolovi u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	kromaturija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor, pireksija, zimica
	često	astenija, periferni edem, malaksalost
Pretrage	često	povišena kreatin fosfokinaza u krvi

Opis odabranih nuspojava

Trombotični/tromboembolijski događaji (TED)

U 3 kontrolirana i 2 nekontrolirana klinička ispitivanja, među odraslim bolesnicima s ITP-om koji su primali eltrombopag (n = 446), 17 bolesnika je doživjelo ukupno 19 TED, koji su uključivali (navedeni prema padajućem redoslijedu pojavljivanja): duboku vensku trombozu (n = 6), plućnu emboliju (n = 6), akutni infarkt miokarda (n = 2), cerebralni infarkt (n = 2), emboliju (n = 1) (vidjeti dio 4.4).

U placebom kontroliranoj studiji (n = 288, sigurnosna skupina), nakon 2 tjedna liječenja u okviru priprema za invazivne zahvate, 6 od 143 (4 %) odraslih bolesnika s kroničnom jetrenom bolešću koji su primali eltrombopag, doživjelo je 7 tromboembolijskih događaja u sustavu portalne vene dok su 2 od 145 (1 %) bolesnika u placebo grupi doživjela 3 tromboembolijska događaja. Pet od 6 bolesnika liječenih eltrombopagom doživjelo je tromboembolijski događaj pri broju trombocita > 200 000/ μ l.

Nisu identificirani specifični čimbenici rizika u bolesnika koji su doživjeli tromboembolijski događaj s iznimkom broja trombocita $\geq$ 200 000/ μ l (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim ispitivanjima trombocitopeničnih bolesnika s HCV-om (n = 1439), 38 od 955 bolesnika (4 %) liječenih eltrombopagom doživjelo je TED, dok je u placebo skupini TED imalo 6 od 484 bolesnika (1 %). Tromboza portalne vene bio je najčešći TED u obje terapijske skupine (2 % u bolesnika koji su primali eltrombopag u odnosu na < 1 % za placebo) (vidjeti dio 4.4). Bolesnici koji su imali niske razine albumina ($\leq$ 35 g/l) ili MELD indeks $\geq$ 10 imali su 2 puta veći rizik od TED nego oni s visokim razinama albumina; oni stariji od $\geq$ 60 godina imali su dva puta veći rizik od TED u odnosu na mlađe bolesnike.

Jetrena dekompenzacija (primjena s interferonom)

Bolesnici s kroničnim hepatitisom C i cirozom za vrijeme primanja terapije interferonom alfa mogu imati rizik od jetrene dekompenzacije. U 2 kontrolirana klinička ispitivanja trombocitopeničnih bolesnika s HCV-om, jetrena dekompenzacija (ascites, jetrena encefalopatija, krvarenje iz varikoziteta, spontani bakterijski peritonitis) je češće prijavljena u skupini s eltrombopagom (11 %) nego u skupini s placebom (6 %). U bolesnika s niskim početnim vrijednostima albumina ($\leq$ 35 g/l) ili MELD indeksom $\geq$ 10 na početku liječenja, rizik od jetrene dekompenzacije bio je 3 puta veći uz povećanje rizika pojave po život opasnog štetnog događaja u usporedbi s onima koji su imali manje uznapredovalu bolest jetre. Takvim bolesnicima eltrombopag se može propisati samo nakon pažljivog razmatranja očekivanih koristi u odnosu na rizike. Bolesnike s tim karakteristikama treba pažljivo motriti zbog moguće pojave znakova i simptoma jetrene dekompenzacije (vidjeti dio 4.4).

Hepatotoksičnost

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kroničnog ITP-a s eltrombopagom, opažena su povišenja serumskog ALT-a, AST-a i bilirubina (vidjeti dio 4.4).

Ta povišenja su bila uglavnom blaga (1.-2. stupnja), reverzibilna i nisu bila udružena s klinički značajnim simptomima koji bi ukazivali na oštećenje funkcije jetre. U preko 3 placebom kontrolirana ispitivanja u odraslih s kroničnim ITP-om, abnormalnost jetrenog testa 4. stupnja doživjeli su 1 bolesnik u placebo skupini i 1 bolesnik u eltrombopag skupini. U dva placebo kontrolirana ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 17 godina) s kroničnim ITP-om, povišenje ALT-a $\geq$ 3 x GGN bilo je prijavljeno u 4,7 % slučajeva u eltrombopag skupini i 0 % slučajeva u placebo skupini.

U 2 kontrolirana klinička ispitivanja u bolesnika s HCV-om, povišenje ALT-a ili AST-a od $\geq$ 3 x GGN bilo je prijavljeno u 34 % slučajeva u eltrombopag skupini i 38 % slučajeva u placebo skupini. Većina bolesnika koji su primali eltrombopag u kombinaciji s terapijom peginterferonom / ribavirinom

doživjela je indirektnu hiperbilirubinemiju. Sveukupno, ukupni bilirubin $\geq 1,5 \times$ GGN dogodio se u 76 % slučajeva u eltrombopag grupi i 50 % u placebo grupi.

U ispitivanju refraktorne teške aplastične anemije faze II s jednom skupinom, istovremeni ALT ili AST $> 3 \times$ GGN s ukupnim (indirektnim) bilirubinom $> 1,5 \times$ GGN bio je prijavljen u 5 % bolesnika. Ukupni bilirubin $> 1,5 \times$ GGN dogodio se u 14 % bolesnika.

Trombocitopenija nakon prekida liječenja

U 3 kontrolirana klinička ispitivanja ITP-a, nakon prekida liječenja zabilježen je prolazni pad broja trombocita na vrijednosti niže od ishodišnih u 8 % bolesnika na eltrombopagu i 8 % ispitanika na placebo (vidjeti dio 4.4).

Povećanje količine retikulina u koštanoj srži

Tijekom programa ispitivanja, niti jedan bolesnik nije imao dokazanu klinički značajnu abnormalnost koštane srži ili klinički nalaz koji bi upućivao na disfunkciju koštane srži. Kod malog broja bolesnika s ITP-om liječenje eltrombopagom je prekinuto zbog umnožavanja retikulina u koštanoj srži (vidjeti dio 4.4).

Citogenetske abnormalnosti

U fazi II kliničkog ispitivanja refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom s početnom dozom od 50 mg/dan (povećavana je svaka 2 tjedna do najviše 150 mg/dan) (ELT112523), opažena je incidencija novih citogenetskih abnormalnosti u 17,1 % odraslih bolesnika [7/41 (gdje su 4 njih imala promjene na kromosomu 7)]. Medijan vremena ispitivanja do pojave citogenetske abnormalnosti bio je 2,9 mjeseci.

U fazi II kliničkog ispitivanja refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom pri dozi od 150 mg/dan (s etničkim ili s dobi povezanim modifikacijama doze po potrebi) (ELT116826), incidencija novih citogenetskih abnormalnosti bila je uočena u 22,6 % odraslih bolesnika [7/31 (gdje su 3 od njih imala promjene na kromosomu 7)]. Svih 7 bolesnika imalo je normalnu citogenetiku na početku. Šest bolesnika imalo je citogenetsku abnormalnost u 3. mjesecu terapije eltrombopagom i jedan bolesnik je imao citogenetsku abnormalnost u 6. mjesecu.

Hematološke zloćudne bolesti

U otvorenom ispitivanju teške aplastične anemije s jednom skupinom, u troje (7 %) bolesnika dijagnosticiran je MDS nakon liječenja eltrombopagom, u dva ispitivanja koja su u tijeku (ELT116826 i ELT116643), u 1/28 (4 %) i 1/62 (2 %) bolesnika dijagnosticiran je MDS ili AML u svakom od ispitivanja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, broj trombocita se može prekomjerno povišati i izazvati trombotičke/tromboembolijske komplikacije. U slučaju predoziranja potrebno je razmotriti peroralnu primjenu preparata koji sadrže katione metala kao što su kalcij, aluminij ili magnezij, koji će kelirati eltrombopag i tako smanjiti njegovu apsorpciju. Potrebno je pažljivo pratiti broj trombocita. Potrebno je ponovno započeti liječenje eltrombopagom u skladu s preporukama o doziranju i načinu primjene (vidjeti dio 4.2).

U kliničkim ispitivanjima prijavljen je jedan slučaj predoziranja u kojem je bolesnik uzeo 5000 mg eltrombopaga. Prijavljene nuspojave uključivale su blagi osip, prolaznu bradikardiju, porast ALT i AST i umor. Jetreni enzimi mjereni između 2. i 18. dana od ingestije, dosegli su najvišu vrijednost i to: 1,6 x iznad gornje granice normale za AST; 3,9 x iznad gornje granice normale za ALT i 2,4 x iznad gornje granice normale za ukupni bilirubin. Broj trombocita je 18. dana nakon ingestije iznosio 672 000/ μ l, a najviši izmjereni broj trombocita je bio 929 000/ μ l. Svi navedeni događaji prošli su bez posljedica i bez potrebe za daljnjim liječenjem.

Obzirom da se eltrombopag ne izlučuje značajnije bubregom i da je u visokom postotku vezan za proteine plazme, ne očekuje se da bi hemodijaliza bila učinkovita metoda za poboljšanje eliminacije eltrombopaga.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihemoragici, ostali sistemski hemostatici, ATK oznaka: B02BX 05.

Mehanizam djelovanja

Trombopoetin (TPO) je glavni citokin uključen u regulaciju megakariopoeze i stvaranje trombocita i endogeni je ligand za TPO-R. Eltrombopag reagira s transmembranskom domenom humanog TPO-R i započinje signalnu kaskadu sličnu, iako ne i identičnu, djelovanju endogenog trombopoetina, potičući proliferaciju i diferencijaciju iz progenitorskih stanica koštane srži.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja imunosne (primarne) trombocitopenije (ITP)

Dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III, RAISE (TRA102537) i TRA100773B, i dvije otvorene studije REPEAT (TRA108057) i EXTEND (TRA105325), procjenjivale su sigurnost i djelotvornost eltrombopaga u odraslih bolesnika s prethodno liječenim ITP-om. Sveukupno, eltrombopag je primijenjen u ukupno 277 bolesnika s ITP-om tijekom najmanje 6 mjeseci i u 202 bolesnika tijekom najmanje 1 godine. Ispitivanje faze II s jednom skupinom TAPER (CETB115J2411) procjenjivalo je sigurnost i djelotvornost eltrombopaga i njegovu sposobnost izazivanja održanog odgovora nakon prekida liječenja u 105 odraslih bolesnika s ITP-om koji su imali relaps ili nisu imali odgovor na kortikosteroide u prvoj liniji liječenja.

Dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja

RAISE:

197 bolesnika s ITP-om randomizirano je u omjeru 2:1 na eltrombopag (n = 135) i placebo (n = 62). Bolesnici su stratificirani na temelju provedene ili neprovedene splenektomije, primjene lijekova za ITP na početku ispitivanja i početnog broja trombocita. Doza eltrombopaga je prilagođavana tijekom perioda liječenja od 6 mjeseci na temelju individualnog broja trombocita. Svi su bolesnici započeli liječenje s 50 mg eltrombopaga. Od 29. dana do kraja liječenja 15 do 28 % bolesnika koji su primali eltrombopag bilo je na dozi održavanja $\leq$ 25 mg, a 29 do 53 % je primalo 75 mg.

Uz to, bolesnicima se moglo postupno smanjiti ostale lijekove za ITP, kao i primijeniti liječenje za hitne slučajeve u slučaju potrebe, sve prema lokalnim principima zbrinjavanja takvih bolesnika. Više od polovice svih bolesnika u svakoj ispitivanoj skupini je imalo $\geq$ 3 prethodna pokušaja liječenja ITP-a, a 36 % je prethodno bilo splenektomirano.

Medijan početnog broja trombocita je iznosio 16 000/ μ l za obje ispitivane skupine, i u skupini liječenj eltrombopagom njihov je broj održavan iznad 50 000/ μ l na svim kontrolnim pregledima

tijekom liječenja počevši od 15. dana; nasuprot tome medijan broja trombocita u placebo skupini ostao je < 30 000/μl tijekom cijelog ispitivanja.

Tijekom 6 mjeseci liječenja, u značajno većeg broja bolesnika koji su primali eltrombopag je postignut odgovor na liječenje s brojem trombocita između 50 000 i 400 000/μl, bez liječenja za hitne slučajeve, $p < 0,001$ (tablica 7). Pedeset četiri posto bolesnika liječenih eltrombopagom i 13 % bolesnika koji su primali placebo postiglo je ovaj stupanj odgovora nakon 6 tjedana liječenja. Sličan je odgovor (prema broju trombocita) održan tijekom cijelog ispitivanja, odnosno 52 % bolesnika koji su primali eltrombopag, i 16 % bolesnika koji su primali placebo odgovorilo je na liječenje na kraju šestomjesečnog perioda.

Tablica 7 Rezultati sekundarne djelotvornosti iz RAISE studije

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
Ključni sekundarni ishodi ispitivanja		
Kumulativni broj tjedana s brojem trombocita ≥ 50 000-400 000/μl, srednja vrijednost (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Bolesnici sa ≥ 75 % nalaza unutar ciljnog raspona vrijednosti (50 000 do 400 000/μl), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -vrijednost ^a	< 0,001	
Bolesnici s krvarenjem (WHO stupanj 1-4) u bilo koje vrijeme tijekom 6 mjeseci, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -vrijednost ^a	0,012	
Bolesnici s krvarenjem (WHO stupanj 2-4) u bilo koje vrijeme tijekom 6 mjeseci, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -vrijednost ^a	0,002	
Potreba za korištenjem liječenja za hitne slučajeve, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -vrijednost ^a	0,001	
Bolesnici koji su primali terapiju za ITP na početku ispitivanja (n)	63	31
Bolesnici kojima je pokušano smanjenje ili prekid ishodišnog liječenja, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -vrijednost ^a	0,016	
^a	Model logističke regresije prilagođen za varijable randomizacijskih stratusa.	
^b	21 od 63 (33 %) bolesnika liječenih eltrombopagom koji su uzimali druge lijekove za liječenje ITP-a na početku ispitivanja, trajno je prekinulo sve lijekove za ITP uzimane na početku ispitivanja.	

Na početku ispitivanja više od 70 % bolesnika s ITP-om u svakoj ispitivanoj skupini prijavilo je bilo koji oblik krvarenja (WHO stupanj 1-4), a više od 20 % je prijavilo klinički značajno krvarenje (WHO stupanj 2-4). Udio bolesnika liječenih eltrombopagom s bilo kojim oblikom krvarenja (stupanj 1-4) i klinički značajnim krvarenjem (stupanj 2-4) smanjen je u odnosu na početnu vrijednost za otprilike 50 % od 15. dana do kraja ispitivanja, tijekom svih 6 mjeseci liječenja.

TRA100773B:

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je udio bolesnika koji su odgovorili na liječenje (tzv. „respondera“), osoba s ITP-om u kojih je do 43. dana ispitivanja s početne vrijednosti od < 30 000/μl, došlo do porasta broja trombocita na $\geq 50\,000$ /μl; bolesnici koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje zbog porasta broja trombocita > 200 000/μl su također smatrani „responderima“, a oni koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju iz bilo kojeg drugog razloga smatrani su „non-responderima“, bez obzira na broj trombocita. Ukupno 114 bolesnika s prethodno liječenim ITP-om randomizirano je u omjeru 2:1, u skupinu koja je dobivala eltrombopag (n = 76) i skupinu koja je dobivala placebo (n = 38) (tablica 8).

Tablica 8 Rezultati djelotvornosti iz studije TRA100773B

	Eltrombopag N = 76	Placebo N = 38
Ključni primarni ishodi ispitivanja		
Pogodni za analizu djelotvornosti, n	73	37
Bolesnici s brojem trombocita $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, do 42. dana liječenja (u usporedbi s početnim brojem $< 30\ 000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -vrijednost ^a	< 0,001	
Ključni sekundarni ishodi ispitivanja		
Bolesnici s procjenom krvarenja 43. dana, n	51	30
Krvarenje (WHO stupanj 1-4), n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -vrijednost ^a	0,029	
^a Model logističke regresije prilagođen za varijable randomizacijskih stratusa.		

U oba ispitivanja - RAISE i TRA100773B, odgovor na eltrombopag u odnosu na placebo je bio sličan, bez obzira na primjenu drugih lijekova za liječenje ITP-a, splenektomiranost bolesnika ili početni broj trombocita ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $> 15\ 000/\mu\text{l}$) na početku randomizacije.

U ispitivanjima RAISE i TRA100773B, u podgrupi bolesnika s ITP-om s početnim brojem trombocita $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, medijan broja trombocita nije dosegao ciljnu vrijednost ($> 50\ 000/\mu\text{l}$), iako je u obje studije 43 % od bolesnika liječenih eltrombopagom odgovorilo na liječenje nakon 6 tjedana. Osim toga, u RAISE studiji 42 % bolesnika s početnim brojem trombocita $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ liječenih eltrombopagom odgovorilo je na kraju šestomjesečnog perioda ispitivanja. Četrdeset dva do 60 % bolesnika liječenih eltrombopagom u RAISE studiji primalo je dozu lijeka od 75 mg, od 29. dana do kraja ispitivanog perioda liječenja.

Otvorena nekontrolirana ispitivanja

REPEAT (TRA108057):

Ovo otvoreno ispitivanje s ponavljanim dozama (3 ciklusa po 6 tjedana liječenja, nakon kojih su uslijedila 4 tjedna bez liječenja) pokazalo je da periodična primjena eltrombopaga u višekratnim ciklusima ne pokazuje gubitak odgovora.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag je primijenjen u 302 bolesnika s ITP-om u ovom produžetku otvorenog ispitivanja, 218 bolesnika je završilo 1 godinu, 180 je završilo 2 godine, 107 je završilo 3 godine, 75 je završilo 4 godine, 34 je završilo 5 godina i 18 je završilo 6 godina ispitivanja. Medijan početnog broja trombocita iznosio je $19\ 000/\mu\text{l}$ prije primjene eltrombopaga. Medijan broja trombocita nakon 1, 2, 3, 4, 5, 6 i 7 godina ispitivanja iznosio je redom $85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ i $76\ 000/\mu\text{l}$.

TAPER (CETB115J2411):

Ovo je bilo ispitivanje faze II s jednom skupinom koje je uključivalo bolesnike s ITP-om koji su liječeni eltrombopagom nakon neuspjeha liječenja kortikosteroidima u prvoj liniji neovisno o vremenu od dijagnoze. U ispitivanje je uključeno ukupno 105 bolesnika i započeli su liječenje s 50 mg eltrombopaga jednom dnevno (25 mg jednom dnevno za bolesnike istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla). Doza eltrombopaga je prilagođavana tijekom perioda liječenja na temelju individualnog broja trombocita s ciljem postizanja broja trombocita $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.

Od 105 bolesnika koji su bili uključeni u ispitivanje i koji su primili najmanje jednu dozu eltrombopaga, 69 bolesnika (65,7 %) je završilo liječenje i 36 bolesnika (34,3 %) je rano prekinulo liječenje.

Analiza održanog odgovora bez liječenja

Mjera primarnog ishoda bila je udio bolesnika s održanim odgovorom bez liječenja do 12. mjeseca. Bolesnici koji su postigli broj trombocita $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ i održali broj trombocita oko $100\,000/\mu\text{l}$ tijekom 2 mjeseca (bez pada vrijednosti ispod $70\,000/\mu\text{l}$) bili su prikladni za postupno smanjivanje doze eltrombopaga i prekid liječenja. Da bi se smatralo da je postigao održani odgovor bez liječenja, bolesnik je trebao održati broj trombocita $\geq 30\,000/\mu\text{l}$, bez događaja krvarenja ili korištenja liječenja za hitne slučajeve, i tijekom razdoblja postupnog smanjivanja doze i nakon prekida liječenja do 12. mjeseca.

Trajanje postupnog smanjivanja doze je bilo individualizirano ovisno o početnoj dozi i odgovoru bolesnika. Raspored postupnog smanjivanja doze je preporučivao smanjivanja doze po 25 mg svaka 2 tjedna ako su brojevi trombocita bili stabilni. Nakon što je dnevna doza bila smanjena na 25 mg tijekom 2 tjedna, doza od 25 mg bila je primjenjivana samo svaki drugi dan tijekom 2 tjedna do prekida liječenja. Postupno smanjivanje doze učinjeno je u manjim koracima po 12,5 mg svaki drugi tjedan za bolesnike istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla. Ako se dogodio relaps (definiran kao broj trombocita $< 30\,000/\mu\text{l}$), bolesnicima je ponuđen novi ciklus liječenja eltrombopagom s prikladnom početnom dozom.

Osamdeset devet bolesnika (84,8 %) postiglo je potpuni odgovor (broj trombocita $\geq 100\,000/\mu\text{l}$) (1. korak, tablica 9) i 65 bolesnika (61,9 %) održalo je potpuni odgovor tijekom najmanje 2 mjeseca bez pada broja trombocita ispod $70\,000/\mu\text{l}$ (2. korak, tablica 9). Četrdeset četiri bolesnika (41,9 %) mogla su postupno smanjiti dozu eltrombopaga do prekida liječenja, istovremeno održavajući broj trombocita $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ bez događaja krvarenja ili korištenja liječenja za hitne slučajeve (3. korak, tablica 9).

Ispitivanje je postiglo primarni cilj pokazujući da eltrombopag može izazvati održani odgovor bez liječenja, bez događaja krvarenja ili korištenja liječenja za hitne slučajeve, do 12. mjeseca u 32 od 105 uključenih bolesnika (30,5 %; $p < 0,0001$; 95 % CI: 21,9; 40,2) (4. korak, tablica 9). Do 24. mjeseca, 20 od 105 uključenih bolesnika (19,0 %; 95 % CI: 12,0; 27,9) održalo je održani odgovor bez liječenja, bez događaja krvarenja ili korištenja liječenja za hitne slučajeve (5. korak, tablica 9).

Medijan trajanja održanog odgovora nakon prekida liječenja do 12. mjeseca bio je 33,3 tjedna (min-max: 4-51), a medijan trajanja održanog odgovora nakon prekida liječenja do 24. mjeseca bio je 88,6 tjedana (min-max: 57-107).

Nakon postupnog smanjivanja doze i prekida liječenja eltrombopagom, 12 bolesnika je izgubilo odgovor, 8 od njih je ponovno započelo primati eltrombopag i 7 je imalo povrat odgovora.

Tijekom 2-godišnjeg praćenja, 6 od 105 bolesnika (5,7 %) imalo je tromboembolijske događaje, od kojih su 3 bolesnika (2,9 %) imala duboku vensku trombozu, 1 bolesnik (1,0 %) je imao površinsku vensku trombozu, 1 bolesnik (1,0 %) je imao trombozu kavernoznog sinusa, 1 bolesnik (1,0 %) je imao cerebrovaskularni inzult i 1 bolesnik (1,0 %) je imao plućnu emboliju. Od 6 bolesnika, 4 bolesnika su imala tromboembolijske događaje koji su prijavljeni kao 3. stupanj ili veći, a 4 bolesnika su imala tromboembolijski događaj koji je prijavljen kao ozbiljan. Nije bilo prijavljenih slučajeva sa smrtnim ishodom.

Dvadeset od 105 bolesnika (19,0 %) imalo je blage do teške događaje krvarenja tijekom liječenja prije početka postupnog smanjivanja doze. Pet od 65 bolesnika (7,7 %) koji su započeli postupno smanjivanje doze imalo je blage do umjerene događaje krvarenja tijekom postupnog smanjivanja doze. Nije se dogodio nijedan događaj teškog krvarenja tijekom postupnog smanjivanja doze. Dva od 44 bolesnika (4,5 %) koji su postupnim smanjivanjem doze prekinuli liječenje eltrombopagom imala su blage do umjerene događaje krvarenja nakon prekida liječenja do 12. mjeseca. Nije se dogodio nijedan događaj teškog krvarenja tijekom tog razdoblja. Nijedan bolesnik koji je prekinuo liječenje eltrombopagom i ušao u drugu godinu praćenja nije imao događaj krvarenja tijekom druge godine. Dva događaja intrakranijalnog krvarenja sa smrtnim ishodom bila su prijavljena tijekom 2-godišnjeg praćenja. Oba događaja su se dogodila tijekom liječenja, ne u kontekstu postupnog smanjivanja doze. Nije se smatralo da su ti događaji povezani s ispitivanim liječenjem.

Sveukupna analiza sigurnosti je konzistentna s prethodno prijavljenim podacima i procjena omjera rizika i koristi ostala je nepromijenjena za primjenu eltrombopaga u bolesnika s ITP-om.

Tablica 9 Udio bolesnika s održanim odgovorom bez liječenja u 12. mjesecu i u 24. mjesecu (potpuni skup podataka za analizu) u TAPER-u

	Svi bolesnici N = 105		Testiranje hipoteze	
	n (%)	95 % CI	p-vrijednost	Odbaciti H0
1. korak: Bolesnici koji su najmanje jednom postigli broj trombocita $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
2. korak: Bolesnici koji su održali stabilni broj trombocita tijekom 2 mjeseca nakon postizanja $100\ 000/\mu\text{l}$ (bez broja $< 70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
3. korak: Bolesnici koji su mogli postupno smanjivati dozu eltrombopaga do prekida liječenja, održavajući broj trombocita $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez događaja krvarenja ili korištenja bilo kojeg liječenja za hitne slučajeve	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
4. korak: Bolesnici s održanim odgovorom bez liječenja do 12. mjeseca, s održanim brojem trombocita $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez događaja krvarenja ili korištenja bilo kojeg liječenja za hitne slučajeve	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	$< 0,0001^*$	Da
5. korak: Bolesnici s održanim odgovorom bez liječenja od 12. mjeseca do 24. mjeseca, održavajući broj trombocita $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez događaja krvarenja ili korištenja bilo kojeg liječenja za hitne slučajeve	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N: Ukupni broj bolesnika u skupini liječenja. To je nazivnik u izračunu postotka (%).

n: Broj bolesnika u odgovarajućoj kategoriji.

95 % CI za distribuciju učestalosti je izračunat korištenjem egzaktna metode Clopper-Pearson. Clopper-Pearson test je korišten za testiranje je li udio bolesnika s odgovorom bio $> 15\%$. CI i p-vrijednosti su prijavljene.

* Ukazuje na statističku značajnost (jednostranu) pri razini 0,05.

Rezultati analize odgovora na liječenje prema vremenu od dijagnoze ITP-a

Ad-hoc analiza je provedena u $n = 105$ bolesnika prema vremenu od dijagnoze ITP-a kako bi se procijenio odgovor na eltrombopag u četiri različite kategorije ITP-a prema vremenu od dijagnoze (novodijagnosticirani ITP < 3 mjeseca, perzistentni ITP od 3 do < 6 mjeseci, perzistentni ITP od 6 do ≤ 12 mjeseci, i kronični ITP > 12 mjeseci). 49 % bolesnika ($n = 51$) imalo je dijagnozu ITP-a < 3 mjeseca, 20 % ($n = 21$) od 3 do < 6 mjeseci, 17 % ($n = 18$) od 6 do ≤ 12 mjeseci i 14 % ($n = 15$) > 12 mjeseci.

Do zaključnog datuma (22. listopada 2021.), bolesnici su bili izloženi eltrombopagu uz medijan (Q1-Q3) trajanja od 6,2 mjeseca (2,3-12,0 mjeseci). Medijan (Q1-Q3) broja trombocita na početku je bio $16\ 000/\mu\text{l}$ (7 800-28 000/ μl).

Odgovor prema broju trombocita, definiran kao broj trombocita $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ barem jednom do 9. tjedna bez liječenja za hitne slučajeve, je postignut u 84 % (95 % CI: 71 % to 93 %) novodijagnosticiranih bolesnika s ITP-om, 91 % (95 % CI: 70 % to 99 %) bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 3 do < 6 mjeseci), 94 % (95 % CI: 73 % do 100 %) bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 6 do ≤ 12 mjeseci), i u 87 % (95 % CI: 60 % to 98 %) bolesnika s kroničnim ITP-om.

Stopa potpunog odgovora, definiranog kao broj trombocita $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ barem jednom do 9. tjedna bez liječenja za hitne slučajeve, bila je 75 % (95 % CI: 60 % to 86 %) u novodijagnosticiranih bolesnika s ITP-om, 76 % (95 % CI: 53 % do 92 %) u bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a od 3 do < 6 mjeseci), 72 % (95 % CI: 47 % do 90 %) u bolesnika s perzistentnim

ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 6 do ≤ 12 mjeseci), i u 87 % (95 % CI: 60 % do 98 %) bolesnika s kroničnim ITP-om.

Stopa održanog odgovora, definirana kao broj trombocita $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ tijekom najmanje 6 od 8 uzastopnih procjena bez liječenja za hitne slučajeve tijekom prvih 6 mjeseci u ispitivanju, bila je 71 % (95 % CI: 56 % do 83 %) u novodijagnosticiranih bolesnika s ITP-om, 81 % (95 % CI: 58 % do 95 %) u bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 3 do < 6 mjeseci), 72 % (95 % CI: 47 % do 90,3 %) u bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a od 6 do ≤ 12 mjeseci), i 80 % (95 % CI: 52 % do 96 %) u bolesnika s kroničnim ITP-om.

Kada je ocijenjeno prema ljestvici krvarenja WHO-a, udio bolesnika s novodijagnosticiranim i perzistentnim ITP-om bez krvarenja u 4. tjednu bio je u rasponu od 88 % do 95 % u usporedbi s 37 % do 57 % na početku. Za bolesnike s kroničnim ITP-om to je bilo 93 % u usporedbi sa 73 % na početku.

Sigurnost eltrombopaga bila je konzistentna u svim kategorijama ITP-a i u skladu s njegovim poznatim sigurnosnim profilom.

Nisu provedena klinička ispitivanja koja uspoređuju eltrombopag s drugim opcijama liječenja (npr. splenektomija). Prije uvođenja terapije treba razmotriti dugotrajnu sigurnost eltrombopaga.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do 17 godina)

Sigurnost i djelotvornost eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika bile su istraživane u dva ispitivanja.

TRA115450 (PETIT2):

Mjera primarnog ishoda bila je održani odgovor, definiran kao udio bolesnika koji su primali eltrombopag, u usporedbi s placebom, i koji su postigli broj trombocita $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ tijekom najmanje 6 od 8 tjedana (bez terapije za hitne slučajeve), između 5. i 12. tjedna tijekom dvostruko slijepog randomiziranog razdoblja. Bolesnicima je dijagnosticiran kronični ITP najmanje 1 godinu i bili su refraktorni ili imali relaps na najmanje jednoj prethodnoj terapiji za ITP ili nisu mogli nastaviti druge terapije za ITP iz medicinskog razloga te su imali broj trombocita $< 30\,000/\mu\text{l}$. Devedeset dvoje bolesnika bilo je randomizirano prema tri stratuma dobničkih kohorti (2:1) na primanje eltrombopaga ($n = 63$) ili placeba ($n = 29$). Doza eltrombopaga mogla se prilagođavati na temelju pojedinačnog broja trombocita.

Ukupno je značajno veći udio bolesnika na eltrombopagu (40 %) u usporedbi s onima na placebo (3 %) postigao mjeru primarnog ishoda (omjer izgleda: 18,0 [95 % CI: 2,3; 140,9] $p < 0,001$), što je bilo slično u sve tri dobne kohorte (tablica 10).

Tablica 10 Stope održanog trombocitnog odgovora prema dobnoj kohorti u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim ITP-om

	Eltrombopag n/N (%) [95 % CI]	Placebo n/N (%) [95 % CI]
Kohorta 1 (12 do 17 godina)	9/23 (39 %) [20 %, 61 %]	1/10 (10 %) [0 %, 45 %]
Kohorta 2 (6 do 11 godina)	11/26 (42 %) [23 %, 63 %]	0/13 (0 %) [N/A]
Kohorta 3 (1 do 5 godina)	5/14 (36 %) [13 %, 65 %]	0/6 (0 %) [N/A]

Statistički manje bolesnika na eltrombopagu trebalo je liječenje za hitne slučajeve tijekom randomiziranog razdoblja u usporedbi s bolesnicima na placebo (19 % [12/63] vs. 24 % [7/29], $p = 0,032$).

Na početku je 71 % bolesnika u eltrombopag skupini te 69 % u placebo skupini prijavilo bilo kakvo krvarenje (WHO stupanj 1-4). U 12. tjednu udio bolesnika na eltrombopagu koji su prijavili bilo kakvo krvarenje smanjen je na polovicu od početnog (36 %). Za usporedbu, u 12. tjednu 55 % bolesnika na placebo prijavilo je neko krvarenje.

Bolesnici su smjeli smanjiti ili prekinuti početnu terapiju za ITP samo tijekom otvorene faze ispitivanja i 53 % (8/15) bolesnika moglo je smanjiti (n = 1) ili prekinuti (n = 7) početnu terapiju za ITP, uglavnom kortikosteroide, bez potrebe za terapijom za hitne slučajeve.

TRA108062 (PETIT):

Mjera primarnog ishoda bila je udio bolesnika koji su postigli broj trombocita $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ najmanje jedanput između 1. i 6. tjedna randomiziranog razdoblja. Bolesnicima je dijagnosticiran ITP najmanje 6 mjeseci i bili su refraktorni ili imali relaps na najmanje jednoj prethodnoj terapiji za ITP s brojem trombocita $< 30\,000/\mu\text{l}$ (n = 67). Tijekom randomiziranog razdoblja ispitivanja bolesnici su bili randomizirani prema tri stratuma dobnih kohorti (2:1) na eltrombopag (n = 45) ili placebo (n = 22). Doza eltrombopaga mogla se prilagođavati na temelju pojedinačnog broja trombocita.

Ukupno je značajno veći udio bolesnika na eltrombopagu (62 %) u usporedbi s bolesnicima na placebo (32 %) ostvario mjeru primarnog ishoda (omjer izgleda: 4,3 [95 % CI: 1,4; 13,3] p = 0,011).

Održani odgovor je uočen kod 50 % bolesnika s odgovorom na početku tijekom 20 od 24 tjedna u ispitivanju PETIT 2 i tijekom 15 od 24 tjedna u ispitivanju PETIT.

Ispitivanja kroničnog hepatitisa C povezanog s trombocitopenijom

U dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja procjenjivana je djelotvornost i sigurnost primjene eltrombopaga u liječenju trombocitopenije u bolesnika s HCV infekcijom. U ispitivanju ENABLE 1 je kao antivirusno liječenje korišten peginterferon alfa-2a uz ribavirin, a u ispitivanju ENABLE 2 peginterferon alfa-2b uz ribavirin. Bolesnici nisu primali antivirusne lijekove koji djeluju direktno. U oba ispitivanja su bolesnici s brojem trombocita $< 75\,000/\mu\text{l}$ uključeni i stratificirani prema broju trombocita ($< 50\,000/\mu\text{l}$ i $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ do $< 75\,000/\mu\text{l}$), HCV RNA pri probiru ($< 800\,000\text{ IU/ml}$ i $\geq 800\,000\text{ IU/ml}$) te HCV genotipu (genotip 2/3, i genotip 1/4/6).

Ishodišne karakteristike bolesti bile su slične u oba ispitivanja i bile su u skladu s HCV populacijom bolesnika s kompenziranom cirozom. Većina bolesnika imala je HCV genotip 1 (64 %) i premoštavajuću („bridging“) fibrozu/cirozu. Trideset jedan posto bolesnika je ranije liječeno terapijom za HCV, primarno pegiliranim interferonom uz ribavirin. Medijan početnog broja trombocita bio je $59\,500/\mu\text{l}$ u obje terapijske skupine: 0,8 % uključenih bolesnika imalo je broj trombocita $< 20\,000/\mu\text{l}$, 28 % $< 50\,000/\mu\text{l}$, a 72 % $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.

Ispitivanja su se sastojala od dvije faze - faze prije antivirusnog liječenja i faze tijekom antivirusnog liječenja. U fazi prije antivirusnog liječenja, bolesnici su otvoreno primali eltrombopag kako bi povećali broj trombocita na $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ u ENABLE 1 i $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ u ENABLE 2 ispitivanju. Medijan vremena potrebnog da se dostigne ciljni broj trombocita $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) ili $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) bio je 2 tjedna.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja je bila održani virološki odgovor (engl. *sustained virologic response*, SVR), definiran kao postotak bolesnika s nemjerljivom razinom HCV-RNA u 24. tjednu nakon završetka planiranog razdoblja liječenja.

U oba HCV ispitivanja, značajno veći udio bolesnika koji je liječen eltrombopagom (n = 201, 21 %), postigao je SVR u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (n = 65, 13 %) (vidjeti tablicu 11). Poboljšanje u udjelu bolesnika koji su postigli SVR bilo je konzistentno kroz sve podskupine u randomizacijskom stratumu (početni broj trombocita ($< 50\,000$ nasuprot $> 50\,000$), količina virusa ($< 800\,000\text{ IU/ml}$ nasuprot $800\,000\text{ IU/ml}$) i genotip (2/3 nasuprot 1/4/6)).

Tablica 11 Virološki odgovor bolesnika s HCV-om u ENABLE 1 i ENABLE 2

	Zbirni podaci		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Bolesnici koji su dostigli ciljni broj trombocita i započeli antivirusno liječenje ^c	1439/1520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Ukupni broj bolesnika koji ulaze u fazu antivirusnog liječenja	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
	% bolesnika koji su postigli virološki odgovor					
Ukupni SVR ^d	21	13	23	14	19	13
HCV RNA Genotip						
Genotip 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotip 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
Razina albumina ^f						
≤ 35 g/l	11	8				
> 35 g/l	25	16				
MELD indeks ^f						
> 10	18	10				
≤ 10	23	17				
^a	Eltrombopag dan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a (180 µg jednom tjedno tijekom 48 tjedana za genotip 1/4/6; 24 tjedna za genotip 2/3) uz ribavirin (800 do 1200 mg dnevno u 2 odvojene peroralne doze)					
^b	Eltrombopag dan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b (1,5 µg/kg jednom tjedno tijekom 48 tjedana za genotip 1/4/6; 24 tjedna za genotip 2/3) uz ribavirin (800 do 1400 mg peroralno u 2 odvojene doze)					
^c	Ciljni broj trombocita bio je ≥ 90 000/µl u ENABLE 1 i ≥ 100 000/µl u ENABLE 2. U ENABLE 1 ispitivanju, 682 bolesnika su randomizirana za fazu antivirusnog liječenja; međutim, 2 su bolesnika povukla pristanak prije početka uzimanja antivirusnog liječenja					
^d	<i>p</i> -vrijednost < 0,05 za eltrombopag u odnosu na placebo					
^e	64 % bolesnika koji su sudjelovali u ENABLE 1 i ENABLE 2 imali su genotip 1					
^f	post-hoc analize					

Druga sekundarna otkrića ispitivanja uključivala su sljedeće: značajno manje bolesnika koji su primali terapiju eltrombopagom je ranije prekinulo antivirusno liječenje u usporedbi s placebo (45 % nasuprot 60 %, $p < 0,0001$). U usporedbi s placebo veći udio bolesnika na eltrombopagu nije trebao smanjiti dozu antivirusnog lijeka (45 % nasuprot 27 %). Liječenje eltrombopagom je odgovorilo i smanjilo broj smanjenja doze peginterferona.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka eltrombopaga u svim podskupinama pedijatrijske populacije u sekundarnoj trombocitopeniji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Teška aplastična anemija

Eltrombopag se proučavao u otvorenom ispitivanju s jednom skupinom koje se provodilo u jednom centru, u 43 bolesnika sa SAA-om s refrakternom trombocitopenijom nakon najmanje jedne prethodne imunosupresivne terapije (IST), koji su imali broj trombocita ≤ 30 000/µl.

Za većinu bolesnika, 33 (77 %), smatralo se da imaju „primarnu refrakternu bolest“, definiranu kao izostanak prethodnog odgovarajućeg odgovora na IST u bilo kojoj lozi. Preostalih 10 bolesnika imalo je nedovoljan odgovor trombocita na prethodne terapije. Svih 10 primilo je najmanje 2 prethodna IST režima, a 50 % primilo je najmanje 3 prethodna IST režima. Bolesnici s dijagnozom Fanconijeve anemije, infekcije koja ne odgovara na primjerenu terapiju, s veličinom klona PNH u neutrofilima od ≥ 50 %, bili su isključeni iz sudjelovanja.

Na početku je medijan broja trombocita bio 20 000/ μ l, hemoglobin je bio 8,4 g/dl, ABN je bio $0,58 \times 10^9/l$, a apsolutni broj retikulocita bio je $24,3 \times 10^9/l$. Osamdeset šest posto bolesnika bilo je ovisno o transfuziji eritrocita, a 91 % je bilo ovisno o transfuziji trombocita. Većina bolesnika (84 %) primila je najmanje 2 prethodne imunosupresivne terapije. Troje bolesnika imalo je citogenetske abnormalnosti na početku.

Primarni ishod bio je hematološki odgovor procijenjen nakon 12 tjedana liječenja eltrombopagom. Hematološki odgovor bio je definiran kao ispunjavanje jednog ili više od sljedećih kriterija:

1) povećanje broja trombocita do 20 000/ μ l iznad početne vrijednosti ili stabilni brojevi trombocita uz neovisnost o transfuziji u trajanju od najmanje 8 tjedana; 2) povišenje hemoglobina za $> 1,5$ g/dl, ili smanjenje u ≥ 4 jedinice transfuzije eritrocita tijekom 8 uzastopnih tjedana; 3) povišenje apsolutnog broja neutrofila (ABN) od 100 % ili povišenje ABN-a od $> 0,5 \times 10^9/l$.

Stopa hematološkog odgovora bila je 40 % (17/43 bolesnika; 95 % CI 25, 56), pri čemu je većina bila s odgovorom u jednoj lozi (13/17, 76 %) te su bila 3 odgovora u dvije loze i 1 odgovor u tri loze u 12. tjednu. Primjena eltrombopaga prekinuta je nakon 16 tjedana ako nije bio uočen hematološki odgovor ili neovisnost o transfuziji. Bolesnici koji su imali odgovor nastavili su terapiju u produženoj fazi ispitivanja. Ukupno je 14 bolesnika uključeno u produženu fazu ispitivanja. Devetero od tih bolesnika postiglo je odgovor u više loza, 4 od 9 je nastavilo liječenje, a 5 je postupno prekinulo terapiju eltrombopagom i održalo odgovor (medijan praćenja: 20,6 mjeseci, raspon: 5,7 do 22,5 mjeseci). Preostalih 5 bolesnika prekinulo je liječenje, troje zbog relapsa prilikom posjete u 3. mjesecu produžene faze.

Tijekom liječenja eltrombopagom 59 % (23/39) postalo je neovisno o transfuziji trombocita (28 dana bez transfuzije trombocita), a 27 % (10/37) postalo je neovisno o transfuziji eritrocita (56 dana bez transfuzije eritrocita). Najduže razdoblje bez transfuzije trombocita za bolesnike bez odgovora bilo je 27 dana (medijan). Najduže razdoblje bez transfuzije trombocita za bolesnike s odgovorom bilo je 287 dana (medijan). Najduže razdoblje bez transfuzije eritrocita za bolesnike bez odgovora bilo je 29 dana (medijan). Najduže razdoblje bez transfuzije eritrocita za bolesnike s odgovorom bilo je 266 dana (medijan).

Više od 50 % bolesnika s odgovorom koji su bili na početku ovisni o transfuziji imalo je smanjenje od > 80 % u potrebama za transfuzijom i trombocita i eritrocita u usporedbi s početnim stanjem.

Preliminarni rezultati iz potpornog ne-randomiziranog otvorenog ispitivanja faze II s jednom skupinom (ispitivanje ELT116826) u refrakternih bolesnika s teškom aplastičnom anemijom koje je trenutno u tijeku, pokazali su konzistentne rezultate. Podaci su ograničeni na 21 od planiranih 60 bolesnika s hematološkim odgovorima prijavljenim u 52 % bolesnika u 6 mjeseci. U 45 % bolesnika zabilježeni su odgovori u više loza.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost oralne primjene eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 17 godina s refraktornim/relapsnim (kohorta A; n = 14) ili prethodno neliječnim (kohorta B; n = 37) SAA-om ocjenjuje se u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju eskalacije doze intraindividualno u bolesnika (N = 51) koje je trenutno u tijeku (ispitivanje CETB115E2201) (također vidjeti dio 4.2). Kohorta A sastojala se od 14 bolesnika s refraktornim (6 bolesnika) ili relapsnim (8 bolesnika) SAA-om. Tih 14 bolesnika primilo je jednu od dvije mogućnosti liječenja: 1) eltrombopag plus konjski antitumocitni globulin (hATG)/ciklosporin A (CsA) ili 2) eltrombopag plus CsA. U kohorti B, 37 SAA bolesnika koji prethodno nisu primali imunosupresivnu terapiju (engl. *immunosuppressive therapy*, IST) liječeno je hATG-om i CsA-om uz eltrombopag. Trajanje liječenja bilo je 26 tjedana uz dodatni period praćenja od 52 tjedna.

Početna doza eltrombopaga bila je 25 mg dnevno u bolesnika u dobi od 1 do < 6 godina i 50 mg dnevno u bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina, bez obzira na etničku pripadnost. Eskalacije doza intraindividualno u bolesnika bile su dozvoljene svaka 2 tjedna sve dok bolesnik nije postigao ciljani broj trombocita ili dosegao maksimalnu dozu (150 mg), što god se prvo dogodilo.

Primarni cilj bio je karakterizirati farmakokinetiku eltrombopaga pri najvišoj pojedinačnoj dozi u stanju dinamičke ravnoteže (vidjeti dio 5.2). Sekundarni ciljevi djelotvornosti bili su procijeniti ukupnu stopu odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) i stopu odgovora trombocita (engl. *platelet response rate*, PRR) te procijeniti neovisnost o transfuziji trombocita i eritrocita.

ORR je definiran kao udio bolesnika koji su imali ili potpuni odgovor (engl. *complete response*, CR) ili djelomični odgovor (engl. *partial response*, PR). CR je definiran kao ispunjavanje kriterija neovisnosti o transfuziji trombocita i eritrocita, normalnog hemoglobina s obzirom na dob, broja trombocita $> 100 \times 10^9/l$ i apsolutnog broja neutrofila $> 1,5 \times 10^9/l$. PR je definiran kao ispunjavanje najmanje dva ili više sljedećih kriterija: apsolutni broj retikulocita $> 30 \times 10^9/l$, broj trombocita $> 30 \times 10^9/l$, apsolutni broj neutrofila $> 0,5 \times 10^9/l$ iznad početne vrijednosti s neovisnošću o transfuziji tijekom najmanje 28 dana za transfuziju trombocita i 56 dana za transfuziju eritrocita. PRR je također definiran kao udio bolesnika koji su imali ili potpuni odgovor (CR) ili djelomični odgovor (PR). CR je definiran kao ispunjavanje kriterija broja trombocita $> 100 \times 10^9/l$. PR je definiran kao ispunjavanje kriterija broja trombocita $> 30 \times 10^9/l$.

Medijan dobi u ukupnoj populaciji bio je 10 godina (raspon: 2 do 17 godina), 54,9 % bolesnika bili su muškarci, a 58,8 % bolesnika bili su bijelci. Medijan indeksa tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) bio je $17,9 \text{ kg/m}^2$. Bilo je 12 bolesnika u dobi < 6 godina i 39 bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina.

ORR je bio 19,6 % u 12. tjednu, 52,9 % u 26. tjednu, 45,1 % u 52. tjednu i 45,1 % u 78. tjednu za sve bolesnike. ORR je općenito bio veći u kohorti A nego u kohorti B (npr. 71,4 % naspram 45,9 % u 26. tjednu). PRR je bio 47,1 % u 12. tjednu, 56,9 % u 26. tjednu, 51,0 % u 52. tjednu i 49,0 % u 78. tjednu.

Dvadeset i osam (7 bolesnika u kohorti A i 21 bolesnik u kohorti B) od 42 bolesnika koji su na početku bili ovisni o transfuziji eritrocita postali su neovisni o transfuziji tijekom najmanje 56 dana tijekom ispitivanja. Do zaključnog datuma za prikupljanje podataka (22. travnja 2022.), medijan najduljeg razdoblja bez transfuzije eritrocita bio je 264 dana za 34 bolesnika (raspon: 58 do 1074), 321 dan (raspon: 185 do 860 dana) za kohortu A i 259 dana (raspon: 58 do 1074 dana) za kohortu B. Trideset i tri (8 bolesnika u kohorti A i 25 bolesnika u kohorti B) od 43 bolesnika koji su na početku bili ovisni o transfuziji trombocita postali su neovisni o transfuziji tijekom najmanje 28 dana tijekom ispitivanja. Do zaključnog datuma za prikupljanje podataka, medijan najduljeg razdoblja bez transfuzije trombocita bio je 263 dana (raspon: 34 do 1067 dana) za 40 bolesnika, 268 dana (raspon: 36 do 860 dana) za kohortu A i 250 dana (raspon: 34 do 1067 dana) za kohortu B.

Rezultati sigurnosti primjene bili su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom eltrombopaga (vidjeti dio 4.8).

Rezultati djelotvornosti nisu bili dovoljni za donošenje zaključka o djelotvornosti eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika sa SAA-om.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika

Podaci o koncentraciji eltrombopaga u plazmi kroz vrijeme, prikupljeni u 88 bolesnika s ITP-om u ispitivanjima TRA100773A i TRA100773B, udruženi su s podacima 111 zdravih odraslih ispitanika u analizi farmakokinetike u populaciji. Prikazani su $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi i procjene $C_{\max}$ za bolesnike s ITP-om (tablica 12).

Tablica 12 Geometrijska srednja vrijednost (95 %-ni interval pouzdanosti) farmakokinetičkih parametara eltrombopaga u stanju dinamičke ravnoteže, za odrasle osobe s ITP-om

Doza eltrombopaga, jednom dnevno	N	AUC _(0-τ) ^a , μg.h/ml	C _{max} ^a , μg/ml
30 mg	28	47 (39; 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88; 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143; 198)	12,7 (11,0; 14,5)
^a AUC _(0-τ) i C _{max} temeljeni na post-hoc procjenama farmakokinetike u populaciji.			

Podaci o koncentraciji eltrombopaga u plazmi tijekom vremena za 590 bolesnika s HCV-om uključenih u fazu III ispitivanja TPL103922/ENABLE 1 i TPL108390/ENABLE 2 bile su združene s podacima bolesnika s HCV-om uključenih u fazu II ispitivanja TPL102357 i zdravih odraslih ispitanika u populaciji za PK analizu. Procjene C_{max} i AUC_(0-τ) eltrombopaga u plazmi za odrasle bolesnike s HCV-om uključene u fazu III ispitivanja za svaku ispitivanu dozu prikazane su u tablici 13.

Tablica 13 Geometrijska srednja vrijednost (95 % CI) stanja dinamičke ravnoteže farmakokinetičkih parametara eltrombopaga u plazmi u bolesnika s kroničnim HCV-om

Doza eltrombopaga (jednom dnevno)	N	AUC _(0-τ) (μg.h/ml)	C _{max} (μg/ml)
25 mg	330	118 (109; 128)	6,40 (5,97; 6,86)
50 mg	119	166 (143; 192)	9,08 (7,96; 10,35)
75 mg	45	301 (250; 363)	16,71 (14,26; 19,58)
100 mg	96	354 (304; 411)	19,19 (16,81; 21,91)
AUC _(0-τ) i C _{max} temeljeni na populacijskoj PK post-hoc procjeni pri najvišoj dozi u podacima za svakog bolesnika.			

Apsorpcija i bioraspoloživost

Apsorbirani eltrombopag doseže vršnu koncentraciju 2-6 sati nakon peroralne primjene. Istodobna primjena eltrombopaga s antacidima i ostalim proizvodima koji sadrže polivalentne katione poput mliječnih proizvoda ili preparata minerala, značajno smanjuju izloženost eltrombopagu (vidjeti dio 4.2). U ispitivanju relativne bioraspoloživosti u odraslih, eltrombopag prašak za oralnu suspenziju uzrokovao je 22 % viši plazmatski AUC_(0-∞) od formulacije filmom obložene tablete. Apsolutna oralna bioraspoloživost eltrombopaga nakon primjene u ljudi nije ustanovljena. Na temelju izlučivanja mokraćom i metabolita eliminiranih stolicom, oralna apsorpcija lijeka nakon primjene jedne doze otopine eltrombopaga od 75 mg, procijenjena je da iznosi barem 52 %.

Distribucija

Eltrombopag se izrazito veže za proteine ljudske plazme (> 99,9 %), prvenstveno za albumin. Eltrombopag je supstrat BCRP-a, ali ne i P-glikoprotein-a ili OATP1B1.

Biotransformacija

Eltrombopag se primarno metabolizira cijepanjem, oksidacijom i konjugacijom s glukuronskom kiselinom, glutationom ili cisteinom. U ispitivanju kod kojeg je korišten radioaktivno obilježen lijek u ljudi, eltrombopag je bio odgovoran za otprilike 64 % AUC_{0-∞} radioaktivnog ugljika u plazmi. Manje

značajni metaboliti nastali glukuronidacijom i oksidacijom su također detektirani. *In vitro* ispitivanja upućuju na to da su CYP1A2 i CYP2C8 odgovorni za oksidativni metabolizam eltrombopaga. Uridin difosfoglukuronil transferaze UGT1A1 i UGT1A3 su odgovorne za glukuronidaciju, a bakterije u donjem dijelu probavnog sustava bi mogle biti odgovorne za put odstranjivanja cijepanjem.

Eliminacija

Apsorbirani eltrombopag se vrlo opsežno metabolizira. Glavni put izlučivanja je putem stolice (59 %), dok se 31 % doze nađe u mokraći u obliku metabolita. Nepromijenjeni eltrombopag se ne nalazi u urinu. Nepromijenjeni eltrombopag izlučen stolicom čini otprilike 20 % doze. Poluvrijeme eliminacije eltrombopaga iz plazme iznosi otprilike 21-32 sata.

Farmakokinetičke interakcije

Prema humanim ispitivanjima s radioaktivno obilježenim eltrombopagom, glukuronidacija igra malu ulogu u metabolizmu eltrombopaga. Ispitivanja na humanim mikrosomima jetre identificirala su UGT1A1 i UGT1A3 kao enzime odgovorne za glukuronidaciju eltrombopaga. Eltrombopag je bio i inhibitor niza UGT enzima *in vitro*. Klinički značajne interakcije s lijekovima, koje bi uključivale glukuronidaciju, se ne očekuju zbog ograničenog doprinosa pojedinih UGT enzima glukuronidaciji eltrombopaga.

Otprilike 21 % primijenjene doze eltrombopaga je podvrgnuto oksidativnom metaboliziranju. Ispitivanja na humanim jetrenim mikrosomima identificirala su CYP1A2 i CYP2C8 kao enzime odgovorne za oksidaciju eltrombopaga. Na temelju *in vitro* i *in vivo* podataka, eltrombopag ne inhibira niti inducira CYP enzime (vidjeti dio 4.5).

In vitro ispitivanja pokazuju da je eltrombopag inhibitor OATP1B1 transportera i inhibitor BCRP transportera i da je eltrombopag povećao izloženost supstrata OATP1B1 i BCRP rosuvastatina u kliničkom ispitivanju interakcije lijekova (vidjeti dio 4.5). U kliničkim ispitivanjima s eltrombopagom bila je preporučena redukcija doze statina za 50 %.

Eltrombopag tvori kelate s polivalentnim kationima poput željeza, kalcija, magnezija, aluminija, selenia i cinka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

In vitro ispitivanja pokazala su da eltrombopag nije supstrat za polipeptidni transporter organskih aniona OATP1B1, nego je njegov inhibitor (IC_{50} vrijednost od 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]). *In vitro* ispitivanja su također pokazala da je eltrombopag supstrat i inhibitor proteina rezistencije raka dojke (BCRP) (IC_{50} vrijednost od 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]).

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika eltrombopaga proučavana je nakon primjene eltrombopaga odraslim bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega. Nakon jednokratne primjene doze od 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga je bila 32 % do 36 % niža u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, i 60 % niža u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, u odnosu na zdrave dobrovoljce. Postojala je i značajna varijabilnost i preklapanje u izloženostima između bubrežnih bolesnika i zdravih dobrovoljaca. Koncentracije nevezanog eltrombopaga (aktivni oblik), koji se inače u visokom postotku veže za proteine plazme, nisu bile mjerene. Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega moraju uzimati eltrombopag s oprezom i biti detaljno praćeni, npr. kontrolom kreatinina u krvi i/ili analizom urina (vidjeti dio 4.2). Djelotvornost i sigurnost eltrombopaga nije ustanovljena za bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega i jetre.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika eltrombopaga proučavana je nakon primjene eltrombopaga odraslim bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre. Nakon jednokratne primjene doze od 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga je bila 41 % viša u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre, i 80 % do 93 % viša u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre, u odnosu na zdrave dobrovoljce. Postojala je i značajna varijabilnost i preklapanje u izloženostima između bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i zdravih dobrovoljaca. Koncentracije nevezanog eltrombopaga (aktivan), koji se inače u visokom postotku veže za proteine plazme, nisu bile mjerene.

Utjecaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku eltrombopaga nakon ponovljene primjene procjenjivan je koristeći analize farmakokinetike u populaciji 28 zdravih odraslih osoba i 714 bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (673 bolesnika s HCV-om i 41 bolesnik s kroničnom bolešću jetre druge etiologije). Od 714 bolesnika, 642 su bili s blagim oštećenjem funkcije jetre, 67 s umjerenim oštećenjem funkcije jetre i 2 s teškim oštećenjem funkcije jetre. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, bolesnici s blagim oštećenjem funkcije jetre imali su približno 111 % (95 % CI: 45 % do 283 %) više vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi, dok su bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije jetre imali 183 % (95 % CI: 90 % do 459 %) više vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi.

Stoga, eltrombopag ne bi smjeli uzimati bolesnici s ITP-om s oštećenjem funkcije jetre (≥ 5 bodova prema Child-Pugh ljestvici) osim ako očekivana dobrobit ne nadmašuje već poznati rizik za trombozu portalne vene (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Za bolesnike sa HCV-om treba započeti terapiju eltrombopagom dozom od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.2).

Rasa

Utjecaj etničke (istočnoazijske) pripadnosti na farmakokinetiku eltrombopaga procjenjivan je koristeći podatke iz populacijske analize farmakokinetike 111 zdravih odraslih osoba (31 iz istočne Azije) i 88 bolesnika s ITP-om (18 iz istočne Azije). Na temelju procjena iz spomenute analize istočnoazijski bolesnici s ITP-om, imali su otprilike 49 % više plazmatske vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u odnosu na ne-istočnoazijske bolesnike pretežno bijele rase (vidjeti dio 4.2).

Utjecaj pripadnosti istočno/jugoistočnoazijskoj etničkoj skupini na farmakokinetiku eltrombopaga je procijenjen koristeći analizu populacijske farmakokinetike u 635 bolesnika s HCV-om (145 iz istočne Azije i 69 iz jugoistočne Azije). Temeljem procjena analize populacijske farmakokinetike, bolesnici iz istočne/jugoistočne Azije imali su približno 55 % veće vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi u usporedbi s bolesnicima drugih rasa koji su bili većinom bijele rase (vidjeti dio 4.2).

Spol

Utjecaj spola na farmakokinetiku eltrombopaga procjenjivan je koristeći podatke iz populacijske analize farmakokinetike 111 zdravih odraslih osoba (14 žena) i 88 bolesnika s ITP-om (57 žena). Na temelju procjena iz spomenute analize, žene s ITP-om imale su otprilike 23 % više plazmatske vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u odnosu na muškarce, a bez prilagođavanja obzirom na tjelesnu težinu.

Utjecaj spola na farmakokinetiku eltrombopaga procijenjen je koristeći analizu populacijske farmakokinetike na 635 bolesnika s HCV-om (260 žena). Temeljem procijenjenog modela, bolesnice s HCV-om imale su približno 41 % više vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi u usporedbi s muškim bolesnicima.

Dob

Utjecaj dobi na farmakokinetiku eltrombopaga procijenjen je koristeći analizu populacijske farmakokinetike na 28 zdravih ispitanika, 673 bolesnika s HCV-om i 41 bolesnik s kroničnom bolešću jetre druge etiologije u rasponu od 19 do 74 godina starosti. Ne postoje farmakokinetički podatci o korištenju eltrombopaga u bolesnika ≥ 75 godina. Temeljem procijenjenog modela, stariji

(≥ 65 godina) bolesnici imali su približno 41 % veće vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi u usporedbi s mlađim bolesnicima (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do 17 godina)

Farmakokinetika eltrombopaga ocijenjena je u 168 pedijatrijskih bolesnika s ITP-om koji su primali dozu jednom dnevno u dva ispitivanja, TRA108062/PETIT i TRA115450/PETIT-2. Prividni klirens eltrombopaga iz plazme nakon peroralne primjene (CL/F) povećao se s povećanjem tjelesne težine. Učinci rase i spola na procjene plazmatskog CL/F -a eltrombopaga bili su dosljedni između pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Istočno/jugoistočnoazijski pedijatrijski bolesnici s ITP-om imali su otprilike 43 % više vrijednosti plazmatskog $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u usporedbi s ne-azijskim bolesnicima. Ženski pedijatrijski bolesnici s ITP-om imali su otprilike 25 % više vrijednosti plazmatskog $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u odnosu na muške bolesnike.

Farmakokinetički parametri eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om prikazani su u tablici 14.

Tablica 14 Geometrijska srednja vrijednost (95 % CI) farmakokinetičkih parametara plazmatskog eltrombopaga u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om (režim doziranja 50 mg jednom dnevno)

Dob	C_{max} ($\mu g/ml$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu g \cdot hr/ml$)
12 do 17 godina (n = 62)	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6 do 11 godina (n = 68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1 do 5 godina (n = 38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)
Podaci prikazani kao geometrijske srednje vrijednosti (95 % CI). $AUC_{(0-\tau)}$ i C_{max} temeljeni na post-hoc procjenama populacijske farmakokinetike.		

Podaci o farmakokinetici eltrombopaga u plazmi prikupljeni pri najvišoj individualnoj dozi u stanju dinamičke ravnoteže u 38 pedijatrijskih bolesnika na prvoj liniji (kohorta B) ili drugoj liniji (kohorta A) liječenja SAA-a uključenih u ispitivanje CETB115E2201 prikazani su nakon prilagodbe na uobičajenu dozu od 50 mg u tablici 15. Sveukupno, klirens eltrombopaga bio je niži, a izloženost eltrombopagu u plazmi bila je viša za bolesnike u dobi od 2 do < 6 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi od 6 do < 18 godina.

Tablica 15 Farmakokinetički parametri eltrombopaga u stanju dinamičke ravnoteže u CETB115E2201, prilagođeni dozi od 50 mg, pri najvišoj pojedinačnoj dozi (12. tjedan ili kasnije) prema kohorti i dobnoj skupini

Liječenje	Dobna skupina	Statistika	AUC _(0-τ) (μg.hr/ml)	C _{max} (μg/ml)
Kohorta A (N = 11)	2 do < 6 godina	n	1	1
		Geo-srednja vrijednost	272	16,1
		Geo-CV %		
	6 do < 18 godina	n	5	7
		Geo-srednja vrijednost	306	14,5
		Geo-CV %	63,8	58,2
Kohorta B (N = 27)	2 do < 6 godina	n	6	8
		Geo-srednja vrijednost	502	27,1
		Geo-CV %	65,6	40,6
	6 do < 18 godina	n	10	15
		Geo-srednja vrijednost	275	15,6
		Geo-CV %	52,6	47,2
Ukupno bolesnika (N = 38)	2 do < 6 godina	n	7	9
		Geo-srednja vrijednost	460	25,6
		Geo-CV %	64,9	42,2
	6 do < 18 godina	n	15	22
		Geo-srednja vrijednost	285	15,2
		Geo-CV %	54,2	49,5
Kohorta A: eltrombopag primijenjen kao druga linija liječenja, kohorta B: eltrombopag primijenjen kao prva linija liječenja				

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza

Eltrombopag ne potiče stvaranje trombocita u miševa, štakora ili pasa, zbog jedinstvene specifičnosti TPO receptora. Stoga podaci od ovih životinja ne odražavaju u potpunosti moguće štetne učinke u ljudi vezane uz farmakološke karakteristike eltrombopaga, uključujući i ispitivanja učinka na reprodukciju i ispitivanja karcinogenosti.

U glodavaca je zabilježena pojava katarakte vezane uz liječenje eltrombopagom, a koja je bila ovisna o dozi i duljini primjene. Pri ≥ 6 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti odraslih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta većoj kliničkoj izloženosti od odraslih bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerenoj AUC-om, katarakta je zamijećena u miševa nakon 6 tjedana i štakora nakon 28 tjedana primjene lijeka. Pri ≥ 4 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan dan i 2 puta većoj kliničkoj izloženosti od bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerenoj AUC-om, katarakta je zabilježena u miševa nakon 13 tjedana i u štakora nakon 39 tjedana primjene lijeka. U juvenilnih štakora prije odbijanja od sise, koji su primali doze od 4.-32. dana (što otprilike odgovara 2-godišnjem djetetu na kraju razdoblja primjene doze), pri dozama koje se ne podnose dobro bila su uočena zamućenja oka (histologija nije obavljena) pri izloženosti koja je 9 puta veća od maksimalne kliničke izloženosti u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri 75 mg/dan, mjerene AUC-om. Međutim, katarakte nisu bile uočene u juvenilnih štakora kojima su davane podnošljive doze koje su 5 puta veće od kliničke izloženosti u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om, mjerene AUC-om. Katarakte nisu nađene u odraslih pasa nakon 52 tjedna primjene lijeka pri 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i ekvivalentom kliničkoj izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerena AUC-om.

Toksičnost za bubrežne tubule primijećena je u ispitivanjima u trajanju do 14 dana u miševa i štakora, pri izloženostima koje su općenito bile povezane s morbiditetom i mortalitetom. Toksičnost za tubule je također primijećena u dvogodišnjem oralnom ispitivanju karcinogenosti na miševima, u dozama od 25, 75 i 150 mg/kg/dan. Učinci su bili manje teški pri nižim dozama i bili su karakterizirani nizom regenerativnih promjena. Temeljeno na AUC, izloženost pri najnižim dozama bila je 1,2 ili 0,8 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 0,6 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan. Učinci na bubrege nisu primijećeni u štakora nakon 28 tjedana niti u pasa nakon 52 tjedna pri 4, odnosno 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti odraslih bolesnika s ITP-om te 3, odnosno 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti, odnosno ekvivalentnoj kliničkoj izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerenoj AUC-om.

Degeneracija i/ili nekroza hepatocita, često praćena porastom jetrenih enzima u serumu, zamijećena je u miševa, štakora i pasa, pri dozama koje su bile povezane s morbiditetom i mortalitetom ili su bile slabo podnošljive. Nisu zabilježeni učinci na jetru pri kroničnoj primjeni u štakora (28 tjedana) ili pasa (52 tjedna) pri izloženosti većoj 4, odnosno 2 puta od kliničke izloženosti odraslih bolesnika s ITP-om te 3 ili 2 puta većoj od kliničke izloženosti pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti ili ekvivalentnoj kliničkoj izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjereno AUC-om.

U slabo podnošljivim dozama u štakora i pasa (> 10 ili 7 puta kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i > 4 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjereno AUC-om) zabilježeni su smanjen broj retikulocita i regenerativna eritroidna hiperplazija koštane srži (samo u štakora) tijekom kratkoročnih studija. Nije bilo značajnijih učinaka na ukupan broj crvenih krvnih stanica ili broj retikulocita nakon primjene lijeka do 28 tjedana u štakora, 52 tjedna u pasa ili 2 godine u miševa ili štakora, u maksimalnim toleriranim dozama koje su bile 2-4 puta više od kliničke izloženosti u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i ≤ 2 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerene AUC-om.

Endostealna hiperostoza je zamijećena u 28-tjednom ispitivanju toksičnosti na štakorima, pri netolerirajućim dozama od 60 mg/kg/dan (doza 6 ili 4 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC). Nisu nađene promjene na kostima miševa i štakora nakon izloženosti tijekom cijelog života (2 godine) pri 4 ili 2 puta većoj od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC.

Karcinogenost i mutagenost

Eltrombopag nije bio karcinogen za miševe u dozama do 75 mg/kg/dan ili u štakora pri dozama do 40 mg/kg/dan (izloženost veća do 4 ili 2 puta od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjereno AUC). Eltrombopag nije pokazao mutageno ili klastogeno svojstvo u probi bakterijskih mutacija ili u dvije *in vivo* probe na štakorima (DNA sinteza u jezgricama i nepredviđena DNA sinteza pri izloženosti 10 ili 8 puta većoj od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 7 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na C_{max}). U *in vitro* probi mišjeg limfoma, eltrombopag je bio granično pozitivan (porast učestalosti mutacija < 3 puta). Ovi *in vitro* i *in vivo* nalazi govore u prilog tome da eltrombopag ne predstavlja genotoksični rizik za ljude.

Reproduktivna toksičnost

Eltrombopag nije utjecao na plodnost ženki, rani embrionalni razvoj ili embriofetalni razvoj štakora u dozama do 20 mg/kg/dan (2 puta veća od kliničke izloženosti odraslih bolesnika ili adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i ekvivalent kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC). Također nije bilo učinka na embriofetalni razvoj zečeva u dozama do 150 mg/kg/dan, najvišoj testiranoj dozi (0,3 do 0,5 puta veća od kliničke izloženosti bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC). Međutim pri dozama toksičnim za ženku štakora od 60 mg/kg/dan (6 puta veća od kliničke izloženosti bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan temeljeno na AUC), primjena eltrombopaga je bila povezana s letalitetom embrija (povišeni pre- i post-implantacijski gubitak), smanjenjem fetalne tjelesne težine i težine gravidnog uterusa u studiji plodnosti ženki te niskom incidencijom cervikalnih rebra i smanjenjem fetalne tjelesne težine u studijama embriofetalnog razvoja. Eltrombopag se tijekom trudnoće može koristiti samo ako očekivana korist opravdava potencijalni rizik za fetus (vidjeti dio 4.6). Eltrombopag nije utjecao na plodnost mužjaka štakora u dozama do 40 mg/kg/dan, najvišoj testiranoj dozi (3 puta veća od kliničke izloženosti bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC). U studiji pre- i post-natalnog razvoja štakora, nije bilo nepoželjnih učinaka na trudnoću, porod ili laktaciju F₀ ženki štakora, u dozama netoksičnim po majku (10 i 20 mg/kg/dan) i nije bilo učinka na rast, razvoj, neurobihevioralnu ili reproduktivnu funkciju potomstva (F₁). Eltrombopag je detektiran u plazmi svih F₁ mladunaca štakora, tijekom sva 22 sata uzimanja uzoraka nakon primjene lijeka u F₀ grupi, što upućuje na to da je izloženost mladunaca eltrombopagu nastupila putem mlijeka (laktacijom).

Fototoksičnost

In vitro ispitivanja s eltrombopagom sugeriraju potencijalni rizik od fototoksičnosti, međutim, u glodavaca nije bilo dokaza kožne fototoksičnosti (10 ili 7 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 5 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC) ili fototoksičnosti za oči (≥ 4 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC). Nadalje, kliničko farmakološko ispitivanje na 36 ispitanika nije pokazalo da je fotoosjetljivost povećana nakon primjene 75 mg eltrombopaga. Isto je mjereno odgođenim fototoksičnim indeksom. Ipak, potencijalni rizik od fotoalergija se ne može isključiti, obzirom da se specifične pretkliničke studije nisu mogle provesti.

Ispitivanja juvenilnih životinja

U štakora prije odbijanja od sise, pri dozama koje se ne podnose dobro bili su uočeni opaciteti oka. Pri podnošljivim dozama nisu uočeni opaciteti oka (vidjeti podnaslov „Sigurnosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza“). Zaključno, uzimajući u obzir granice izloženosti temeljem AUC-a, rizik od katarakti povezanih s eltrombopagom u pedijatrijskih bolesnika ne može se isključiti. Nema nalaza u juvenilnih štakora koji bi upućivali na veći rizik od toksičnosti uz liječenje eltrombopagom u pedijatrijskih u odnosu na odrasle bolesnike s ITP-om.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Revolade 12,5 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

magnezijev stearat
manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična
povidon
natrijev škroboglikolat

Ovojnica tablete

hipromeloza (E464)
makrogol 400 (E1521)
polisorbat 80 (E433)
titanijev dioksid (E171)

Revolade 25 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

magnezijev stearat
manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična
povidon
natrijev škroboglikolat

Ovojnica tablete

hipromeloza (E464)
makrogol 400 (E1521)
polisorbat 80 (E433)
titanijev dioksid (E171)

Revolade 50 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

magnezijev stearat
manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična
povidon
natrijev škroboglikolat

Ovojnica tablete

Hipromeloza (E464)
željezov oksid crveni (E172)
željezov oksid žuti (E172)
makrogol 400 (E1521)
titanijev dioksid (E171)

Revolade 75 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

magnezijev stearat
manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična
povidon
natrijev škroboglikolat

Ovojnica tablete

Hipromeloza (E464)
željezov oksid crveni (E172)
željezov oksid crni (E172)
makrogol 400 (E1521)
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Filmom obložene tablete

Aluminijski blisteri (PA/Al/PVC/Al) u kutiji koji sadrže 14 ili 28 filmom obloženih tableta i višestruko pakiranje koje sadrži 84 (3 pakiranja po 28) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Revolade 12,5 mg filmom obložene tablete

EU/1/10/612/010

EU/1/10/612/011

EU/1/10/612/012

Revolade 25 mg filmom obložene tablete

EU/1/10/612/001

EU/1/10/612/002

EU/1/10/612/003

Revolade 50 mg filmom obložene tablete

EU/1/10/612/004

EU/1/10/612/005

EU/1/10/612/006

Revolade 75 mg filmom obložene tablete

EU/1/10/612/007

EU/1/10/612/008

EU/1/10/612/009

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. ožujka 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. siječnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Revolade 25 mg prašak za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 25 mg eltrombopaga.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju.

Crvenkasto-smeđi do žuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Revolade je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s primarnom imunosnom trombocitopenijom (ITP) koji su refrakterni na druge vidove liječenja (npr. kortikosteroide, imunoglobuline) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Revolade je indiciran za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 godine i starijih s primarnom imunosnom trombocitopenijom (ITP) u trajanju od 6 mjeseci ili duže od dijagnoze i koji su refrakterni na druge vidove liječenja (npr. kortikosteroide, imunoglobuline) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Revolade je indiciran za liječenje trombocitopenije u odraslih bolesnika s kroničnom infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) u kojih je stupanj trombocitopenije glavni čimbenik koji sprječava započinjanje ili ograničava mogućnost održavanja optimalnog liječenja interferonom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Revolade je indiciran u odraslih bolesnika sa stečenom teškom aplastičnom anemijom (engl. *severe aplastic anaemia*, SAA) koji su ili refrakterni na prethodnu imunosupresivnu terapiju ili jako pretretirani i neprikladni za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje eltrombopagom treba započeti i provoditi pod nadzorom liječnika specijalista s iskustvom u liječenju hematoloških bolesti ili s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C i njegovih komplikacija.

Doziranje

Režim doziranja eltrombopaga mora biti individualiziran i temeljen na broju trombocita svakog pojedinog bolesnika. Cilj liječenja eltrombopagom ne bi trebao biti normalizacija broja trombocita.

Prašak za oralnu suspenziju može dovesti do veće izloženosti eltrombopagu nego formulacija tablete (vidjeti dio 5.2). Kada bolesnik prelazi s formulacije tablete na formulaciju praška za oralnu suspenziju, potrebno je pratiti broj trombocita svaki tjedan tijekom 2 tjedna.

Imunosna (primarna) trombocitopenija

Mora se koristiti najniža doza eltrombopaga kojom se postiže i održava broj trombocita $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Prilagodba doze temelji se na odgovoru prema broju trombocita. Eltrombopag se ne smije koristiti za normalizaciju broja trombocita. U kliničkim ispitivanjima broj trombocita obično se povisio unutar 1 do 2 tjedna nakon započinjanja liječenja eltrombopagom te se smanjio unutar 1 do 2 tjedna nakon prestanka uzimanja.

Odrasli i pedijatrijska populacija u dobi od 6 do 17 godina

Preporučena početna doza eltrombopaga je 50 mg jednom dnevno. Za bolesnike istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla, eltrombopag treba započeti u smanjenoj dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija u dobi od 1 do 5 godina

Preporučena početna doza eltrombopaga je 25 mg jednom dnevno.

Praćenje i prilagodba doze

Nakon uvođenja eltrombopaga, doza lijeka mora biti prilagođena kako bi se postigao i održao broj trombocita $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, koliko je potrebno da bi se smanjio rizik od nastupa krvarenja. Ne smije se prekoračiti dnevna doza od 75 mg.

Klinički hematološki i jetreni testovi trebaju biti redovito praćeni tijekom cijelog liječenja eltrombopagom i režim njegova doziranja korigiran prema broju trombocita, kako je navedeno u tablici 1. Tijekom liječenja eltrombopagom, kompletnu krvnu sliku (KKS), uključujući i broj trombocita i razmaz periferne krvi, treba kontrolirati jednom tjedno do postizanja stabilnog broja trombocita ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ tijekom barem 4 tjedna). Nakon toga KKS i broj trombocita te razmaz periferne krvi treba kontrolirati jednom mjesečno.

Tablica 1 Prilagodba doze eltrombopaga u bolesnika s ITP-om

Broj trombocita	Prilagodba doze ili odgovora
$< 50\,000/\mu\text{l}$ nakon barem 2 tjedna liječenja	Povećati dnevnu dozu za 25 mg do maksimalno 75 mg/dan*.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Primijeniti najnižu dozu eltrombopaga i/ili popratnog ITP liječenja za održavanje broja trombocita na razini kojom se može izbjeći ili smanjiti krvarenje.
$> 150\,000/\mu\text{l}$ do $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Smanjiti dnevnu dozu za 25 mg. Pričekati 2 tjedna za procjenu učinka ove ili sljedećih prilagodbi doze*.
$> 250\,000/\mu\text{l}$	Prekinuti primjenu eltrombopaga, povećati učestalost laboratorijskog praćenja trombocita na dva puta tjedno. Kada broj trombocita bude opet $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, ponovo započnite liječenje eltrombopagom u dnevnoj dozi smanjenoj za 25 mg.
* Za bolesnike koji uzimaju 25 mg eltrombopaga svaki drugi dan, povećati dozu na 25 mg jednom dnevno.	
♦ Za bolesnike koji uzimaju 25 mg eltrombopaga jednom dnevno, potrebno je razmotriti primjenu 12,5 mg jednom dnevno ili dozu od 25 mg svaki drugi dan.	

Eltrombopag se može primijeniti uz druge lijekove za liječenje ITP-a. Shodno tome treba prilagoditi dozu ostalih lijekova za liječenje ITP-a kako bi se izbjegao prekomjerni porast broja trombocita tijekom terapije eltrombopagom.

Da biste kod bolesnika vidjeli odgovor trombocita na bilo koje prilagodbe doze, potrebno je pričekati barem 2 tjedna prije nego se odlučite na novu prilagodbu doze lijeka.

Uobičajeni način prilagođavanja doze eltrombopaga, bilo da se radi o sniženju ili povišenju doze, trebao bi biti za 25 mg dnevno.

Prekid liječenja

Liječenje eltrombopagom treba prekinuti ako broj trombocita ne poraste do razine potrebne za sprečavanje klinički značajnog krvarenja nakon 4 tjedna primjene lijeka u dozi od 75 mg jednom dnevno.

Bolesnici bi trebali periodički biti klinički evaluirani i nadležni liječnik bi trebao, ovisno o nalazima, donijeti odluku o nastavku liječenja za svakog bolesnika ponaosob. U nesplenektomiranih bolesnika to treba uključivati evaluaciju povezanu sa splenektomijom. Moguća je pojava trombocitopenije nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Trombocitopenija povezana s kroničnim hepatitisom C (HCV)

Pri primjeni eltrombopaga u kombinaciji s antivirusicima, za detalje o važnim sigurnosnim informacijama ili kontraindikacijama potrebno je vidjeti cjelovite sažetke opisa svojstava pojedinih lijekova koji se istodobno primjenjuju.

U kliničkim ispitivanjima broj trombocita se obično počeo povisivati unutar 1 tjedna nakon započinjanja liječenja eltrombopagom. Cilj liječenja eltrombopagom treba biti postizanje najniže razine broja trombocita za započinjanje antivirusnog liječenja, u skladu s preporukama kliničke prakse. Tijekom antivirusnog liječenja, cilj liječenja treba biti održavanje broja trombocita na razini koja sprječava rizik od komplikacija krvarenja, koja je normalno oko 50 000-75 000/ μ l. Broj trombocita > 75 000/ μ l treba izbjegavati. Treba primjenjivati najnižu dozu eltrombopaga koja je dovoljna za postizanje ciljeva. Prilagodbe doze su temeljene na odgovoru prema broju trombocita.

Početni režim doziranja

Liječenje eltrombopagom treba započeti dozom od 25 mg jednom dnevno. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s HCV-om istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla ili bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Praćenje i prilagodba doze

Dozu eltrombopaga treba povećavati ako je potrebno, za 25 mg svaka 2 tjedna kako bi se postigla ciljna vrijednost broja trombocita potrebna za započinjanje antivirusnog liječenja. Prije početka antivirusnog liječenja potrebno je pratiti broj trombocita svaki tjedan. Nakon započinjanja antivirusnog liječenja broj trombocita može pasti tako da treba izbjegavati neposredno prilagođavanje doze eltrombopaga (vidjeti tablicu 2).

Tijekom antivirusnog liječenja treba po potrebi prilagođavati dozu eltrombopaga kako bi izbjegli smanjivanje doze peginterferona zbog smanjenja broja trombocita koje bi moglo bolesnicima predstavljati rizik za krvarenje (vidjeti tablicu 2). Broj trombocita tijekom antivirusnog liječenja potrebno je pratiti svakoga tjedna, sve do postizanja stabilnog broja trombocita, obično oko 50 000-75 000/ μ l. Nakon toga, KKS uključujući broj trombocita, te razmaz periferne krvi treba kontrolirati jednom mjesečno. Ako broj trombocita prijeđe zadanu vrijednost treba se razmotriti smanjivanje dnevne doze za 25 mg. Preporučeno je pričekati 2 tjedna kako bi vidjeli učinke ove i svih narednih prilagodbi doza.

Ne smije se prekoračiti doza od 100 mg eltrombopaga jednom dnevno.

Tablica 2 Prilagodba doze eltrombopaga u bolesnika s HCV-om tijekom antivirusnog liječenja

Broj trombocita	Prilagodba doze ili odgovor
< 50 000/ μ l nakon barem 2 tjedna liječenja	Povećati dnevnu dozu za 25 mg do maksimalno 100 mg/dan.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$	Primijeniti najnižu dozu eltrombopaga koja je potrebna da bi se izbjeglo smanjivanje doze peginterferona.
$> 100\ 000/\mu\text{l}$ do $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Smanjiti dnevnu dozu za 25 mg. Pričekati 2 tjedna za procjenu učinka ove ili sljedećih prilagodbi doza*.
$> 150\ 000/\mu\text{l}$	Prekinuti primjenu eltrombopaga, povećati učestalost praćenja trombocita na dva puta tjedno. Kada broj trombocita bude opet $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, ponovo započnite liječenje eltrombopagom u dnevnoj dozi smanjenoj za 25 mg*.
* U bolesnika koji uzimaju 25 mg eltrombopaga jednom dnevno, treba razmotriti ponovno uvođenje liječenja dozom od 25 mg svakog drugog dana. ♦ Nakon započinjanja antivirusnog liječenja broj trombocita može pasti tako da treba izbjegavati odmah smanjivati doze eltrombopaga.	

Prekid liječenja

Liječenje eltrombopagom treba prekinuti ako se nakon 2 tjedna primjene lijeka u dozi od 100 mg ne postigne broj trombocita potreban za započinjanje antivirusnog liječenja.

Liječenje eltrombopagom treba prekinuti nakon prekidanja antivirusnog liječenja, osim ako drugačije nije opravdano. Prekid liječenja nužan je i kod odgovora s pretjeranim porastom broja trombocita ili kod značajnih abnormalnosti testova funkcije jetre.

Teška aplastična anemija

Početni režim doziranja

Liječenje eltrombopagom potrebno je započeti dozom od 50 mg jednom dnevno. Za bolesnike istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla, eltrombopag treba započeti u smanjenoj dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2). Liječenje se ne smije započinjati u bolesnika s postojećim citogenetskim abnormalnostima na kromosomu 7.

Praćenje i prilagodba doze

Hematološki odgovor zahtijeva titraciju doze, općenito do 150 mg, i može potrajati do 16 tjedana nakon početka primjene eltrombopaga (vidjeti dio 5.1). Dozu eltrombopaga potrebno je prilagoditi povećavajući je prema potrebi za po 50 mg svaka 2 tjedna kako bi se postigla ciljana vrijednost broja trombocita $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Bolesnicima koji uzimaju 25 mg jednom dnevno, potrebno je povećati dozu na 50 mg dnevno prije povećavanja doze za 50 mg. Ne smije se prekoračiti doza od 150 mg eltrombopaga dnevno. Klinički hematološki i jetreni testovi trebaju se redovito pratiti tijekom cijelog liječenja eltrombopagom i korigirati režim njegova doziranja prema broju trombocita, kako je navedeno u tablici 3.

Tablica 3 Prilagodbe doze eltrombopaga u bolesnika s teškom aplastičnom anemijom

Broj trombocita	Prilagodba doze ili odgovor
< 50 000/ μ l nakon barem 2 tjedna liječenja	Povećati dnevnu dozu za 50 mg do maksimalno 150 mg/dan. Za bolesnike koji uzimaju 25 mg jednom dnevno, povećati dozu na 50 mg dnevno prije povećanja doze za 50 mg.
$\geq 50\ 000/\mu$ l do $\leq 150\ 000/\mu$ l	Primijeniti najnižu dozu eltrombopaga za održavanje broja trombocita.
> 150 000/ μ l do $\leq 250\ 000/\mu$ l	Smanjiti dnevnu dozu za 50 mg. Pričekati 2 tjedna za procjenu učinka ove ili naknadnih prilagodbi doze.
> 250 000/ μ l	Prekinuti primjenu eltrombopaga; najmanje na 1 tjedan. Kada broj trombocita bude opet $\leq 100\ 000/\mu$ l, ponovo započeti liječenje eltrombopagom u dnevnoj dozi smanjenoj za 50 mg.

Snižavanje doze za bolesnike s odgovorom u sve tri loze (leukociti, eritrociti i trombociti)

Kod bolesnika koji postignu odgovor u sve tri loze, uključujući transfuzijsku neovisnost, koji traje najmanje 8 tjedana: doza eltrombopaga može se smanjiti za 50 %.

Ako krvna slika ostane stabilna nakon 8 tjedana na smanjenoj dozi, mora se prekinuti liječenje eltrombopagom i pratiti krvnu sliku. Ako broj trombocita padne na < 30 000/ μ l, hemoglobin padne na < 9 g/dl ili apsolutni broj neutrofila (ABN) na < 0,5 x 10⁹/l, liječenje eltrombopagom može biti ponovo započeto prethodnom učinkovitom dozom.

Prekid liječenja

Ako se nije pojavio hematološki odgovor nakon 16 tjedana terapije eltrombopagom, potrebno je prekinuti terapiju. Ako se uoče nove citogenetske abnormalnosti, mora se ocijeniti je li primjeren nastavak liječenja eltrombopagom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Odgovori s prekomjernim brojem trombocita (kako je navedeno u tablici 3) ili značajne abnormalnosti jetrenih testova također zahtijevaju prekid primjene eltrombopaga (vidjeti dio 4.8).

*Posebne populacije**Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega. Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega moraju uzimati eltrombopag s oprezom i biti detaljno praćeni, npr. kontrolom serumskog kreatinina i/ili analizom urina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Eltrombopag ne smiju uzimati bolesnici s ITP-om s oštećenjem funkcije jetre (≥ 5 bodova po Child-Pugh ljestvici) osim ako očekivana dobrobit ne nadmašuje već poznati rizik za trombozu portalne vene (vidjeti dio 4.4).

Ako se primjena eltrombopaga smatra neophodnom za bolesnike s ITP-om s oštećenjem funkcije jetre, početna doza mora biti 25 mg jednom dnevno. Nakon uvođenja svake nove doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, bolesnika je potrebno pratiti u razdoblju od 3 tjedna prije povećavanja doze.

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s trombocitopenijom i kroničnim HCV-om i blagim oštećenjem funkcije jetre (≤ 6 bodova po Child-Pugh ljestvici). Bolesnici s kroničnim HCV-om i bolesnici sa SAA-om s oštećenjem funkcije jetre trebaju započeti liječenje eltrombopagom u dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2). Nakon započinjanja liječenja eltrombopagom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, bolesnika je potrebno pratiti u razdoblju od 2 tjedna prije povećavanja doze.

U trombocitopeničnih bolesnika s uznapredovalom kroničnom bolešću jetre koji su na liječenju eltrombopagom, bilo tijekom priprema za invazivne zahvate ili u bolesnika s HCV-om na

antivirusnom liječenju, postoji povišen rizik od štetnih događaja, uključujući dekompenzaciju jetre i tromboembolijske događaje (TED) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Starije osobe

Podaci o primjeni eltrombopaga u bolesnika s ITP-om u dobi od 65 godina i starijih su ograničeni i nema kliničkog iskustva s primjenom eltrombopaga u bolesnika s ITP-om starijih od 85 godina. U kliničkim ispitivanjima eltrombopaga, sveukupno nisu zamijećene klinički značajne razlike u sigurnosti njegove primjene između bolesnika od 65 ili više godina i mlađih bolesnika. Druga objavljena klinička iskustva nisu identificirala razlike u odgovoru između starijih i mlađih bolesnika, ali povećana osjetljivost nekih starijih bolesnika ne može se u potpunosti isključiti (vidjeti dio 5.2).

Podaci o uporabi eltrombopaga u bolesnika s HCV-om i bolesnika s teškom aplastičnom anemijom starijih od 75 godina su ograničeni. Potreban je oprez pri primjeni lijeka kod tih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici iz istočne/jugoistočne Azije

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla, uključujući i onih s oštećenjem funkcije jetre, liječenje eltrombopagom treba započeti u dozi od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2).

Broj trombocita u bolesnika i dalje treba redovito pratiti i slijediti uobičajene preporuke o daljnjim prilagođavanjima doze.

Pedijatrijska populacija

Revolade se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od godinu dana s ITP-om zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Sigurnost i djelotvornost eltrombopaga u djece i adolescenata (< 18 godina) s trombocitopenijom povezanom s kroničnim HCV-om nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost i djelotvornost eltrombopaga u djece i adolescenata (< 18 godina) sa SAA-om nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2. međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene (vidjeti dio 6.6)

Peroralna primjena.

Suspenziju treba uzeti barem dva sata prije ili četiri sata nakon bilo kojeg pripravka koji sadrži polivalentne katione (npr. željezo, kalcij, magnezij, aluminij, selen i cink), kao što su antacidi, mliječni proizvodi (ili druge vrste hrane koje sadrže kalcij), nadomjesni preparati minerala (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na eltrombopag ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U trombocitopeničnih bolesnika s HCV-om s uznapredovalom kroničnom bolešću jetre definiranom niskim razinama albumina ≤ 35 g/l ili indeksom modela završne faze bolesti jetre (MELD) ≥ 10 , pri liječenju eltrombopagom u kombinaciji s terapijom temeljenoj na interferonima postoji povećan rizik od razvoja nuspojava, uključujući i dekompenzaciju jetre s mogućim smrtnim ishodom i tromboembolijske događaje. U nastavku, koristi od liječenja prema udjelu postignutog održanog virološkog odgovora (SVR) u tih bolesnika su bile skromne u usporedbi s placebom (pogotovo za one čija je početna vrijednost albumina ≤ 35 g/l) kada je uspoređeno s cijelom skupinom (vidjeti dio 5.1). Liječenje eltrombopagom u tih bolesnika trebaju započinjati samo liječnici koji imaju iskustva u liječenju uznapredovalog HCV-a i to samo onda kada rizik od trombocitopenije ili ustezanja od antivirusnog liječenja zahtijeva intervenciju. Ako se liječenje smatra klinički opravdanom, nužno je pomno praćenje tih bolesnika.

Kombinacija s antivirusnim lijekovima direktnog djelovanja

Sigurnost i djelotvornost primjene eltrombopaga nisu utvrđene za primjenu lijeka u kombinaciji s izravno djelujućim antivirusnim lijekovima koji su odobreni za liječenje kronične infekcije hepatitisom C.

Rizik od hepatotoksičnosti

Primjena eltrombopaga može poremetiti normalnu funkciju jetre i uzrokovati tešku hepatotoksičnost, koja može biti opasna po život (vidjeti dio 4.8).

Serumska alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST) i bilirubin trebaju biti izmjereni prije započinjanja liječenja eltrombopagom, svaka 2 tjedna tijekom prilagođavanja doze i jednom mjesečno nakon postizanja stabilne doze lijeka. Eltrombopag inhibira UGT1A1 i OATP1B1 što može dovesti do indirektna hiperbilirubinemije. Ako je bilirubin povišen, potrebno je provesti određivanje frakcija bilirubina. Ukoliko su nalazi jetrenih enzima abnormalni, testiranje se treba ponoviti unutar 3-5 dana. Ako se abnormalne vrijednosti jetrenih enzima potvrde ponovnim testiranjem, jetrene enzime treba pratiti do nestanka tih abnormalnih vrijednosti, stabilizacije ili vraćanja na početne vrijednosti. Eltrombopag treba prekinuti ako razina ALT poraste (≥ 3 puta iznad gornje granice normale [$\times$ GGN] u bolesnika s normalnom funkcijom jetre, ili $\geq 3 \times$ od početne vrijednosti ili $> 5 \times$ GGN, koja god je niža, u bolesnika koji su prije započinjanja terapije imali povišene vrijednosti transaminaza) i ako je porast:

- progresivan, ili
- perzistentan – traje duže od 4 tjedna, ili
- praćen porastom direktnog bilirubina, ili
- praćen kliničkim simptomima oštećenja funkcije jetre ili znakovima dekompenzacije jetre.

Potreban je oprez kod primjene eltrombopaga u bolesnika s bolešću jetre. U bolesnika s ITP-om i teškom aplastičnom anemijom potrebno je koristiti niže početne doze eltrombopaga. Potrebno je pomno pratiti bolesnike s oštećenjem funkcije jetre kod kojih se primjenjuje eltrombopag (vidjeti dio 4.2).

Dekompenzacija jetre (primjena s interferonom)

Dekompenzacija jetre u bolesnika s kroničnim hepatitisom C: potrebno je pratiti bolesnike s niskim početnim razinama albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeksom ≥ 10 .

Kronični bolesnici s HCV-om i cirozom jetre tijekom primanja terapije interferonom alfa mogu imati rizik od razvoja jetrene dekompenzacije. U dva kontrolirana klinička ispitivanja trombocitopeničnih bolesnika s HCV-om, dekompenzacija jetre (ascites, hepatička encefalopatija, krvarenje iz varikoziteta, spontani bakterijski peritonitis) pojavila se češće u skupini koja je primala eltrombopag (11 %) nego u skupini koja je primala placebo (6 %). U bolesnika s niskim početnim vrijednostima

albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeksom ≥ 10 , zamijećen je 3 puta veći rizik od jetrene dekompenzacije i povećanje rizika od letalnih štetnih događaja u usporedbi s bolesnicima s manje uznapredovalom jetrenom bolešću. Dodatno, koristi od liječenja prema udjelu postignutog SVR-a u tih bolesnika su bile skromne u usporedbi s placebom (pogotovo za one čija je početna vrijednost albumina ≤ 35 g/l) kada je uspoređeno s cijelom skupinom. U tih bolesnika eltrombopag treba primjenjivati samo nakon pomnog razmatranja očekivane koristi u odnosu na rizik primjene. Bolesnike s takvim parametrima treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma dekompenzacije jetre. Kriterije za prestanak terapije treba pogledati u sažetku opisa svojstava lijeka za određeni interferon. Eltrombopag treba prestati davati ako se prekine liječenje antivirusnim lijekovima zbog dekompenzacije jetre.

Trombotičke/tromboembolijske komplikacije

U kontroliranim ispitivanjima bolesnika s trombocitopenijom i HCV-om koji su primali terapiju temeljenu na interferonu ($n = 1439$), 38 od 955 bolesnika (4 %) koji su primali eltrombopag, te 6 od 484 bolesnika (1 %) u grupi s placebom imalo je TED. Zabilježene trombotičke/tromboembolijske komplikacije uključivale su i venske i arterijske događaje. Većina TED-a nije bila ozbiljna i riješena je do kraja ispitivanja. Tromboza portalne vene bila je najčešći TED u obje terapijske skupine (2 % u bolesnika koji su primali eltrombopag u odnosu na < 1 % za placebo). Nije uočena specifična vremenska povezanost početka liječenja i pojave TED. Bolesnici koji su imali niske razine albumina (≤ 35 g/l) ili MELD indeks ≥ 10 imali su 2 puta veći rizik za TED nego oni s višim razinama albumina; stariji od 60 godina imali su dvostruko veći rizik za TED u usporedbi s mlađim bolesnicima. Eltrombopag se može dati tim bolesnicima tek nakon pažljive procjene odnosa očekivane koristi naspram rizika. Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma TED.

Nađen je povećani rizik za TED kod bolesnika s kroničnom bolešću jetre liječenih dozom od 75 mg eltrombopaga jednom na dan tijekom 2 tjedna priprema za invazivne zahvate. TED je doživjelo šest od 143 (4 %) odraslih bolesnika s kroničnom bolešću jetre koji su primali eltrombopag (svi u sustavu vene porte), te dva od 145 (1 %) bolesnika u grupi s placebom (jedan u sustavu vene porte i jedan infarkt miokarda). Pet od 6 bolesnika liječenih eltrombopagom je imalo trombotičke komplikacije pri broju trombocita $> 200\,000/\mu\text{l}$ i unutar 30 dana od posljednje doze eltrombopaga. Eltrombopag nije indiciran za liječenje trombocitopenije u bolesnika s kroničnom bolešću jetre kao priprema za invazivne postupke.

U kliničkim ispitivanjima eltrombopaga u bolesnika s ITP-om, tromboembolijski događaji (TED) su primijećeni i pri niskom i normalnom broju trombocita. Oprez je potreban ako se eltrombopag primjenjuje bolesnicima s već poznatim visokim rizikom za nastanak TED uključujući nasljedne (npr. faktor V Leiden) ili stečene čimbenike rizika (npr. nedostatak AT III, antifosfolipidni sindrom), visoku dob, dugotrajnu imobilizaciju, zloćudne bolesti, primjenu oralnih kontraceptiva ili hormonskog nadomjesnog liječenja, operativni zahvat, traumu, pretilost i pušenje. Broj trombocita treba pažljivo pratiti i razmisliti o smanjenju doze ili prekidu liječenja eltrombopagom ako broj trombocita prijeđe ciljne vrijednosti (vidjeti dio 4.2). Treba razmotriti omjer rizika i koristi kod bolesnika koji imaju povećani rizik za TED-ove bilo koje etiologije.

U kliničkim ispitivanjima refraktorne teške aplastične anemije nije bilo prepoznatih TED-ova, međutim, rizik od tih događaja ne može se isključiti u ovoj populaciji bolesnika zbog ograničenog broja izloženih bolesnika. S obzirom da je najveća odobrena doza indicirana za bolesnike s teškom aplastičnom anemijom (150 mg/dan) i zbog prirode te reakcije, TED-ovi se mogu očekivati u ovoj populaciji bolesnika.

Eltrombopag ne treba primjenjivati kod bolesnika s ITP-om i oštećenjem funkcije jetre (≥ 5 bodova po Child-Pugh ljestvici), osim ako očekivana dobrobit ne nadmašuje već poznati rizik za nastanak tromboze portalne vene. Kada se liječenje smatra prikladnim, potreban je oprez kod primjene eltrombopaga kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Krvarenje nakon prestanka primjene eltrombopaga

Nakon prekida liječenja eltrombopagom u bolesnika s ITP-om najvjerojatnije će se ponovo javiti trombocitopenija. Nakon prekida, u većine bolesnika broj trombocita se vraća na početnu razinu unutar 2 tjedna, što povećava rizik od krvarenja, a u nekim slučajevima može dovesti i do manifestnog krvarenja. Ovaj se rizik još više povećava ukoliko bolesnik istodobno prima antikoagulanse ili antitrombocitne lijekove. Preporučuje se da se po prestanku liječenja eltrombopagom nastavi liječenje ITP-a prema važećim smjernicama za liječenje ove bolesti. Dodatne medicinske mjere mogu uključivati prestanak primjene antikoagulantnih i/ili antitrombocitnih lijekova, poništavanje učinka antikoagulanasa ili potporu trombocitima. Broj trombocita je neophodno pratiti jednom tjedno tijekom 4 tjedna nakon prestanka uzimanja eltrombopaga.

U kliničkim ispitivanjima HCV-a, nakon prestanka uzimanja peginterferona, ribavirina i eltrombopaga ustanovljena je povećana incidencija krvarenja iz probavnog sustava, uključujući ozbiljne i slučajeve opasne po život. Nakon prestanka liječenja bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova ili simptoma krvarenja u probavnom sustavu.

Retikulinska formacija koštane srži i rizik od fibroze koštane srži

Eltrombopag može povisiti rizik od razvoja ili progresivnog umnažanja retikulinskih niti u koštanoj srži. Značenje ovog nalaza, kao i u slučaju ostalih agonista trombopoetinskih receptora (TPO-R), nije još utvrđeno.

Prije uvođenja eltrombopaga, potreban je detaljan pregled razmaza periferne krvi radi utvrđivanja početnog stupnja morfoloških abnormalnosti stanica. Nakon postizanja stabilne doze eltrombopaga, jednom mjesečno treba provoditi analizu kompletne krvne slike i diferencijalne slike leukocita. Ako se primijete nezrele ili displastične stanice, potrebno je prekontrolirati periferni razmaz krvi radi eventualne pojave novih ili pogoršanja postojećih morfoloških abnormalnosti (npr. pojava eritrocita s jezgrom ili u obliku suze, nezrelih leukocita) ili citopenije. Ukoliko bolesnik razvije pogoršanje ili nove morfološke abnormalnosti ili citopeniju, liječenje eltrombopagom treba prekinuti i razmotriti biopsiju koštane srži, uključujući bojanje kojim se otkriva fibroza.

Progresija postojećeg mijelodisplastičkog sindroma (MDS)

Postoji teorijska zabrinutost da bi agonisti trombopoetinskih receptora (TPO-R) mogli stimulirati progresiju postojećih hematoloških zloćudnih bolesti poput MDS-a. Agonisti TPO-R su faktori rasta koji uzrokuju ekspanziju progenitorskih trombopoetskih stanica, njihovu diferencijaciju i stvaranje trombocita. TPO-R su prvenstveno prisutni na površini stanica mijeloidne loze.

U kliničkim ispitivanjima s TPO-R agonistima u bolesnika s MDS-om pronađeni su slučajevi s prolaznim povećanjem broja blasta te postoje izvještaji o slučajevima progresije MDS-a u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML).

Dijagnoza ITP-a ili teške aplastične anemije u odraslih i starijih bolesnika treba biti potvrđena isključivanjem drugih kliničkih stanja koja se prezentiraju trombocitopenijom, a posebno se mora isključiti dijagnozu MDS-a. Kod bolesnika starijih od 60 godina, sa sustavnim simptomima ili abnormalnim znakovima kao što su povećanje broja perifernih blasta, tijekom bolesti i liječenja trebalo bi razmotriti punkciju koštane srži i biopsiju.

Učinkovitost i sigurnost lijeka Revolade nisu utvrđene za liječenje trombocitopenije koja je posljedica MDS-a. Revolade se ne smije koristiti izvan kliničkih ispitivanja za liječenje trombocitopenije koja je posljedica MDS-a.

Citogenetske abnormalnosti i progresija u MDS/AML u bolesnika s teškom aplastičnom anemijom

U bolesnika s teškom aplastičnom anemijom mogu se pojaviti citogenetske abnormalnosti. Nije poznato povećava li eltrombopag rizik od citogenetskih abnormalnosti u bolesnika s teškom

aplastičnom anemijom. U kliničkom ispitivanju faze II refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom s početnom dozom od 50 mg/dan (koja je povećavana svaka 2 tjedna do najviše 150 mg/dan) (ELT112523), incidencija novih citogenetskih abnormalnosti bila je uočena u 17,1 % odraslih bolesnika [7/41 (pri čemu je 4 od njih imalo promjene u kromosomu 7)]. Medijan vremena provedenog u ispitivanju do citogenetske abnormalnosti bio je 2,9 mjeseci.

U kliničkom ispitivanju faze II refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom pri dozi od 150 mg/dan (s etničkim ili s dobi povezanim modifikacijama doze po potrebi) (ELT116826), incidencija novih citogenetskih abnormalnosti bila je uočena u 22,6 % odraslih bolesnika [7/31 (gdje su 3 od njih imala promjene na kromosomu 7)]. Svih 7 bolesnika imalo je normalnu citogenetiku na početku. Šest bolesnika imalo je citogenetsku abnormalnost u 3. mjesecu terapije eltrombopagom i jedan bolesnik je imao citogenetsku abnormalnost u 6. mjesecu.

U kliničkim ispitivanjima s eltrombopagom kod teške aplastične anemije, u 4 % bolesnika (5/133) dijagnosticiran je MDS. Medijan vremena do dijagnoze bio je 3 mjeseca od početka liječenja eltrombopagom.

Za bolesnike s teškom aplastičnom anemijom koji su refrakterni na prethodnu imunosupresivnu terapiju ili jako pretretirani istom, preporučuje se pregled koštane srži s aspiracijama za citogenetiku prije započinjanja primjene eltrombopaga, nakon 3 mjeseca liječenja te nakon 6 mjeseci. Ako se uoče nove citogenetske abnormalnosti, mora se ocijeniti je li nastavak liječenja eltrombopagom primjeren.

Promjene na očima

Pojava katarakte zabilježena je u toksikološkim studijama eltrombopaga na glodavcima (vidjeti dio 5.3). U kontroliranim ispitivanjima bolesnika s trombocitopenijom i HCV-om koji su primali terapiju interferonom (n = 1439) progresija već postojeće (ishodišno prisutne) katarakte ili pojava katarakte zabilježena je u 8 % bolesnika u skupini koja je primala eltrombopag, te 5 % u skupini koja je primala placebo. Retinalna krvarenja, većinom 1. i 2. stupnja zabilježena su u bolesnika s HCV-om koji su primali interferon, ribavirin i eltrombopag (2 % u skupini koja je primala eltrombopag i 2 % u placebo skupini). Krvarenja su se javljala na površini mrežnice (preretinalno), ispod mrežnice (subretinalno) ili unutar samog tkiva mrežnice. Preporučuje se rutinsko oftalmološko praćenje bolesnika.

Produljenje QT/QTc intervala

Ispitivanje QTc intervala na zdravim dobrovoljcima koji su primali 150 mg eltrombopaga dnevno nisu pokazala klinički značajan učinak na repolarizaciju srca. Produljenje QTc intervala je zabilježeno u kliničkim ispitivanjima bolesnika s ITP-om i trombocitopeničnih bolesnika s HCV-om. Nije poznata klinička značajnost ovih produljenja QTc intervala.

Izostanak odgovora na eltrombopag

Izostanak odgovora na liječenje eltrombopagom ili neuspjeh održavanja broja trombocita u preporučenim dozama nalaže potrebu traženja uzroka navedenog, uključujući i pojavu eventualnog umnažanja retikulinskih niti u koštanoj srži.

Pedijatrijska populacija

Prethodno navedena upozorenja i mjere opreza za ITP odnose se i na pedijatrijsku populaciju.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Eltrombopag je jako obojen i stoga ima potencijal za interferenciju s nekim laboratorijskim testovima. U bolesnika koji uzimaju Revolade zabilježeni su diskoloracija seruma i interferencija s testovima za ukupni bilirubin i kreatinin. Ako su rezultati laboratorijskih testova nekonzistentni s kliničkim

opažanjima, ponovno provođenje testova primjenom druge metode može pomoći u određivanju valjanosti rezultata.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci eltrombopaga na druge lijekove

Inhibitori HMG CoA reduktaze

Primjena 75 mg eltrombopaga jednom dnevno kroz 5 dana, uz jednokratnu dozu od 10 mg OATP1B1 i BCRP supstrata rosuvastatina u 39 zdravih odraslih ispitanika, povišila je plazmatski $C_{\max}$ rosuvastatina za 103 % (90 %-ni interval pouzdanosti [CI]: 82 %, 126 %) i $AUC_{0-\infty}$ za 55 % (90 % CI: 42 %, 69 %). Interakcije se također očekuju s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze uključujući atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin i simvastatin. Ako se statini primjenjuju istodobno s eltrombopagom, treba razmotriti smanjenje doze statina uz praćenje eventualne pojave nuspojava statina (vidjeti dio 5.2).

Supstrati OATP1B1 i BCRP

Istodobna primjena eltrombopaga i OATP1B1 (npr. metotreksata) i BCRP supstrata (npr. topotekana i metotreksata) mora se provoditi s oprezom (vidjeti dio 5.2).

Supstrati citokroma P450

U ispitivanjima na humanim jetrenim mikrosomima eltrombopag (do 100 μ M) nije pokazao *in vitro* inhibiciju CYP450 enzima 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 i 4A9/11, ali je bio inhibitor CYP2C8 i CYP2C9, mjereno paklitakselom i diklofenakom kao supstratima. Primjena eltrombopaga u dozi od 75 mg jednom dnevno tijekom 7 dana u 24 zdrava muškarca nije inhibirala niti inducirala metabolizam supstrata za 1A2 (kofein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) ili 3A4 (midazolam) u ljudi. Ne očekuju se klinički značajne interakcije prilikom istodobne primjene eltrombopaga i CYP450 supstrata (vidjeti dio 5.2).

Inhibitori HCV proteaze

Nije potrebna prilagodba doze kad se eltrombopag primjenjuje istodobno s telaprevirom ili boceprevirom. Istodobna primjena jedne doze eltrombopaga od 200 mg s telaprevirom u dozi od 750 mg svakih 8 sati nije promijenila izloženost telapreviru u plazmi.

Istodobna primjena jedne doze eltrombopaga od 200 mg s boceprevirom u dozi od 800 mg svakih 8 sati nije promijenila $AUC_{(0-\tau)}$ boceprevira u plazmi, ali mu je povećala $C_{\max}$ za 20 % i smanjila $C_{\min}$ za 32 %. Klinički značaj smanjenja $C_{\min}$ nije utvrđen, a preporučuje se pojačano kliničko i laboratorijsko praćenje supresije HCV-a.

Učinak drugih lijekova na eltrombopag

Ciklosporin

Smanjenje izloženosti eltrombopagu uočeno je kod istodobne primjene s ciklosporinom (BCRP inhibitor) u dozi od 200 mg i 600 mg. Istodobna primjena 200 mg ciklosporina smanjila je $C_{\max}$ eltrombopaga za 25 % i $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 18 %. Istodobna primjena 600 mg ciklosporina smanjila je $C_{\max}$ eltrombopaga za 39 % i $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 24 %. Prilagođavanje doze eltrombopaga dopušteno je tijekom liječenja temeljem broja trombocita svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.2). Potrebno je praćenje broja trombocita najmanje jednom tjedno tijekom 2 do 3 tjedna kada se eltrombopag istodobno primjenjuje s ciklosporinom. Možda će biti potrebno povećanje doze eltrombopaga temeljem broja trombocita.

Polivalentni kationi (kelacija)

Eltrombopag stvara kelate s polivalentnim kationima poput željeza, kalcija, magnezija, aluminija, selenija i cinka. Primjena jedne doze eltrombopaga od 75 mg s antacidom koji sadrži polivalentne katione (1524 mg aluminijeva hidroksida i 1425 mg magnezijeva karbonata) smanjila je plazmatski $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 70 % (90 % CI: 64 %, 76 %) i C_{max} za 70 % (90 % CI: 62 %, 76 %). Eltrombopag treba uzeti najmanje dva sata prije ili četiri sata nakon bilo kojeg pripravka kao što su antacidi, mliječni proizvodi ili nadomjesci minerala koji sadrže polivalentne katione kako bi se izbjeglo značajno smanjenje apsorpcije eltrombopaga uslijed stvaranja kelata (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Istodobna primjena eltrombopaga s lopinavirom/ritonavinom može uzrokovati smanjenje koncentracije eltrombopaga. Ispitivanje s 40 zdravih dobrovoljaca pokazalo je da istodobna primjena jedne doze eltrombopaga od 100 mg s ponovljenim dozama lopinavira/ritonavira od 400/100 mg dva puta dnevno rezultira smanjenjem plazmatskog $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 17 % (90 % CI: 6,6 %, 26,6 %). Stoga je potreban oprez prilikom istodobne primjene eltrombopaga i lopinavira/ritonavira. Potrebno je pažljivo praćenje broja trombocita kako bi se osigurala primjena odgovarajuće doze eltrombopaga kada se započinje ili prekida liječenje lopinavirom/ritonavinom.

Inhibitori i induktori CYP1A2 i CYP2C8

Eltrombopag se metabolizira kroz mnogobrojne metaboličke puteve koji uključuju CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1, i UGT1A3 (vidjeti dio 5.2). Dok je malo vjerojatno da lijekovi koji inhibiraju ili induciraju jedan enzim značajno utječu na koncentracije eltrombopaga u plazmi, lijekovi koji inhibiraju ili induciraju više enzima imaju sposobnost povećati (npr. fluvoksamin) ili smanjiti (npr. rifampicin) koncentracije eltrombopaga.

Inhibitori HCV proteaze

Rezultati ispitivanja farmakokinetičkih interakcija lijek-lijek pokazuju da istodobna primjena ponovljenih doza boceprevira od 800 mg svakih 8 sati ili telaprevira od 750 mg svakih 8 sati s jednom dozom eltrombopaga od 200 mg nije promijenila u klinički značajnoj mjeri koncentraciju eltrombopaga u plazmi.

Lijekovi za liječenje ITP-a

Lijekovi koji su korišteni u liječenju ITP-a u kombinaciji s eltrombopagom tijekom kliničkih ispitivanja uključivali su kortikosteroide, danazol i/ili azatioprin, intravenske imunoglobuline (IVIG) i anti-D imunoglobuline. Potrebno je praćenje broja trombocita kada se eltrombopag kombinira s drugim lijekovima za liječenje ITP-a, da bi se izbjegao poremećaj broja trombocita izvan preporučenog raspona (vidjeti dio 4.2).

Interakcije s hranom

Primjena eltrombopag tablete ili praška za oralnu suspenziju uz obrok s visokim udjelom kalcija (npr. obrok koji je uključivao mliječne proizvode) značajno je smanjio plazmatski $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} eltrombopaga. Nasuprot tome, primjena eltrombopaga 2 sata prije ili 4 sata nakon obroka s visokim udjelom kalcija ili s hranom s niskim udjelom kalcija [< 50 mg kalcija] nije promijenila plazmatsku razinu eltrombopaga u klinički značajnoj mjeri (vidjeti dio 4.2).

Primjena jedne doze od 50 mg eltrombopaga u obliku tablete sa standardnim visoko kaloričnim doručkom s visokim udjelom masnoća koji je uključivao mliječne proizvode smanjila je srednji plazmatski $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 59 % te srednji C_{max} za 65 %.

Primjena jedne doze od 25 mg eltrombopaga u obliku praška za oralnu suspenziju uz obrok s visokim udjelom kalcija, umjerenim udjelom masnoća i umjerenom kalorijskom vrijednošću, smanjila je srednji plazmatski $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga za 75 % i srednji C_{max} za 79 %. To smanjenje izloženosti bilo je ublaženo kada je jednokratna doza od 25 mg eltrombopag praška za oralnu suspenziju bila primijenjena 2 sata prije obroka s visokim udjelom kalcija (srednji $AUC_{0-\infty}$ bio je smanjen za 20 %, a srednji C_{max} za 14 %).

Hrana s niskim udjelom kalcija (< 50 mg kalcija), uključujući voće, nemasnu šunku, govedinu i neobogaćeni (bez dodanog kalcija, magnezija ili željeza) voćni sok, neobogaćeno sojino mlijeko i neobogaćene žitarice, nije značajno utjecala na plazmatsku izloženost eltrombopagu, bez obzira na kalorijsku vrijednost i sadržaj masnoća (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni eltrombopaga u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Ne preporučuje se koristiti lijek Revolade tijekom trudnoće.

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija za muškarce i žene

Ne preporučuje se koristiti lijek Revolade u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se eltrombopag ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se eltrombopag vjerojatno izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3); prema tome, ne može se isključiti postojanje rizika za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Revolade uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Pri razinama izloženosti lijeku koja je usporediva s onima kod ljudi nije utvrđen utjecaj na plodnost bilo kod ženki ili mužjaka štakora. Međutim, ne može se isključiti rizik za ljude (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eltrombopag zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kada se razmatra sposobnost bolesnika da izvodi zadatke koji zahtijevaju prosudbu, motoričke i kognitivne sposobnosti treba imati na umu klinički status bolesnika i profil nuspojava eltrombopaga, uključujući omaglicu i smanjenu budnost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Imunosna trombocitopenija u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

Sigurnost lijeka Revolade procijenjena je u odraslih bolesnika (N = 763) pomoću udruženih dvostruko slijepih, placebom kontroliranih ispitivanja TRA100773A i B, TRA102537 (RAISE) i TRA113765, u kojima su 403 bolesnika bila izložena lijeku Revolade i 179 placebo, uz podatke iz završenih otvorenih ispitivanja (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) i TRA112940 (vidjeti dio 5.1). Bolesnici su primali ispitivani lijek do 8 godina (u ispitivanju EXTEND). Najvažnije ozbiljne nuspojave bile su hepatotoksičnost i trombotični/tromboembolijski događaji. Najčešće

nuspojave koje su se pojavile u najmanje 10 % bolesnika uključivale su mučninu, proljev, povišenu alanin aminotransferazu i bolove u leđima.

Sigurnost lijeka Revolade u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 17 godina) s prethodno tretiranim ITP-om je dokazana u dva ispitivanja (N = 171) (vidjeti dio 5.1). PETIT2 (TRA115450) je bilo ispitivanje u dva dijela, dvostruko slijepo i otvoreno, randomizirano, placebom kontrolirano. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 i primali su Revolade (n = 63) ili placebo (n = 29) do 13 tjedana u randomiziranom razdoblju ispitivanja. PETIT (TRA108062) je bilo ispitivanje od tri dijela, raspoređena kohorta, otvoreno i dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 i primali su Revolade (n = 44) ili placebo (n = 21), do 7 tjedana. Profil nuspojava bio je usporediv s onim uočenim u odraslih, a bile su uočene i neke dodatne nuspojave navedene u tablici u nastavku i označene znakom ♦. Najčešće nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om u dobi od 1 i više godina (≥ 3 % i više od placeba) bile su infekcija gornjeg dijela dišnog sustava, nazofaringitis, kašalj, pireksija, bol u abdomenu, orofaringealna bol, zubobolja i rinoreja.

Trombocitopenija s HCV infekcijom u odraslih bolesnika

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 liječenih eltrombopagom) i ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) su bila randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u više centara za procjenu učinkovitosti i sigurnosti lijeka Revolade u bolesnika s trombocitopenijom i HCV infekcijom koji su inače imali pravo započeti antiviralnu terapiju. U ispitivanjima HCV-a sigurnosnu populaciju su činili svi randomizirani bolesnici koji su primali lijek iz dvostruko slijepog ispitivanja tijekom 2. dijela ENABLE 1 (liječenje lijekom Revolade n = 450, liječenje placebom n = 232) i ENABLE 2 ispitivanja (liječenje lijekom Revolade n = 506, liječenje placebom n = 252). Bolesnici su analizirani na temelju primljenog liječenja (ukupna sigurnosna populacija iz dvostruko slijepog ispitivanja, Revolade n = 955 i placebo n = 484). Najvažnije uočene ozbiljne nuspojave bile su hepatotoksičnost i trombotični/tromboembolijski događaji. Najčešće nuspojave koje su se pojavile u najmanje 10 % bolesnika uključivale su glavobolju, anemiju, smanjeni apetit, kašalj, mučninu, proljev, hiperbilirubinemiju, alopeciju, svrbež, mialgiju, pireksiju, umor, bolest sličnu gripi, asteniju, zimicu i edeme.

Teška aplastična anemija u odraslih bolesnika

Sigurnost lijeka Revolade u odraslih bolesnika sa SAA-om ocijenjena je u otvorenom ispitivanju s jednom skupinom (N = 43) u kojem se 11 bolesnika (26 %) liječilo > 6 mjeseci, a 7 bolesnika (16 %) liječilo se > 1 godine (vidjeti dio 5.1). Najčešće nuspojave koje su se pojavile u najmanje 10 % bolesnika uključivale su glavobolju, omaglicu, kašalj, orofaringealnu bol, rinoreju, mučninu, proljev, bol u abdomenu, porast transaminaza, artralgiju, bol u ekstremitetima, spazme mišića, umor, i pireksiju.

Teška aplastična anemija u pedijatrijskoj populaciji

Sigurnost lijeka Revolade u pedijatrijskih bolesnika s refraktornim/relapsnim (kohorta A; n = 14) ili prethodno neliječenim (kohorta B; n = 37) SAA-om ocjenjuje se u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju eskalacije doze intraindividualno u bolesnika (N = 51), koje je trenutno u tijeku (također vidjeti dio 5.1 za detalje o ispitivanju). Štetni događaji od posebnog interesa, uključujući akutno oštećenje funkcije bubrega, hepatotoksičnost, tromboembolijske događaje te klonalnu evoluciju ili citogenetske abnormalnosti, prijavljene su u 29 (56,9 %), 39 (76,5 %), 2 (3,9 %), odnosno 1 (2,0 %) bolesnika. Sveukupno, učestalost, vrsta i težina nuspojava uočenih pri primjeni eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika sa SAA-om bile su konzistentne s onima uočenima u odraslih bolesnika sa SAA-om.

Popis nuspojava

Nuspojave iz ispitivanja odraslih s ITP-om (N = 763), ispitivanja pedijatrijskih ispitanika s ITP-om (N = 171), ispitivanja HCV-a (N = 1520), ispitivanja odraslih sa SAA-om (N = 43), ispitivanja pedijatrijskih ispitanika sa SAA-om (N = 51) te izvješća nakon stavljanja lijeka u promet navedene su

niže prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (tablice 4, 5 i 6). Unutar svake klasifikacije organskih sustava, nuspojave na lijek su navedene prema učestalosti, navodeći prvo najčešće nuspojave. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu na lijek je temeljena na sljedećoj konvenciji (CIOMS III): vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4 Nuspojave u ispitivanoj populaciji s ITP-om

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često	nazofaringitis*, infekcija gornjeg dijela dišnog sustava*
	često	faringitis, influenza, herpes u ustima, pneumonija, sinusitis, tonzilitis, infekcije dišnih puteva, gingivitis
	manje često	kožne infekcije
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	rak rektosigmoidnog dijela debelog crijeva
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	anemija, eozinofilija, leukocitoza, trombocitopenija, sniženje hemoglobina, smanjenje broja leukocita
	manje često	anizocitoza, hemolitička anemija, mijelocitoza, povišenje broja nesegmentiranih neutrofila, pojava mijelocita, porast broja trombocita, povišenje hemoglobina
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	hipokalijemija, smanjeni apetit, povišena razina mokraćne kiseline u krvi
	manje često	anoreksija, giht, hipokalcijemija,
Psihijatrijski poremećaji	često	poremećaji spavanja, depresija
	manje često	apatija, promjene raspoloženja, plačljivost
Poremećaji živčanog sustava	često	parestezija, hipoestezija, somnolencija, migrena
	manje često	tremor, poremećaji ravnoteže, dizestezija, hemipareza, migrena s austom, periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, poremećaji govora, toksična neuropatija, vaskularna glavobolja
Poremećaji oka	često	suhoća očiju, zamagljen vid, bol oka, smanjenje vidne oštine
	manje često	opaciteti leće, astigmatizam, kortikalna katarakta, pojačano suženje, krvarenje u retini, retinalna pigmentna epiteliopatija, poremećaji vida, abnormalni testovi vidne oštine, blefaritis, suhi keratokonjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta	često	bol u uhu, vrtoglavica
Srčani poremećaji	manje često	tahikardija, akutni infarkt miokarda, kardiovaskularni poremećaj, cijanoza, sinusna tahikardija, produženje QT intervala u EKG-u
Krvožilni poremećaji	često	duboka venska tromboza, hematomi, navale vrućine (valunzi)
	manje često	embolija, površinski tromboflebitis, navale crvenila

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	kašalj*
	često	orofaringealna bol*, rinoreja*
	manje često	plućna embolija, plućni infarkt, nelagoda u nosu, mjehurići u orofarinksu, poremećaji sinusa, sindrom apneje u spavanju
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina, proljev
	često	ulceracije u ustima, zubobolja*, povraćanje, bol u abdomenu*, krvarenje u ustima, flatulencija * Vrlo često kod pedijatrijskog ITP-a
	manje često	suha usta, glosodinija, osjetljivost abdomena (na dodir), promjene boje stolice, trovanje hranom, učestalo pražnjenje crijeva, hematemeza, nelagoda u ustima
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često	porast alanin aminotransferaze†
	često	porast aspartat aminotransferaze†, hiperbilirubinemija, poremećaj funkcije jetre
	manje često	kolestaza, lezija jetre, hepatitis, oštećenje funkcije jetre uzrokovano lijekom
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip, alopecija, hiperhidroza, generalizirani svrbež, petehije
	manje često	urtikarija, dermatoze, hladan znoj, eritem, melanoza, poremećaji pigmentacije, diskoloracija kože, ljuštenje kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	bolovi u leđima
	često	mialgija, spazmi mišića, mišićno-koštana bol, bolovi u kostima
	manje često	mišićna slabost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	proteinurija, porast kreatinina u krvi, trombotična mikroangiopatija sa zatajenjem bubrega‡
	manje često	zatajenje bubrega, leukociturija, lupusni nefritis, nokturija, porast ureje u krvi, povišen omjer protein/kreatinin u urinu
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često	menoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	pireksija*, bol u prsištu, astenija *Vrlo često kod pedijatrijskog ITP-a
	manje često	osjećaj vrućine, krvarenje na mjestu uboda iglom, osjećaj nervoze, upala rane, malaksalost, osjećaj stranog tijela
Pretrage	često	porast alkalne fosfataze u krvi
	manje često	porast albumina u krvi, povišenje ukupnih proteina, sniženje albumina u krvi, porast pH mokraće
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	manje često	opekline od sunca
* Dodatne nuspojave uočene u pedijatrijskim ispitivanjima (u dobi od 1 do 17 godina). † Porast alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze može se dogoditi usporedno, iako s vrlo niskom učestalošću. ‡ Grupni pojam s preporučenim pojmovima akutna ozljeda bubrega i zatajenje bubrega.		

Tablica 5 Nuspojave u ispitivanoj populaciji s HCV-om (u kombinaciji s antivirusnim liječenjem interferonom i ribavirinom)

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	često	infekcije mokraćnog sustava, infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, nazofaringitis, influenza, herpes u ustima
	manje često	gastroenteritis, faringitis
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	često	maligna neoplazma jetre
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija
	često	limfopenija
	manje često	hemolitička anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjeni apetit
	često	hiperglikemija, nenormalni gubitak težine
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija, anksioznost, poremećaj spavanja
	manje često	stanje konfuzije, agitacija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica, poremećaj pažnje, disgeuzija, jetrena encefalopatija, letargija, poremećaj pamćenja, parestezije
Poremećaji oka	često	katarakta, retinalni eksudati, suhoća očiju, okularni ikterus, retinalno krvarenje
Poremećaji uha i labirinta	često	vertoglavica
Srčani poremećaji	često	palpitacije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	vrlo često	kašalj
	često	dispneja, orofaringealna bol, dispneja pri naporu, produktivni kašalj
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina, proljev
	često	povraćanje, ascites, bol u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, dispepsija, suha usta, konstipacija, distenzija abdomena, zubobolja, stomatitis, gastroezofagealna refluksna bolest, hemoroidi, nelagoda u abdomenu, varikoziteti jednjaka
	manje često	krvarenje varikoziteta jednjaka, gastritis, aftozni stomatitis
Poremećaji jetre i žuči	često	hiperbilirubinemija, žutica, oštećenje funkcije jetre uzrokovano lijekom
	manje često	tromboza portalne vene, zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	svrbež
	često	osip, suha koža, ekcem, pruritički osip, eritem, hiperhidroza, generalizirani svrbež, alopecija
	manje često	oštećenje kože, diskoloracija kože, hiperpigmentacija kože, noćno znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija
	često	artralgija, spazmi mišića, bolovi u leđima, bolovi u udovima, bolovi mišića i kostiju, bol u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	trombotična mikroangiopatija sa zatajenjem bubrega [†] , dizurija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	pireksija, umor, bolest slična influenci, astenija, zimica
	često	iritabilnost, bol, malaksalost, reakcija na mjestu uboda iglom, bolovi u prsištu koji nisu kardijalnog podrijetla, edem, periferni edem
	manje često	svrbež na mjestu injiciranja, osip na mjestu injiciranja, nelagoda u prsištu
Pretrage	često	povećana razina bilirubina u krvi, smanjenje tjelesne težine, sniženi broj leukocita, sniženi hemoglobin, snižen broj neutrofila, povećan INR, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, povišena koncentracija glukoze u krvi, sniženi albumin u krvi
	manje često	produljenje QT intervala u elektrokardiogramu
† Grupni pojam s preporučenim pojmovima oligurija, zatajenje bubrega i oštećenje funkcije bubrega.		

Tablica 6 Nuspojave u ispitivanoj populaciji sa SAA-om

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	neutropenija, infarkt slezene
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	preopterećenje željezom, smanjeni apetit, hipoglikemija, povećani apetit
Psihijatrijski poremećaji	često	anksioznost, depresija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja, omaglica
	često	sinkopa
Poremećaji oka	često	suhoća oka, katarakta, očni ikterus, zamagljeni vid, oštećenje vida, leteće mutnine u vidnom polju
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	kašalj, orofaringealna bol, rinoreja
	često	epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev, mučnina, bol u abdomenu
	često	mjehurići na oralnoj sluznici, bol u ustima, povraćanje, nelagoda u abdomenu, konstipacija, krvarenje desni, distenzija abdomena, disfagija, promjena boje stolice, oticanje jezika, poremećaj gastrointestinalnog motiliteta, flatulencija
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često	porast transaminaza
	često	porast bilirubina u krvi (hiperbilirubinemija), žutica
	nepoznato	oštećenje funkcije jetre uzrokovano lijekom
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	petehije, osip, pruritus, urtikarija, kožne lezije, makularni osip
	nepoznato	diskoloracija kože, hiperpigmentacija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija, bolovi u ekstremitetu, spazmi mišića
	često	bolovi u leđima, mijalgija, bolovi u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	kromaturija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor, pireksija, zimica
	često	astenija, periferni edem, malaksalost
Pretrage	često	povišena kreatin fosfokinaza u krvi

Opis odabranih nuspojava

Trombotični/tromboembolijski događaji (TED)

U 3 kontrolirana i 2 nekontrolirana klinička ispitivanja, među odraslim bolesnicima s ITP-om koji su primali eltrombopag (n = 446), 17 bolesnika je doživjelo ukupno 19 TED, koji su uključivali (navedeni prema padajućem redoslijedu pojavljivanja): duboku vensku trombozu (n = 6), plućnu emboliju (n = 6), akutni infarkt miokarda (n = 2), cerebralni infarkt (n = 2), emboliju (n = 1) (vidjeti dio 4.4).

U placebom kontroliranoj studiji (n = 288, sigurnosna skupina), nakon 2 tjedna liječenja u okviru priprema za invazivne zahvate, 6 od 143 (4 %) odraslih bolesnika s kroničnom jetrenom bolešću koji su primali eltrombopag, doživjelo je 7 tromboembolijskih događaja u sustavu portalne vene dok su 2 od 145 (1 %) bolesnika u placebo grupi doživjela 3 tromboembolijska događaja. Pet od 6 bolesnika liječenih eltrombopagom doživjelo je tromboembolijski događaj pri broju trombocita > 200 000/ μ l.

Nisu identificirani specifični čimbenici rizika u bolesnika koji su doživjeli tromboembolijski događaj s iznimkom broja trombocita $\geq$ 200 000/ μ l (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim ispitivanjima trombocitopeničnih bolesnika s HCV-om (n = 1439), 38 od 955 bolesnika (4 %) liječenih eltrombopagom doživjelo je TED, dok je u placebo skupini TED imalo 6 od 484 bolesnika (1 %). Tromboza portalne vene bio je najčešći TED u obje terapijske skupine (2 % u bolesnika koji su primali eltrombopag u odnosu na < 1 % za placebo) (vidjeti dio 4.4). Bolesnici koji su imali niske razine albumina ($\leq$ 35 g/l) ili MELD indeks $\geq$ 10 imali su 2 puta veći rizik od TED nego oni s visokim razinama albumina; oni stariji od $\geq$ 60 godina imali su dva puta veći rizik od TED u odnosu na mlađe bolesnike.

Jetrena dekompenzacija (primjena s interferonom)

Bolesnici s kroničnim hepatitisom C i cirozom za vrijeme primanja terapije interferonom alfa mogu imati rizik od jetrene dekompenzacije. U 2 kontrolirana klinička ispitivanja trombocitopeničnih bolesnika s HCV-om, jetrena dekompenzacija (ascites, jetrena encefalopatija, krvarenje iz varikoziteta, spontani bakterijski peritonitis) je češće prijavljena u skupini s eltrombopagom (11 %) nego u skupini s placebom (6 %). U bolesnika s niskim početnim vrijednostima albumina ($\leq$ 35 g/l) ili MELD indeksom $\geq$ 10 na početku liječenja, rizik od jetrene dekompenzacije bio je 3 puta veći uz povećanje rizika pojave po život opasnog štetnog događaja u usporedbi s onima koji su imali manje uznapredovalu bolest jetre. Takvim bolesnicima eltrombopag se može propisati samo nakon pažljivog razmatranja očekivanih koristi u odnosu na rizike. Bolesnike s tim karakteristikama treba pažljivo motriti zbog moguće pojave znakova i simptoma jetrene dekompenzacije (vidjeti dio 4.4).

Hepatotoksičnost

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kroničnog ITP-a s eltrombopagom, opažena su povišenja serumskog ALT-a, AST-a i bilirubina (vidjeti dio 4.4).

Ta povišenja su bila uglavnom blaga (1.-2. stupnja), reverzibilna i nisu bila udružena s klinički značajnim simptomima koji bi ukazivali na oštećenje funkcije jetre. U preko 3 placebom kontrolirana ispitivanja u odraslih s kroničnim ITP-om, abnormalnost jetrenog testa 4. stupnja doživjeli su 1 bolesnik u placebo skupini i 1 bolesnik u eltrombopag skupini. U dva placebo kontrolirana ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 17 godina) s kroničnim ITP-om, povišenje ALT-a $\geq$ 3 x GGN bilo je prijavljeno u 4,7 % slučajeva u eltrombopag skupini i 0 % slučajeva u placebo skupini.

U 2 kontrolirana klinička ispitivanja u bolesnika s HCV-om, povišenje ALT-a ili AST-a od $\geq$ 3 x GGN bilo je prijavljeno u 34 % slučajeva u eltrombopag skupini i 38 % slučajeva u placebo skupini. Većina bolesnika koji su primali eltrombopag u kombinaciji s terapijom peginterferonom / ribavirinom

doživjela je indirektnu hiperbilirubinemiju. Sveukupno, ukupni bilirubin $\geq 1,5 \times$ GGN dogodio se u 76 % slučajeva u eltrombopag grupi i 50 % u placebo grupi.

U ispitivanju refraktorne teške aplastične anemije faze II s jednom skupinom, istovremeni ALT ili AST $> 3 \times$ GGN s ukupnim (indirektnim) bilirubinom $> 1,5 \times$ GGN bio je prijavljen u 5 % bolesnika. Ukupni bilirubin $> 1,5 \times$ GGN dogodio se u 14 % bolesnika.

Trombocitopenija nakon prekida liječenja

U 3 kontrolirana klinička ispitivanja ITP-a, nakon prekida liječenja zabilježen je prolazni pad broja trombocita na vrijednosti niže od ishodišnih u 8 % bolesnika na eltrombopagu i 8 % ispitanika na placebo (vidjeti dio 4.4).

Povećanje količine retikulina u koštanoj srži

Tijekom programa ispitivanja, niti jedan bolesnik nije imao dokazanu klinički značajnu abnormalnost koštane srži ili klinički nalaz koji bi upućivao na disfunkciju koštane srži. Kod malog broja bolesnika s ITP-om liječenje eltrombopagom je prekinuto zbog umnožavanja retikulina u koštanoj srži (vidjeti dio 4.4).

Citogenetske abnormalnosti

U fazi II kliničkog ispitivanja refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom s početnom dozom od 50 mg/dan (povećavana je svaka 2 tjedna do najviše 150 mg/dan) (ELT112523), opažena je incidencija novih citogenetskih abnormalnosti u 17,1 % odraslih bolesnika [7/41 (gdje su 4 njih imala promjene na kromosomu 7)]. Medijan vremena ispitivanja do pojave citogenetske abnormalnosti bio je 2,9 mjeseci.

U fazi II kliničkog ispitivanja refraktorne teške aplastične anemije s eltrombopagom pri dozi od 150 mg/dan (s etničkim ili s dobi povezanim modifikacijama doze po potrebi) (ELT116826), incidencija novih citogenetskih abnormalnosti bila je uočena u 22,6 % odraslih bolesnika [7/31 (gdje su 3 od njih imala promjene na kromosomu 7)]. Svih 7 bolesnika imalo je normalnu citogenetiku na početku. Šest bolesnika imalo je citogenetsku abnormalnost u 3. mjesecu terapije eltrombopagom i jedan bolesnik je imao citogenetsku abnormalnost u 6. mjesecu.

Hematološke zloćudne bolesti

U otvorenom ispitivanju teške aplastične anemije s jednom skupinom, u troje (7 %) bolesnika dijagnosticiran je MDS nakon liječenja eltrombopagom, u dva ispitivanja koja su u tijeku (ELT116826 i ELT116643), u 1/28 (4 %) i 1/62 (2 %) bolesnika dijagnosticiran je MDS ili AML u svakom od ispitivanja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, broj trombocita se može prekomjerno povišati i izazvati trombotičke/tromboembolijske komplikacije. U slučaju predoziranja potrebno je razmotriti peroralnu primjenu preparata koji sadrže katione metala kao što su kalcij, aluminij ili magnezij, koji će kelirati eltrombopag i tako smanjiti njegovu apsorpciju. Potrebno je pažljivo pratiti broj trombocita. Potrebno je ponovno započeti liječenje eltrombopagom u skladu s preporukama o doziranju i načinu primjene (vidjeti dio 4.2).

U kliničkim ispitivanjima prijavljen je jedan slučaj predoziranja u kojem je bolesnik uzeo 5000 mg eltrombopaga. Prijavljene nuspojave uključivale su blagi osip, prolaznu bradikardiju, porast ALT i AST i umor. Jetreni enzimi mjereni između 2. i 18. dana od ingestije, dosegli su najvišu vrijednost i to: 1,6 x iznad gornje granice normale za AST; 3,9 x iznad gornje granice normale za ALT i 2,4 x iznad gornje granice normale za ukupni bilirubin. Broj trombocita je 18. dana nakon ingestije iznosio 672 000/ μ l, a najviši izmjereni broj trombocita je bio 929 000/ μ l. Svi navedeni događaji prošli su bez posljedica i bez potrebe za daljnjim liječenjem.

Obzirom da se eltrombopag ne izlučuje značajnije bubregom i da je u visokom postotku vezan za proteine plazme, ne očekuje se da bi hemodijaliza bila učinkovita metoda za poboljšanje eliminacije eltrombopaga.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihemoragici, ostali sistemski hemostatici, ATK oznaka: B02BX 05.

Mehanizam djelovanja

Trombopoetin (TPO) je glavni citokin uključen u regulaciju megakariopoeze i stvaranje trombocita i endogeni je ligand za TPO-R. Eltrombopag reagira s transmembranskom domenom humanog TPO-R i započinje signalnu kaskadu sličnu, iako ne i identičnu, djelovanju endogenog trombopoetina, potičući proliferaciju i diferencijaciju iz progenitorskih stanica koštane srži.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja imunosne (primarne) trombocitopenije (ITP)

Dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III, RAISE (TRA102537) i TRA100773B, i dvije otvorene studije REPEAT (TRA108057) i EXTEND (TRA105325), procjenjivale su sigurnost i djelotvornost eltrombopaga u odraslih bolesnika s prethodno liječenim ITP-om. Sveukupno, eltrombopag je primijenjen u ukupno 277 bolesnika s ITP-om tijekom najmanje 6 mjeseci i u 202 bolesnika tijekom najmanje 1 godine. Ispitivanje faze II s jednom skupinom TAPER (CETB115J2411) procjenjivalo je sigurnost i djelotvornost eltrombopaga i njegovu sposobnost izazivanja održanog odgovora nakon prekida liječenja u 105 odraslih bolesnika s ITP-om koji su imali relaps ili nisu imali odgovor na kortikosteroide u prvoj liniji liječenja.

Dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja

RAISE:

197 bolesnika s ITP-om randomizirano je u omjeru 2:1 na eltrombopag (n = 135) i placebo (n = 62). Bolesnici su stratificirani na temelju provedene ili neprovedene splenektomije, primjene lijekova za ITP na početku ispitivanja i početnog broja trombocita. Doza eltrombopaga je prilagođavana tijekom perioda liječenja od 6 mjeseci na temelju individualnog broja trombocita. Svi su bolesnici započeli liječenje s 50 mg eltrombopaga. Od 29. dana do kraja liječenja 15 do 28 % bolesnika koji su primali eltrombopag bilo je na dozi održavanja $\leq$ 25 mg, a 29 do 53 % je primalo 75 mg.

Uz to, bolesnicima se moglo postupno smanjiti ostale lijekove za ITP, kao i primijeniti liječenje za hitne slučajeve u slučaju potrebe, sve prema lokalnim principima zbrinjavanja takvih bolesnika. Više od polovice svih bolesnika u svakoj ispitivanoj skupini je imalo $\geq$ 3 prethodna pokušaja liječenja ITP-a, a 36 % je prethodno bilo splenektomirano.

Medijan početnog broja trombocita je iznosio 16 000/ μ l za obje ispitivane skupine, i u skupini liječenj eltrombopagom njihov je broj održavan iznad 50 000/ μ l na svim kontrolnim pregledima

tijekom liječenja počevši od 15. dana; nasuprot tome medijan broja trombocita u placebo skupini ostao je < 30 000/μl tijekom cijelog ispitivanja.

Tijekom 6 mjeseci liječenja, u značajno većeg broja bolesnika koji su primali eltrombopag je postignut odgovor na liječenje s brojem trombocita između 50 000 i 400 000/μl, bez liječenja za hitne slučajeve, $p < 0,001$ (tablica 7). Pedeset četiri posto bolesnika liječenih eltrombopagom i 13 % bolesnika koji su primali placebo postiglo je ovaj stupanj odgovora nakon 6 tjedana liječenja. Sličan je odgovor (prema broju trombocita) održan tijekom cijelog ispitivanja, odnosno 52 % bolesnika koji su primali eltrombopag, i 16 % bolesnika koji su primali placebo odgovorilo je na liječenje na kraju šestomjesečnog perioda.

Tablica 7 Rezultati sekundarne djelotvornosti iz RAISE studije

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
Ključni sekundarni ishodi ispitivanja		
Kumulativni broj tjedana s brojem trombocita ≥ 50 000-400 000/μl, srednja vrijednost (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Bolesnici sa ≥ 75 % nalaza unutar ciljnog raspona vrijednosti (50 000 do 400 000/μl), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -vrijednost ^a	< 0,001	
Bolesnici s krvarenjem (WHO stupanj 1-4) u bilo koje vrijeme tijekom 6 mjeseci, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -vrijednost ^a	0,012	
Bolesnici s krvarenjem (WHO stupanj 2-4) u bilo koje vrijeme tijekom 6 mjeseci, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -vrijednost ^a	0,002	
Potreba za korištenjem liječenja za hitne slučajeve, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -vrijednost ^a	0,001	
Bolesnici koji su primali terapiju za ITP na početku ispitivanja (n)	63	31
Bolesnici kojima je pokušano smanjenje ili prekid ishodišnog liječenja, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -vrijednost ^a	0,016	
^a	Model logističke regresije prilagođen za varijable randomizacijskih stratusa.	
^b	21 od 63 (33 %) bolesnika liječenih eltrombopagom koji su uzimali druge lijekove za liječenje ITP-a na početku ispitivanja, trajno je prekinulo sve lijekove za ITP uzimane na početku ispitivanja.	

Na početku ispitivanja više od 70 % bolesnika s ITP-om u svakoj ispitivanoj skupini prijavilo je bilo koji oblik krvarenja (WHO stupanj 1-4), a više od 20 % je prijavilo klinički značajno krvarenje (WHO stupanj 2-4). Udio bolesnika liječenih eltrombopagom s bilo kojim oblikom krvarenja (stupanj 1-4) i klinički značajnim krvarenjem (stupanj 2-4) smanjen je u odnosu na početnu vrijednost za otprilike 50 % od 15. dana do kraja ispitivanja, tijekom svih 6 mjeseci liječenja.

TRA100773B:

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je udio bolesnika koji su odgovorili na liječenje (tzv. „respondera“), osoba s ITP-om u kojih je do 43. dana ispitivanja s početne vrijednosti od < 30 000/μl, došlo do porasta broja trombocita na $\geq 50\,000$ /μl; bolesnici koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje zbog porasta broja trombocita > 200 000/μl su također smatrani „responderima“, a oni koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju iz bilo kojeg drugog razloga smatrani su „non-responderima“, bez obzira na broj trombocita. Ukupno 114 bolesnika s prethodno liječenim ITP-om randomizirano je u omjeru 2:1, u skupinu koja je dobivala eltrombopag (n = 76) i skupinu koja je dobivala placebo (n = 38) (tablica 8).

Tablica 8 Rezultati djelotvornosti iz studije TRA100773B

	Eltrombopag N = 76	Placebo N = 38
Ključni primarni ishodi ispitivanja		
Pogodni za analizu djelotvornosti, n	73	37
Bolesnici s brojem trombocita $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, do 42. dana liječenja (u usporedbi s početnim brojem $< 30\ 000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -vrijednost ^a	< 0,001	
Ključni sekundarni ishodi ispitivanja		
Bolesnici s procjenom krvarenja 43. dana, n	51	30
Krvarenje (WHO stupanj 1-4), n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -vrijednost ^a	0,029	
^a Model logističke regresije prilagođen za varijable randomizacijskih stratusa.		

U oba ispitivanja - RAISE i TRA100773B, odgovor na eltrombopag u odnosu na placebo je bio sličan, bez obzira na primjenu drugih lijekova za liječenje ITP-a, splenektomiranost bolesnika ili početni broj trombocita ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $> 15\ 000/\mu\text{l}$) na početku randomizacije.

U ispitivanjima RAISE i TRA100773B, u podgrupi bolesnika s ITP-om s početnim brojem trombocita $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, medijan broja trombocita nije dosegao ciljnu vrijednost ($> 50\ 000/\mu\text{l}$), iako je u obje studije 43 % od bolesnika liječenih eltrombopagom odgovorilo na liječenje nakon 6 tjedana. Osim toga, u RAISE studiji 42 % bolesnika s početnim brojem trombocita $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ liječenih eltrombopagom odgovorilo je na kraju šestomjesečnog perioda ispitivanja. Četrdeset dva do 60 % bolesnika liječenih eltrombopagom u RAISE studiji primalo je dozu lijeka od 75 mg, od 29. dana do kraja ispitivanog perioda liječenja.

Otvorena nekontrolirana ispitivanja

REPEAT (TRA108057):

Ovo otvoreno ispitivanje s ponavljanim dozama (3 ciklusa po 6 tjedana liječenja, nakon kojih su uslijedila 4 tjedna bez liječenja) pokazalo je da periodična primjena eltrombopaga u višekratnim ciklusima ne pokazuje gubitak odgovora.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag je primijenjen u 302 bolesnika s ITP-om u ovom produžetku otvorenog ispitivanja, 218 bolesnika je završilo 1 godinu, 180 je završilo 2 godine, 107 je završilo 3 godine, 75 je završilo 4 godine, 34 je završilo 5 godina i 18 je završilo 6 godina ispitivanja. Medijan početnog broja trombocita iznosio je $19\ 000/\mu\text{l}$ prije primjene eltrombopaga. Medijan broja trombocita nakon 1, 2, 3, 4, 5, 6 i 7 godina ispitivanja iznosio je redom $85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ i $76\ 000/\mu\text{l}$.

TAPER (CETB115J2411):

Ovo je bilo ispitivanje faze II s jednom skupinom koje je uključivalo bolesnike s ITP-om koji su liječeni eltrombopagom nakon neuspjeha liječenja kortikosteroidima u prvoj liniji neovisno o vremenu od dijagnoze. U ispitivanje je uključeno ukupno 105 bolesnika i započeli su liječenje s 50 mg eltrombopaga jednom dnevno (25 mg jednom dnevno za bolesnike istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla). Doza eltrombopaga je prilagođavana tijekom perioda liječenja na temelju individualnog broja trombocita s ciljem postizanja broja trombocita $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.

Od 105 bolesnika koji su bili uključeni u ispitivanje i koji su primili najmanje jednu dozu eltrombopaga, 69 bolesnika (65,7 %) je završilo liječenje i 36 bolesnika (34,3 %) je rano prekinulo liječenje.

Analiza održanog odgovora bez liječenja

Mjera primarnog ishoda bila je udio bolesnika s održanim odgovorom bez liječenja do 12. mjeseca. Bolesnici koji su postigli broj trombocita $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ i održali broj trombocita oko $100\,000/\mu\text{l}$ tijekom 2 mjeseca (bez pada vrijednosti ispod $70\,000/\mu\text{l}$) bili su prikladni za postupno smanjivanje doze eltrombopaga i prekid liječenja. Da bi se smatralo da je postigao održani odgovor bez liječenja, bolesnik je trebao održati broj trombocita $\geq 30\,000/\mu\text{l}$, bez događaja krvarenja ili korištenja liječenja za hitne slučajeve, i tijekom razdoblja postupnog smanjivanja doze i nakon prekida liječenja do 12. mjeseca.

Trajanje postupnog smanjivanja doze je bilo individualizirano ovisno o početnoj dozi i odgovoru bolesnika. Raspored postupnog smanjivanja doze je preporučivao smanjivanja doze po 25 mg svaka 2 tjedna ako su brojevi trombocita bili stabilni. Nakon što je dnevna doza bila smanjena na 25 mg tijekom 2 tjedna, doza od 25 mg bila je primjenjivana samo svaki drugi dan tijekom 2 tjedna do prekida liječenja. Postupno smanjivanje doze učinjeno je u manjim koracima po 12,5 mg svaki drugi tjedan za bolesnike istočno/jugoistočnoazijskog podrijetla. Ako se dogodio relaps (definiran kao broj trombocita $< 30\,000/\mu\text{l}$), bolesnicima je ponuđen novi ciklus liječenja eltrombopagom s prikladnom početnom dozom.

Osamdeset devet bolesnika (84,8 %) postiglo je potpuni odgovor (broj trombocita $\geq 100\,000/\mu\text{l}$) (1. korak, tablica 9) i 65 bolesnika (61,9 %) održalo je potpuni odgovor tijekom najmanje 2 mjeseca bez pada broja trombocita ispod $70\,000/\mu\text{l}$ (2. korak, tablica 9). Četrdeset četiri bolesnika (41,9 %) mogla su postupno smanjiti dozu eltrombopaga do prekida liječenja, istovremeno održavajući broj trombocita $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ bez događaja krvarenja ili korištenja liječenja za hitne slučajeve (3. korak, tablica 9).

Ispitivanje je postiglo primarni cilj pokazujući da eltrombopag može izazvati održani odgovor bez liječenja, bez događaja krvarenja ili korištenja liječenja za hitne slučajeve, do 12. mjeseca u 32 od 105 uključenih bolesnika (30,5 %; $p < 0,0001$; 95 % CI: 21,9; 40,2) (4. korak, tablica 9). Do 24. mjeseca, 20 od 105 uključenih bolesnika (19,0 %; 95 % CI: 12,0; 27,9) održalo je održani odgovor bez liječenja, bez događaja krvarenja ili korištenja liječenja za hitne slučajeve (5. korak, tablica 9).

Medijan trajanja održanog odgovora nakon prekida liječenja do 12. mjeseca bio je 33,3 tjedna (min-max: 4-51), a medijan trajanja održanog odgovora nakon prekida liječenja do 24. mjeseca bio je 88,6 tjedana (min-max: 57-107).

Nakon postupnog smanjivanja doze i prekida liječenja eltrombopagom, 12 bolesnika je izgubilo odgovor, 8 od njih je ponovno započelo primati eltrombopag i 7 je imalo povrat odgovora.

Tijekom 2-godišnjeg praćenja, 6 od 105 bolesnika (5,7 %) imalo je tromboembolijske događaje, od kojih su 3 bolesnika (2,9 %) imala duboku vensku trombozu, 1 bolesnik (1,0 %) je imao površinsku vensku trombozu, 1 bolesnik (1,0 %) je imao trombozu kavernoznog sinusa, 1 bolesnik (1,0 %) je imao cerebrovaskularni inzult i 1 bolesnik (1,0 %) je imao plućnu emboliju. Od 6 bolesnika, 4 bolesnika su imala tromboembolijske događaje koji su prijavljeni kao 3. stupanj ili veći, a 4 bolesnika su imala tromboembolijski događaj koji je prijavljen kao ozbiljan. Nije bilo prijavljenih slučajeva sa smrtnim ishodom.

Dvadeset od 105 bolesnika (19,0 %) imalo je blage do teške događaje krvarenja tijekom liječenja prije početka postupnog smanjivanja doze. Pet od 65 bolesnika (7,7 %) koji su započeli postupno smanjivanje doze imalo je blage do umjerene događaje krvarenja tijekom postupnog smanjivanja doze. Nije se dogodio nijedan događaj teškog krvarenja tijekom postupnog smanjivanja doze. Dva od 44 bolesnika (4,5 %) koji su postupnim smanjivanjem doze prekinuli liječenje eltrombopagom imala su blage do umjerene događaje krvarenja nakon prekida liječenja do 12. mjeseca. Nije se dogodio nijedan događaj teškog krvarenja tijekom tog razdoblja. Nijedan bolesnik koji je prekinuo liječenje eltrombopagom i ušao u drugu godinu praćenja nije imao događaj krvarenja tijekom druge godine. Dva događaja intrakranijalnog krvarenja sa smrtnim ishodom bila su prijavljena tijekom 2-godišnjeg praćenja. Oba događaja su se dogodila tijekom liječenja, ne u kontekstu postupnog smanjivanja doze. Nije se smatralo da su ti događaji povezani s ispitivanim liječenjem.

Sveukupna analiza sigurnosti je konzistentna s prethodno prijavljenim podacima i procjena omjera rizika i koristi ostala je nepromijenjena za primjenu eltrombopaga u bolesnika s ITP-om.

Tablica 9 Udio bolesnika s održanim odgovorom bez liječenja u 12. mjesecu i u 24. mjesecu (potpuni skup podataka za analizu) u TAPER-u

	Svi bolesnici N = 105		Testiranje hipoteze	
	n (%)	95 % CI	p-vrijednost	Odbaciti H0
1. korak: Bolesnici koji su najmanje jednom postigli broj trombocita $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
2. korak: Bolesnici koji su održali stabilni broj trombocita tijekom 2 mjeseca nakon postizanja $100\ 000/\mu\text{l}$ (bez broja $< 70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
3. korak: Bolesnici koji su mogli postupno smanjivati dozu eltrombopaga do prekida liječenja, održavajući broj trombocita $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez događaja krvarenja ili korištenja bilo kojeg liječenja za hitne slučajeve	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
4. korak: Bolesnici s održanim odgovorom bez liječenja do 12. mjeseca, s održanim brojem trombocita $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez događaja krvarenja ili korištenja bilo kojeg liječenja za hitne slučajeve	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	$< 0,0001^*$	Da
5. korak: Bolesnici s održanim odgovorom bez liječenja od 12. mjeseca do 24. mjeseca, održavajući broj trombocita $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez događaja krvarenja ili korištenja bilo kojeg liječenja za hitne slučajeve	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N: Ukupni broj bolesnika u skupini liječenja. To je nazivnik u izračunu postotka (%).

n: Broj bolesnika u odgovarajućoj kategoriji.

95 % CI za distribuciju učestalosti je izračunat korištenjem egzaktna metode Clopper-Pearson. Clopper-Pearson test je korišten za testiranje je li udio bolesnika s odgovorom bio $> 15\%$. CI i p-vrijednosti su prijavljene.

* Ukazuje na statističku značajnost (jednostranu) pri razini 0,05.

Rezultati analize odgovora na liječenje prema vremenu od dijagnoze ITP-a

Ad-hoc analiza je provedena u $n = 105$ bolesnika prema vremenu od dijagnoze ITP-a kako bi se procijenio odgovor na eltrombopag u četiri različite kategorije ITP-a prema vremenu od dijagnoze (novodijagnosticirani ITP < 3 mjeseca, perzistentni ITP od 3 do < 6 mjeseci, perzistentni ITP od 6 do ≤ 12 mjeseci, i kronični ITP > 12 mjeseci). 49 % bolesnika ($n = 51$) imalo je dijagnozu ITP-a < 3 mjeseca, 20 % ($n = 21$) od 3 do < 6 mjeseci, 17 % ($n = 18$) od 6 do ≤ 12 mjeseci i 14 % ($n = 15$) > 12 mjeseci.

Do zaključnog datuma (22. listopada 2021.), bolesnici su bili izloženi eltrombopagu uz medijan (Q1-Q3) trajanja od 6,2 mjeseca (2,3-12,0 mjeseci). Medijan (Q1-Q3) broja trombocita na početku je bio $16\ 000/\mu\text{l}$ (7 800-28 000/ μl).

Odgovor prema broju trombocita, definiran kao broj trombocita $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ barem jednom do 9. tjedna bez liječenja za hitne slučajeve, je postignut u 84 % (95 % CI: 71 % to 93 %) novodijagnosticiranih bolesnika s ITP-om, 91 % (95 % CI: 70 % to 99 %) bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 3 do < 6 mjeseci), 94 % (95 % CI: 73 % do 100 %) bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 6 do ≤ 12 mjeseci), i u 87 % (95 % CI: 60 % to 98 %) bolesnika s kroničnim ITP-om.

Stopa potpunog odgovora, definiranog kao broj trombocita $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ barem jednom do 9. tjedna bez liječenja za hitne slučajeve, bila je 75 % (95 % CI: 60 % to 86 %) u novodijagnosticiranih bolesnika s ITP-om, 76 % (95 % CI: 53 % do 92 %) u bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a od 3 do < 6 mjeseci), 72 % (95 % CI: 47 % do 90 %) u bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 6 do ≤ 12 mjeseci), i u 87 % (95 % CI: 60 % do 98 %) bolesnika s kroničnim ITP-om.

Stopa održanog odgovora, definirana kao broj trombocita $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ tijekom najmanje 6 od 8 uzastopnih procjena bez liječenja za hitne slučajeve tijekom prvih 6 mjeseci u ispitivanju, bila je 71 % (95 % CI: 56 % do 83 %) u novodijagnosticiranih bolesnika s ITP-om, 81 % (95 % CI: 58 % do 95 %) u bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a u trajanju od 3 do < 6 mjeseci), 72 % (95 % CI: 47 % do 90,3 %) u bolesnika s perzistentnim ITP-om (s dijagnozom ITP-a od 6 do ≤ 12 mjeseci), i 80 % (95 % CI: 52 % do 96 %) u bolesnika s kroničnim ITP-om.

Kada je ocijenjeno prema ljestvici krvarenja WHO-a, udio bolesnika s novodijagnosticiranim i perzistentnim ITP-om bez krvarenja u 4. tjednu bio je u rasponu od 88 % do 95 % u usporedbi s 37 % do 57 % na početku. Za bolesnike s kroničnim ITP-om to je bilo 93 % u usporedbi sa 73 % na početku.

Sigurnost eltrombopaga bila je konzistentna u svim kategorijama ITP-a i u skladu s njegovim poznatim sigurnosnim profilom.

Nisu provedena klinička ispitivanja koja uspoređuju eltrombopag s drugim opcijama liječenja (npr. splenektomija). Prije uvođenja terapije treba razmotriti dugotrajnu sigurnost eltrombopaga.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do 17 godina)

Sigurnost i djelotvornost eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika bile su istraživane u dva ispitivanja.

TRA115450 (PETIT2):

Mjera primarnog ishoda bila je održani odgovor, definiran kao udio bolesnika koji su primali eltrombopag, u usporedbi s placebom, i koji su postigli broj trombocita $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ tijekom najmanje 6 od 8 tjedana (bez terapije za hitne slučajeve), između 5. i 12. tjedna tijekom dvostruko slijepog randomiziranog razdoblja. Bolesnicima je dijagnosticiran kronični ITP najmanje 1 godinu i bili su refraktorni ili imali relaps na najmanje jednoj prethodnoj terapiji za ITP ili nisu mogli nastaviti druge terapije za ITP iz medicinskog razloga te su imali broj trombocita $< 30\,000/\mu\text{l}$. Devedeset dvoje bolesnika bilo je randomizirano prema tri stratuma dobnih kohorti (2:1) na primanje eltrombopaga (n = 63) ili placeba (n = 29). Doza eltrombopaga mogla se prilagođavati na temelju pojedinačnog broja trombocita.

Ukupno je značajno veći udio bolesnika na eltrombopagu (40 %) u usporedbi s onima na placebo (3 %) postigao mjeru primarnog ishoda (omjer izgleda: 18,0 [95 % CI: 2,3; 140,9] $p < 0,001$), što je bilo slično u sve tri dobne kohorte (tablica 10).

Tablica 10 Stope održanog trombocitnog odgovora prema dobnoj kohorti u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim ITP-om

	Eltrombopag n/N (%) [95 % CI]	Placebo n/N (%) [95 % CI]
Kohorta 1 (12 do 17 godina)	9/23 (39 %) [20 %, 61 %]	1/10 (10 %) [0 %, 45 %]
Kohorta 2 (6 do 11 godina)	11/26 (42 %) [23 %, 63 %]	0/13 (0 %) [N/A]
Kohorta 3 (1 do 5 godina)	5/14 (36 %) [13 %, 65 %]	0/6 (0 %) [N/A]

Statistički manje bolesnika na eltrombopagu trebalo je liječenje za hitne slučajeve tijekom randomiziranog razdoblja u usporedbi s bolesnicima na placebo (19 % [12/63] vs. 24 % [7/29], $p = 0,032$).

Na početku je 71 % bolesnika u eltrombopag skupini te 69 % u placebo skupini prijavilo bilo kakvo krvarenje (WHO stupanj 1-4). U 12. tjednu udio bolesnika na eltrombopagu koji su prijavili bilo

kakvo krvarenje smanjen je na polovicu od početnog (36 %). Za usporedbu, u 12. tjednu 55 % bolesnika na placebo prijavilo je neko krvarenje.

Bolesnici su smjeli smanjiti ili prekinuti početnu terapiju za ITP samo tijekom otvorene faze ispitivanja i 53 % (8/15) bolesnika moglo je smanjiti (n = 1) ili prekinuti (n = 7) početnu terapiju za ITP, uglavnom kortikosteroide, bez potrebe za terapijom za hitne slučajeve.

TRA108062 (PETIT):

Mjera primarnog ishoda bila je udio bolesnika koji su postigli broj trombocita $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ najmanje jedanput između 1. i 6. tjedna randomiziranog razdoblja. Bolesnicima je dijagnosticiran ITP najmanje 6 mjeseci i bili su refraktorni ili imali relaps na najmanje jednoj prethodnoj terapiji za ITP s brojem trombocita $< 30\,000/\mu\text{l}$ (n = 67). Tijekom randomiziranog razdoblja ispitivanja bolesnici su bili randomizirani prema tri stratuma dobnih kohorti (2:1) na eltrombopag (n = 45) ili placebo (n = 22). Doza eltrombopaga mogla se prilagođavati na temelju pojedinačnog broja trombocita.

Ukupno je značajno veći udio bolesnika na eltrombopagu (62 %) u usporedbi s bolesnicima na placebo (32 %) ostvario mjeru primarnog ishoda (omjer izgleda: 4,3 [95 % CI: 1,4; 13,3] p = 0,011).

Održani odgovor je uočen kod 50 % bolesnika s odgovorom na početku tijekom 20 od 24 tjedna u ispitivanju PETIT 2 i tijekom 15 od 24 tjedna u ispitivanju PETIT.

Ispitivanja kroničnog hepatitisa C povezanog s trombocitopenijom

U dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja procjenjivana je djelotvornost i sigurnost primjene eltrombopaga u liječenju trombocitopenije u bolesnika s HCV infekcijom. U ispitivanju ENABLE 1 je kao antivirusno liječenje korišten peginterferon alfa-2a uz ribavirin, a u ispitivanju ENABLE 2 peginterferon alfa-2b uz ribavirin. Bolesnici nisu primali antivirusne lijekove koji djeluju direktno. U oba ispitivanja su bolesnici s brojem trombocita $< 75\,000/\mu\text{l}$ uključeni i stratificirani prema broju trombocita ($< 50\,000/\mu\text{l}$ i $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ do $< 75\,000/\mu\text{l}$), HCV RNA pri probiru ($< 800\,000\text{ IU/ml}$ i $\geq 800\,000\text{ IU/ml}$) te HCV genotipu (genotip 2/3, i genotip 1/4/6).

Ishodišne karakteristike bolesti bile su slične u oba ispitivanja i bile su u skladu s HCV populacijom bolesnika s kompenziranom cirozom. Većina bolesnika imala je HCV genotip 1 (64 %) i premoštavajuću („bridging“) fibrozu/cirozu. Trideset jedan posto bolesnika je ranije liječeno terapijom za HCV, primarno pegiliranim interferonom uz ribavirin. Medijan početnog broja trombocita bio je $59\,500/\mu\text{l}$ u obje terapijske skupine: 0,8 % uključenih bolesnika imalo je broj trombocita $< 20\,000/\mu\text{l}$, 28 % $< 50\,000/\mu\text{l}$, a 72 % $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.

Ispitivanja su se sastojala od dvije faze - faze prije antivirusnog liječenja i faze tijekom antivirusnog liječenja. U fazi prije antivirusnog liječenja, bolesnici su otvoreno primali eltrombopag kako bi povećali broj trombocita na $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ u ENABLE 1 i $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ u ENABLE 2 ispitivanju. Medijan vremena potrebnog da se dostigne ciljni broj trombocita $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) ili $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) bio je 2 tjedna.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja je bila održani virološki odgovor (engl. *sustained virologic response*, SVR), definiran kao postotak bolesnika s nemjerljivoj razinom HCV-RNA u 24. tjednu nakon završetka planiranog razdoblja liječenja.

U oba HCV ispitivanja, značajno veći udio bolesnika koji je liječen eltrombopagom (n = 201, 21 %), postigao je SVR u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (n = 65, 13 %) (vidjeti tablicu 11). Poboľšanje u udjelu bolesnika koji su postigli SVR bilo je konzistentno kroz sve podskupine u randomizacijskom stratumu (početni broj trombocita ($< 50\,000$ nasuprot $\geq 50\,000$), količina virusa ($< 800\,000\text{ IU/ml}$ nasuprot $\geq 800\,000\text{ IU/ml}$) i genotip (2/3 nasuprot 1/4/6)).

Tablica 11 Virološki odgovor bolesnika s HCV-om u ENABLE 1 i ENABLE 2

	Zbirni podaci		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Bolesnici koji su dostigli ciljni broj trombocita i započeli antivirusno liječenje ^c	1439/1520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Ukupni broj bolesnika koji ulaze u fazu antivirusnog liječenja	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
	% bolesnika koji su postigli virološki odgovor					
Ukupni SVR^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV RNA Genotip</i>						
Genotip 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotip 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Razina albumina^f</i>						
≤ 35 g/l	11	8				
> 35 g/l	25	16				
<i>MELD indeks^f</i>						
> 10	18	10				
≤ 10	23	17				
^a	Eltrombopag dan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2a (180 µg jednom tjedno tijekom 48 tjedana za genotip 1/4/6; 24 tjedna za genotip 2/3) uz ribavirin (800 do 1200 mg dnevno u 2 odvojene peroralne doze)					
^b	Eltrombopag dan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b (1,5 µg/kg jednom tjedno tijekom 48 tjedana za genotip 1/4/6; 24 tjedna za genotip 2/3) uz ribavirin (800 do 1400 mg peroralno u 2 odvojene doze)					
^c	Ciljni broj trombocita bio je ≥ 90 000/µl u ENABLE 1 i ≥ 100 000/µl u ENABLE 2. U ENABLE 1 ispitivanju, 682 bolesnika su randomizirana za fazu antivirusnog liječenja; međutim, 2 su bolesnika povukla pristanak prije početka uzimanja antivirusnog liječenja					
^d	<i>p</i> -vrijednost < 0,05 za eltrombopag u odnosu na placebo					
^e	64 % bolesnika koji su sudjelovali u ENABLE 1 i ENABLE 2 imali su genotip 1					
^f	post-hoc analize					

Druga sekundarna otkrića ispitivanja uključivala su sljedeće: značajno manje bolesnika koji su primali terapiju eltrombopagom je ranije prekinulo antivirusno liječenje u usporedbi s placebo (45 % nasuprot 60 %, $p < 0,0001$). U usporedbi s placebo veći udio bolesnika na eltrombopagu nije trebao smanjiti dozu antivirusnog lijeka (45 % nasuprot 27 %). Liječenje eltrombopagom je odgodilo i smanjilo broj smanjenja doze peginterferona.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka eltrombopaga u svim podskupinama pedijatrijske populacije u sekundarnoj tromocitopeniji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Teška aplastična anemija

Eltrombopag se proučavao u otvorenom ispitivanju s jednom skupinom koje se provodilo u jednom centru, u 43 bolesnika sa SAA-om s refrakternom trombocitopenijom nakon najmanje jedne prethodne imunosupresivne terapije (IST), koji su imali broj trombocita ≤ 30 000/µl.

Za većinu bolesnika, 33 (77 %), smatralo se da imaju „primarnu refrakternu bolest“, definiranu kao izostanak prethodnog odgovarajućeg odgovora na IST u bilo kojoj lozi. Preostalih 10 bolesnika imalo je nedovoljan odgovor trombocita na prethodne terapije. Svih 10 primilo je najmanje 2 prethodna IST režima, a 50 % primilo je najmanje 3 prethodna IST režima. Bolesnici s dijagnozom Fanconijeve

anemije, infekcije koja ne odgovara na primjerenu terapiju, s veličinom klona PNH u neutrofilima od $\geq 50\%$, bili su isključeni iz sudjelovanja.

Na početku je medijan broja trombocita bio 20 000/ μ l, hemoglobin je bio 8,4 g/dl, ABN je bio $0,58 \times 10^9/l$, a apsolutni broj retikulocita bio je $24,3 \times 10^9/l$. Osamdeset šest posto bolesnika bilo je ovisno o transfuziji eritrocita, a 91 % je bilo ovisno o transfuziji trombocita. Većina bolesnika (84 %) primila je najmanje 2 prethodne imunosupresivne terapije. Troje bolesnika imalo je citogenetske abnormalnosti na početku.

Primarni ishod bio je hematološki odgovor procijenjen nakon 12 tjedana liječenja eltrombopagom. Hematološki odgovor bio je definiran kao ispunjavanje jednog ili više od sljedećih kriterija:

1) povećanje broja trombocita do 20 000/ μ l iznad početne vrijednosti ili stabilni brojevi trombocita uz neovisnost o transfuziji u trajanju od najmanje 8 tjedana; 2) povišenje hemoglobina za $> 1,5$ g/dl, ili smanjenje u ≥ 4 jedinice transfuzije eritrocita tijekom 8 uzastopnih tjedana; 3) povišenje apsolutnog broja neutrofila (ABN) od 100 % ili povišenje ABN-a od $> 0,5 \times 10^9/l$.

Stopa hematološkog odgovora bila je 40 % (17/43 bolesnika; 95 % CI 25, 56), pri čemu je većina bila s odgovorom u jednoj lozi (13/17, 76 %) te su bila 3 odgovora u dvije loze i 1 odgovor u tri loze u 12. tjednu. Primjena eltrombopaga prekinuta je nakon 16 tjedana ako nije bio uočen hematološki odgovor ili neovisnost o transfuziji. Bolesnici koji su imali odgovor nastavili su terapiju u produženoj fazi ispitivanja. Ukupno je 14 bolesnika uključeno u produženu fazu ispitivanja. Devetero od tih bolesnika postiglo je odgovor u više loza, 4 od 9 je nastavilo liječenje, a 5 je postupno prekinulo terapiju eltrombopagom i održalo odgovor (medijan praćenja: 20,6 mjeseci, raspon: 5,7 do 22,5 mjeseci). Preostalih 5 bolesnika prekinulo je liječenje, troje zbog relapsa prilikom posjete u 3. mjesecu produžene faze.

Tijekom liječenja eltrombopagom 59 % (23/39) postalo je neovisno o transfuziji trombocita (28 dana bez transfuzije trombocita), a 27 % (10/37) postalo je neovisno o transfuziji eritrocita (56 dana bez transfuzije eritrocita). Najduže razdoblje bez transfuzije trombocita za bolesnike bez odgovora bilo je 27 dana (medijan). Najduže razdoblje bez transfuzije trombocita za bolesnike s odgovorom bilo je 287 dana (medijan). Najduže razdoblje bez transfuzije eritrocita za bolesnike bez odgovora bilo je 29 dana (medijan). Najduže razdoblje bez transfuzije eritrocita za bolesnike s odgovorom bilo je 266 dana (medijan).

Više od 50 % bolesnika s odgovorom koji su bili na početku ovisni o transfuziji imalo je smanjenje od $> 80\%$ u potrebama za transfuzijom i trombocita i eritrocita u usporedbi s početnim stanjem.

Preliminarni rezultati iz potpornog ne-randomiziranog otvorenog ispitivanja faze II s jednom skupinom (ispitivanje ELT116826) u refrakternih bolesnika s teškom aplastičnom anemijom koje je trenutno u tijeku, pokazali su konzistentne rezultate. Podaci su ograničeni na 21 od planiranih 60 bolesnika s hematološkim odgovorima prijavljenim u 52 % bolesnika u 6 mjeseci. U 45 % bolesnika zabilježeni su odgovori u više loza.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost oralne primjene eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 17 godina s refraktornim/relapsnim (kohorta A; n = 14) ili prethodno neliječenim (kohorta B; n = 37) SAA-om ocjenjuje se u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju eskalacije doze intraindividualno u bolesnika (N = 51) koje je trenutno u tijeku (ispitivanje CETB115E2201) (također vidjeti dio 4.2). Kohorta A sastojala se od 14 bolesnika s refraktornim (6 bolesnika) ili relapsnim (8 bolesnika) SAA-om. Tih 14 bolesnika primilo je jednu od dvije mogućnosti liječenja: 1) eltrombopag plus konjski antitimocitni globulin (hATG)/ciklosporin A (CsA) ili 2) eltrombopag plus CsA. U kohorti B, 37 SAA bolesnika koji prethodno nisu primali imunosupresivnu terapiju (engl. *immunosuppressive therapy*, IST) liječeno je hATG-om i CsA-om uz eltrombopag. Trajanje liječenja bilo je 26 tjedana uz dodatni period praćenja od 52 tjedna.

Početna doza eltrombopaga bila je 25 mg dnevno u bolesnika u dobi od 1 do < 6 godina i 50 mg dnevno u bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina, bez obzira na etničku pripadnost. Eskalacije doza

intraindividualno u bolesnika bile su dozvoljene svaka 2 tjedna sve dok bolesnik nije postigao ciljnu broj trombocita ili dosegao maksimalnu dozu (150 mg), što god se prvo dogodilo.

Primarni cilj bio je karakterizirati farmakokinetiku eltrombopaga pri najvišoj pojedinačnoj dozi u stanju dinamičke ravnoteže (vidjeti dio 5.2). Sekundarni ciljevi djelotvornosti bili su procijeniti ukupnu stopu odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) i stopu odgovora trombocita (engl. *platelet response rate*, PRR) te procijeniti neovisnost o transfuziji trombocita i eritrocita.

ORR je definiran kao udio bolesnika koji su imali ili potpuni odgovor (engl. *complete response*, CR) ili djelomični odgovor (engl. *partial response*, PR). CR je definiran kao ispunjavanje kriterija neovisnosti o transfuziji trombocita i eritrocita, normalnog hemoglobina s obzirom na dob, broja trombocita $> 100 \times 10^9/l$ i apsolutnog broja neutrofila $> 1,5 \times 10^9/l$. PR je definiran kao ispunjavanje najmanje dva ili više sljedećih kriterija: apsolutni broj retikulocita $> 30 \times 10^9/l$, broj trombocita $> 30 \times 10^9/l$, apsolutni broj neutrofila $> 0,5 \times 10^9/l$ iznad početne vrijednosti s neovisnošću o transfuziji tijekom najmanje 28 dana za transfuziju trombocita i 56 dana za transfuziju eritrocita. PRR je također definiran kao udio bolesnika koji su imali ili potpuni odgovor (CR) ili djelomični odgovor (PR). CR je definiran kao ispunjavanje kriterija broja trombocita $> 100 \times 10^9/l$. PR je definiran kao ispunjavanje kriterija broja trombocita $> 30 \times 10^9/l$.

Medijan dobi u ukupnoj populaciji bio je 10 godina (raspon: 2 do 17 godina), 54,9 % bolesnika bili su muškarci, a 58,8 % bolesnika bili su bijelci. Medijan indeksa tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) bio je 17,9 kg/m². Bilo je 12 bolesnika u dobi < 6 godina i 39 bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina.

ORR je bio 19,6 % u 12. tjednu, 52,9 % u 26. tjednu, 45,1 % u 52. tjednu i 45,1 % u 78. tjednu za sve bolesnike. ORR je općenito bio veći u kohorti A nego u kohorti B (npr. 71,4 % naspram 45,9 % u 26. tjednu). PRR je bio 47,1 % u 12. tjednu, 56,9 % u 26. tjednu, 51,0 % u 52. tjednu i 49,0 % u 78. tjednu.

Dvadeset i osam (7 bolesnika u kohorti A i 21 bolesnik u kohorti B) od 42 bolesnika koji su na početku bili ovisni o transfuziji eritrocita postali su neovisni o transfuziji tijekom najmanje 56 dana tijekom ispitivanja. Do zaključnog datuma za prikupljanje podataka (22. travnja 2022.), medijan najduljeg razdoblja bez transfuzije eritrocita bio je 264 dana za 34 bolesnika (raspon: 58 do 1074), 321 dan (raspon: 185 do 860 dana) za kohortu A i 259 dana (raspon: 58 do 1074 dana) za kohortu B. Trideset i tri (8 bolesnika u kohorti A i 25 bolesnika u kohorti B) od 43 bolesnika koji su na početku bili ovisni o transfuziji trombocita postali su neovisni o transfuziji tijekom najmanje 28 dana tijekom ispitivanja. Do zaključnog datuma za prikupljanje podataka, medijan najduljeg razdoblja bez transfuzije trombocita bio je 263 dana (raspon: 34 do 1067 dana) za 40 bolesnika, 268 dana (raspon: 36 do 860 dana) za kohortu A i 250 dana (raspon: 34 do 1067 dana) za kohortu B.

Rezultati sigurnosti primjene bili su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom eltrombopaga (vidjeti dio 4.8).

Rezultati djelotvornosti nisu bili dovoljni za donošenje zaključka o djelotvornosti eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika sa SAA-om.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika

Podaci o koncentraciji eltrombopaga u plazmi kroz vrijeme, prikupljeni u 88 bolesnika s ITP-om u ispitivanjima TRA100773A i TRA100773B, udruženi su s podacima 111 zdravih odraslih ispitanika u analizi farmakokinetike u populaciji. Prikazani su AUC_(0-τ) eltrombopaga u plazmi i procjene C_{max} za bolesnike s ITP-om (tablica 12).

Tablica 12 Geometrijska srednja vrijednost (95 %-ni interval pouzdanosti) farmakokinetičkih parametara eltrombopaga u stanju dinamičke ravnoteže, za odrasle osobe s ITP-om

Doza eltrombopaga, jednom dnevno	N	AUC _(0-τ) ^a , μg.h/ml	C _{max} ^a , μg/ml
30 mg	28	47 (39; 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88; 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143; 198)	12,7 (11,0; 14,5)
^a AUC _(0-τ) i C _{max} temeljeni na post-hoc procjenama farmakokinetike u populaciji.			

Podaci o koncentraciji eltrombopaga u plazmi tijekom vremena za 590 bolesnika s HCV-om uključenih u fazu III ispitivanja TPL103922/ENABLE 1 i TPL108390/ENABLE 2 bile su združene s podacima bolesnika s HCV-om uključenih u fazu II ispitivanja TPL102357 i zdravih odraslih ispitanika u populaciji za PK analizu. Procjene C_{max} i AUC_(0-τ) eltrombopaga u plazmi za odrasle bolesnike s HCV-om uključene u fazu III ispitivanja za svaku ispitivanu dozu prikazane su u tablici 13.

Tablica 13 Geometrijska srednja vrijednost (95 % CI) stanja dinamičke ravnoteže farmakokinetičkih parametara eltrombopaga u plazmi u bolesnika s kroničnim HCV-om

Doza eltrombopaga (jednom dnevno)	N	AUC _(0-τ) (μg.h/ml)	C _{max} (μg/ml)
25 mg	330	118 (109; 128)	6,40 (5,97; 6,86)
50 mg	119	166 (143; 192)	9,08 (7,96; 10,35)
75 mg	45	301 (250; 363)	16,71 (14,26; 19,58)
100 mg	96	354 (304; 411)	19,19 (16,81; 21,91)
AUC _(0-τ) i C _{max} temeljeni na populacijskoj PK post-hoc procjeni pri najvišoj dozi u podacima za svakog bolesnika.			

Apsorpcija i bioraspoloživost

Apsorbirani eltrombopag doseže vršnu koncentraciju 2-6 sati nakon peroralne primjene. Istodobna primjena eltrombopaga s antacidima i ostalim proizvodima koji sadrže polivalentne katione poput mliječnih proizvoda ili preparata minerala, značajno smanjuju izloženost eltrombopagu (vidjeti dio 4.2). U ispitivanju relativne bioraspoloživosti u odraslih, eltrombopag prašak za oralnu suspenziju uzrokovao je 22 % viši plazmatski AUC_(0-∞) od formulacije filmom obložene tablete. Apsolutna oralna bioraspoloživost eltrombopaga nakon primjene u ljudi nije ustanovljena. Na temelju izlučivanja mokraćom i metabolita eliminiranih stolicom, oralna apsorpcija lijeka nakon primjene jedne doze otopine eltrombopaga od 75 mg, procijenjena je da iznosi barem 52 %.

Distribucija

Eltrombopag se izrazito veže za proteine ljudske plazme (> 99,9 %), prvenstveno za albumin. Eltrombopag je supstrat BCRP-a, ali ne i P-glikoprotein-a ili OATP1B1.

Biotransformacija

Eltrombopag se primarno metabolizira cijepanjem, oksidacijom i konjugacijom s glukuronskom kiselinom, glutationom ili cisteinom. U ispitivanju kod kojeg je korišten radioaktivno obilježen lijek u ljudi, eltrombopag je bio odgovoran za otprilike 64 % AUC_{0-∞} radioaktivnog ugljika u plazmi. Manje

značajni metaboliti nastali glukuronidacijom i oksidacijom su također detektirani. *In vitro* ispitivanja upućuju na to da su CYP1A2 i CYP2C8 odgovorni za oksidativni metabolizam eltrombopaga. Uridin difosfoglukuronil transferaze UGT1A1 i UGT1A3 su odgovorne za glukuronidaciju, a bakterije u donjem dijelu probavnog sustava bi mogle biti odgovorne za put odstranjivanja cijepanjem.

Eliminacija

Apsorbirani eltrombopag se vrlo opsežno metabolizira. Glavni put izlučivanja je putem stolice (59 %), dok se 31 % doze nađe u mokraći u obliku metabolita. Nepromijenjeni eltrombopag se ne nalazi u urinu. Nepromijenjeni eltrombopag izlučen stolicom čini otprilike 20 % doze. Poluvrijeme eliminacije eltrombopaga iz plazme iznosi otprilike 21-32 sata.

Farmakokinetičke interakcije

Prema humanim ispitivanjima s radioaktivno obilježenim eltrombopagom, glukuronidacija igra malu ulogu u metabolizmu eltrombopaga. Ispitivanja na humanim mikrosomima jetre identificirala su UGT1A1 i UGT1A3 kao enzime odgovorne za glukuronidaciju eltrombopaga. Eltrombopag je bio i inhibitor niza UGT enzima *in vitro*. Klinički značajne interakcije s lijekovima, koje bi uključivale glukuronidaciju, se ne očekuju zbog ograničenog doprinosa pojedinih UGT enzima glukuronidaciji eltrombopaga.

Otprilike 21 % primijenjene doze eltrombopaga je podvrgnuto oksidativnom metaboliziranju. Ispitivanja na humanim jetrenim mikrosomima identificirala su CYP1A2 i CYP2C8 kao enzime odgovorne za oksidaciju eltrombopaga. Na temelju *in vitro* i *in vivo* podataka, eltrombopag ne inhibira niti inducira CYP enzime (vidjeti dio 4.5).

In vitro ispitivanja pokazuju da je eltrombopag inhibitor OATP1B1 transportera i inhibitor BCRP transportera i da je eltrombopag povećao izloženost supstrata OATP1B1 i BCRP rosuvastatina u kliničkom ispitivanju interakcije lijekova (vidjeti dio 4.5). U kliničkim ispitivanjima s eltrombopagom bila je preporučena redukcija doze statina za 50 %.

Eltrombopag tvori kelate s polivalentnim kationima poput željeza, kalcija, magnezija, aluminija, selenia i cinka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

In vitro ispitivanja pokazala su da eltrombopag nije supstrat za polipeptidni transporter organskih aniona OATP1B1, nego je njegov inhibitor (IC_{50} vrijednost od 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]). *In vitro* ispitivanja su također pokazala da je eltrombopag supstrat i inhibitor proteina rezistencije raka dojke (BCRP) (IC_{50} vrijednost od 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]).

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika eltrombopaga proučavana je nakon primjene eltrombopaga odraslim bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega. Nakon jednokratne primjene doze od 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga je bila 32 % do 36 % niža u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, i 60 % niža u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, u odnosu na zdrave dobrovoljce. Postojala je i značajna varijabilnost i preklapanje u izloženostima između bubrežnih bolesnika i zdravih dobrovoljaca. Koncentracije nevezanog eltrombopaga (aktivni oblik), koji se inače u visokom postotku veže za proteine plazme, nisu bile mjerene. Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega moraju uzimati eltrombopag s oprezom i biti detaljno praćeni, npr. kontrolom kreatinina u krvi i/ili analizom urina (vidjeti dio 4.2). Djelotvornost i sigurnost eltrombopaga nije ustanovljena za bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega i jetre.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika eltrombopaga proučavana je nakon primjene eltrombopaga odraslim bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre. Nakon jednokratne primjene doze od 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ eltrombopaga je bila 41 % viša u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre, i 80 % do 93 % viša u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre, u odnosu na zdrave dobrovoljce. Postojala je i značajna varijabilnost i preklapanje u izloženostima između bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i zdravih dobrovoljaca. Koncentracije nevezanog eltrombopaga (aktivan), koji se inače u visokom postotku veže za proteine plazme, nisu bile mjerene.

Utjecaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku eltrombopaga nakon ponovljene primjene procjenjivan je koristeći analize farmakokinetike u populaciji 28 zdravih odraslih osoba i 714 bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (673 bolesnika s HCV-om i 41 bolesnik s kroničnom bolešću jetre druge etiologije). Od 714 bolesnika, 642 su bili s blagim oštećenjem funkcije jetre, 67 s umjerenim oštećenjem funkcije jetre i 2 s teškim oštećenjem funkcije jetre. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, bolesnici s blagim oštećenjem funkcije jetre imali su približno 111 % (95 % CI: 45 % do 283 %) više vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi, dok su bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije jetre imali 183 % (95 % CI: 90 % do 459 %) više vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi.

Stoga, eltrombopag ne bi smjeli uzimati bolesnici s ITP-om s oštećenjem funkcije jetre (≥ 5 bodova prema Child-Pugh ljestvici) osim ako očekivana dobrobit ne nadmašuje već poznati rizik za trombozu portalne vene (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Za bolesnike sa HCV-om treba započeti terapiju eltrombopagom dozom od 25 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.2).

Rasa

Utjecaj etničke (istočnoazijske) pripadnosti na farmakokinetiku eltrombopaga procjenjivan je koristeći podatke iz populacijske analize farmakokinetike 111 zdravih odraslih osoba (31 iz istočne Azije) i 88 bolesnika s ITP-om (18 iz istočne Azije). Na temelju procjena iz spomenute analize istočnoazijski bolesnici s ITP-om, imali su otprilike 49 % više plazmatske vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u odnosu na ne-istočnoazijske bolesnike pretežno bijele rase (vidjeti dio 4.2).

Utjecaj pripadnosti istočno/jugoistočnoazijskoj etničkoj skupini na farmakokinetiku eltrombopaga je procijenjen koristeći analizu populacijske farmakokinetike u 635 bolesnika s HCV-om (145 iz istočne Azije i 69 iz jugoistočne Azije). Temeljem procjena analize populacijske farmakokinetike, bolesnici iz istočne/jugoistočne Azije imali su približno 55 % veće vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi u usporedbi s bolesnicima drugih rasa koji su bili većinom bijele rase (vidjeti dio 4.2).

Spol

Utjecaj spola na farmakokinetiku eltrombopaga procjenjivan je koristeći podatke iz populacijske analize farmakokinetike 111 zdravih odraslih osoba (14 žena) i 88 bolesnika s ITP-om (57 žena). Na temelju procjena iz spomenute analize, žene s ITP-om imale su otprilike 23 % više plazmatske vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u odnosu na muškarce, a bez prilagođavanja obzirom na tjelesnu težinu.

Utjecaj spola na farmakokinetiku eltrombopaga procijenjen je koristeći analizu populacijske farmakokinetike na 635 bolesnika s HCV-om (260 žena). Temeljem procijenjenog modela, bolesnice s HCV-om imale su približno 41 % više vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi u usporedbi s muškim bolesnicima.

Dob

Utjecaj dobi na farmakokinetiku eltrombopaga procijenjen je koristeći analizu populacijske farmakokinetike na 28 zdravih ispitanika, 673 bolesnika s HCV-om i 41 bolesnik s kroničnom bolešću jetre druge etiologije u rasponu od 19 do 74 godina starosti. Ne postoje farmakokinetički podatci o korištenju eltrombopaga u bolesnika ≥ 75 godina. Temeljem procijenjenog modela, stariji

(≥ 65 godina) bolesnici imali su približno 41 % veće vrijednosti $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u plazmi u usporedbi s mlađim bolesnicima (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do 17 godina)

Farmakokinetika eltrombopaga ocijenjena je u 168 pedijatrijskih bolesnika s ITP-om koji su primali dozu jednom dnevno u dva ispitivanja, TRA108062/PETIT i TRA115450/PETIT-2. Prividni klirens eltrombopaga iz plazme nakon peroralne primjene (CL/F) povećao se s povećanjem tjelesne težine. Učinci rase i spola na procjene plazmatskog CL/F -a eltrombopaga bili su dosljedni između pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Istočno/jugoistočnoazijski pedijatrijski bolesnici s ITP-om imali su otprilike 43 % više vrijednosti plazmatskog $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u usporedbi s ne-azijskim bolesnicima. Ženski pedijatrijski bolesnici s ITP-om imali su otprilike 25 % više vrijednosti plazmatskog $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopaga u odnosu na muške bolesnike.

Farmakokinetički parametri eltrombopaga u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om prikazani su u tablici 14.

Tablica 14 Geometrijska srednja vrijednost (95 % CI) farmakokinetičkih parametara plazmatskog eltrombopaga u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om (režim doziranja 50 mg jednom dnevno)

Dob	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
12 do 17 godina (n = 62)	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6 do 11 godina (n = 68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1 do 5 godina (n = 38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)
Podaci prikazani kao geometrijske srednje vrijednosti (95 % CI). $AUC_{(0-\tau)}$ i C_{max} temeljeni na post-hoc procjenama populacijske farmakokinetike.		

Podaci o farmakokinetici eltrombopaga u plazmi prikupljeni pri najvišoj individualnoj dozi u stanju dinamičke ravnoteže u 38 pedijatrijskih bolesnika na prvoj liniji (kohorta B) ili drugoj liniji (kohorta A) liječenja SAA-a uključenih u ispitivanje CETB115E2201 prikazani su nakon prilagodbe na uobičajenu dozu od 50 mg u tablici 15. Sveukupno, klirens eltrombopaga bio je niži, a izloženost eltrombopagu u plazmi bila je viša za bolesnike u dobi od 2 do < 6 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi od 6 do < 18 godina.

Tablica 15 Farmakokinetički parametri eltrombopaga u stanju dinamičke ravnoteže u CETB115E2201, prilagođeni dozi od 50 mg, pri najvišoj pojedinačnoj dozi (12. tjedan ili kasnije) prema kohorti i dobnoj skupini

Liječenje	Dobna skupina	Statistika	AUC _(0-τ) (μg.hr/ml)	C _{max} (μg/ml)
Kohorta A (N = 11)	2 do < 6 godina	n	1	1
		Geo-srednja vrijednost	272	16,1
		Geo-CV %		
	6 do < 18 godina	n	5	7
		Geo-srednja vrijednost	306	14,5
		Geo-CV %	63,8	58,2
Kohorta B (N = 27)	2 do < 6 godina	n	6	8
		Geo-srednja vrijednost	502	27,1
		Geo-CV %	65,6	40,6
	6 do < 18 godina	n	10	15
		Geo-srednja vrijednost	275	15,6
		Geo-CV %	52,6	47,2
Ukupno bolesnika (N = 38)	2 do < 6 godina	n	7	9
		Geo-srednja vrijednost	460	25,6
		Geo-CV %	64,9	42,2
	6 do < 18 godina	n	15	22
		Geo-srednja vrijednost	285	15,2
		Geo-CV %	54,2	49,5
Kohorta A: eltrombopag primijenjen kao druga linija liječenja, kohorta B: eltrombopag primijenjen kao prva linija liječenja				

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza

Eltrombopag ne potiče stvaranje trombocita u miševa, štakora ili pasa, zbog jedinstvene specifičnosti TPO receptora. Stoga podaci od ovih životinja ne odražavaju u potpunosti moguće štetne učinke u ljudi vezane uz farmakološke karakteristike eltrombopaga, uključujući i ispitivanja učinka na reprodukciju i ispitivanja karcinogenosti.

U glodavaca je zabilježena pojava katarakte vezane uz liječenje eltrombopagom, a koja je bila ovisna o dozi i duljini primjene. Pri ≥ 6 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti odraslih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta većoj kliničkoj izloženosti od odraslih bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerenoj AUC-om, katarakta je zamijećena u miševa nakon 6 tjedana i štakora nakon 28 tjedana primjene lijeka. Pri ≥ 4 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan dan i 2 puta većoj kliničkoj izloženosti od bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerenoj AUC-om, katarakta je zabilježena u miševa nakon 13 tjedana i u štakora nakon 39 tjedana primjene lijeka. U juvenilnih štakora prije odbijanja od sise, koji su primali doze od 4.-32. dana (što otprilike odgovara 2-godišnjem djetetu na kraju razdoblja primjene doze), pri dozama koje se ne podnose dobro bila su uočena zamućenja oka (histologija nije obavljena) pri izloženosti koja je 9 puta veća od maksimalne kliničke izloženosti u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri 75 mg/dan, mjerene AUC-om. Međutim, katarakte nisu bile uočene u juvenilnih štakora kojima su davane podnošljive doze koje su 5 puta veće od kliničke izloženosti u pedijatrijskih bolesnika s ITP-om, mjerene AUC-om. Katarakte nisu nađene u odraslih pasa nakon 52 tjedna primjene lijeka pri 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i ekvivalentom kliničkoj izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerena AUC-om.

Toksičnost za bubrežne tubule primijećena je u ispitivanjima u trajanju do 14 dana u miševa i štakora, pri izloženostima koje su općenito bile povezane s morbiditetom i mortalitetom. Toksičnost za tubule je također primijećena u dvogodišnjem oralnom ispitivanju karcinogenosti na miševima, u dozama od 25, 75 i 150 mg/kg/dan. Učinci su bili manje teški pri nižim dozama i bili su karakterizirani nizom regenerativnih promjena. Temeljeno na AUC, izloženost pri najnižim dozama bila je 1,2 ili 0,8 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 0,6 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan. Učinci na bubrege nisu primijećeni u štakora nakon 28 tjedana niti u pasa nakon 52 tjedna pri 4, odnosno 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti odraslih bolesnika s ITP-om te 3, odnosno 2 puta većoj izloženosti od kliničke izloženosti pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti, odnosno ekvivalentnoj kliničkoj izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerenoj AUC-om.

Degeneracija i/ili nekroza hepatocita, često praćena porastom jetrenih enzima u serumu, zamijećena je u miševa, štakora i pasa, pri dozama koje su bile povezane s morbiditetom i mortalitetom ili su bile slabo podnošljive. Nisu zabilježeni učinci na jetru pri kroničnoj primjeni u štakora (28 tjedana) ili pasa (52 tjedna) pri izloženosti većoj 4, odnosno 2 puta od kliničke izloženosti odraslih bolesnika s ITP-om te 3 ili 2 puta većoj od kliničke izloženosti pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti ili ekvivalentnoj kliničkoj izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjereno AUC-om.

U slabo podnošljivim dozama u štakora i pasa (> 10 ili 7 puta kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i > 4 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjereno AUC-om) zabilježeni su smanjen broj retikulocita i regenerativna eritroidna hiperplazija koštane srži (samo u štakora) tijekom kratkoročnih studija. Nije bilo značajnijih učinaka na ukupan broj crvenih krvnih stanica ili broj retikulocita nakon primjene lijeka do 28 tjedana u štakora, 52 tjedna u pasa ili 2 godine u miševa ili štakora, u maksimalnim toleriranim dozama koje su bile 2-4 puta više od kliničke izloženosti u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i ≤ 2 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjerene AUC-om.

Endostealna hiperostoza je zamijećena u 28-tjednom ispitivanju toksičnosti na štakorima, pri netolerirajućim dozama od 60 mg/kg/dan (doza 6 ili 4 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC). Nisu nađene promjene na kostima miševa i štakora nakon izloženosti tijekom cijelog života (2 godine) pri 4 ili 2 puta većoj od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC.

Karcinogenost i mutagenost

Eltrombopag nije bio karcinogen za miševe u dozama do 75 mg/kg/dan ili u štakora pri dozama do 40 mg/kg/dan (izloženost veća do 4 ili 2 puta od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, mjereno AUC). Eltrombopag nije pokazao mutageno ili klastogeno svojstvo u probi bakterijskih mutacija ili u dvije *in vivo* probe na štakorima (DNA sinteza u jezgricama i nepredviđena DNA sinteza pri izloženosti 10 ili 8 puta većoj od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 7 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na C_{max}). U *in vitro* probi mišjeg limfoma, eltrombopag je bio granično pozitivan (porast učestalosti mutacija < 3 puta). Ovi *in vitro* i *in vivo* nalazi govore u prilog tome da eltrombopag ne predstavlja genotoksični rizik za ljude.

Reproduktivna toksičnost

Eltrombopag nije utjecao na plodnost ženki, rani embrionalni razvoj ili embriofetalni razvoj štakora u dozama do 20 mg/kg/dan (2 puta veća od kliničke izloženosti odraslih bolesnika ili adolescenata (u

dobi od 12 do 17 godina) s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i ekvivalent kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC). Također nije bilo učinka na embriofetalni razvoj zečeva u dozama do 150 mg/kg/dan, najvišoj testiranoj dozi (0,3 do 0,5 puta veća od kliničke izloženosti bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC). Međutim pri dozama toksičnim za ženku štakora od 60 mg/kg/dan (6 puta veća od kliničke izloženosti bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan temeljeno na AUC), primjena eltrombopaga je bila povezana s letalitetom embrija (povišeni pre- i post-implantacijski gubitak), smanjenjem fetalne tjelesne težine i težine gravidnog uterusa u studiji plodnosti ženki te niskom incidencijom cervikalnih rebara i smanjenjem fetalne tjelesne težine u studijama embriofetalnog razvoja. Eltrombopag se tijekom trudnoće može koristiti samo ako očekivana korist opravdava potencijalni rizik za fetus (vidjeti dio 4.6). Eltrombopag nije utjecao na plodnost mužjaka štakora u dozama do 40 mg/kg/dan, najvišoj testiranoj dozi (3 puta veća od kliničke izloženosti bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 2 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC). U studiji pre- i post-natalnog razvoja štakora, nije bilo nepoželjnih učinaka na trudnoću, porod ili laktaciju F₀ ženki štakora, u dozama netoksičnim po majku (10 i 20 mg/kg/dan) i nije bilo učinka na rast, razvoj, neurobihevioralnu ili reproduktivnu funkciju potomstva (F₁). Eltrombopag je detektiran u plazmi svih F₁ mladunaca štakora, tijekom sva 22 sata uzimanja uzoraka nakon primjene lijeka u F₀ grupi, što upućuje na to da je izloženost mladunaca eltrombopagu nastupila putem mlijeka (laktacijom).

Fototoksičnost

In vitro ispitivanja s eltrombopagom sugeriraju potencijalni rizik od fototoksičnosti, međutim, u glodavaca nije bilo dokaza kožne fototoksičnosti (10 ili 7 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 5 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC) ili fototoksičnosti za oči (≥ 4 puta veća od kliničke izloženosti odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s ITP-om pri dozi od 75 mg/dan i 3 puta kliničke izloženosti bolesnika s HCV-om pri dozi od 100 mg/dan, temeljeno na AUC). Nadalje, kliničko farmakološko ispitivanje na 36 ispitanika nije pokazalo da je fotoosjetljivost povećana nakon primjene 75 mg eltrombopaga. Isto je mjereno odgođenim fototoksičnim indeksom. Ipak, potencijalni rizik od fotoalerģija se ne može isključiti, obzirom da se specifične pretkliničke studije nisu mogle provesti.

Ispitivanja juvenilnih životinja

U štakora prije odbijanja od sise, pri dozama koje se ne podnose dobro bili su uočeni opaciteti oka. Pri podnošljivim dozama nisu uočeni opaciteti oka (vidjeti podnaslov „Sigurnosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza“). Zaključno, uzimajući u obzir granice izloženosti temeljem AUC-a, rizik od katarakti povezanih s eltrombopagom u pedijatrijskih bolesnika ne može se isključiti. Nema nalaza u juvenilnih štakora koji bi upućivali na veći rizik od toksičnosti uz liječenje eltrombopagom u pedijatrijskih u odnosu na odrasle bolesnike s ITP-om.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
sukraloza
ksantanska guma

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon rekonstitucije lijek treba odmah primijeniti, ali može se pohraniti na najviše 30 minuta.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećice od toplinski zavarene laminirane folije. Laminirani materijal se sastoji od poliestera (PET) / orijentiranog poliamida (OPA) / 9 µm aluminijske folije (Al) / toplinski zavarenog sloja polietilena niske gustoće (LDPE). Materijal u kontaktu s lijekom je toplinski zavaren sloj polietilena niske gustoće. Vrećice su pakirane zajedno u kompletu s HDPE bočicom za miješanje od 40 ml i 30 dozirnih štrcaljki za usta od 20 ml za jednokratnu uporabu (polipropilen/silikonska guma) s oznakama od 1 ml. Uz to, priložen je zatvarač s navojem (etilenvinilacetat / LDPE) u koji se može umetnuti štrcaljka.

Pakiranje od 30 vrećica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Upute za uporabu

Izbjegavajte izravan kontakt s lijekom. Svaku izloženu površinu odmah operite sapunom i vodom.

Priprema i primjena praška za oralnu suspenziju:

- Primijenite oralnu suspenziju odmah nakon pripreme. Bacite suspenziju ako je niste primijenili u roku od 30 minuta od pripreme.
- Pripremajte suspenziju samo s vodom.
- Dodajte 20 ml vode i sadržaj propisanog broja vrećica (ovisno o preporučenoj dozi) u priloženu bočicu za miješanje i lagano promućkajte.
- Dajte cijeli sadržaj boce bolesniku pomoću jedne od priloženih štrcaljki za usta.
- VAŽNO: Budući da će nešto lijeka ostati u boci za miješanje, poduzmite sljedeće korake.
- Dodajte 10 ml vode u bočicu za miješanje i lagano promućkajte.
- Dajte cijeli sadržaj bočice bolesniku pomoću iste štrcaljke za usta.

Čišćenje opreme za miješanje:

- Bacite iskorištenu štrcaljku za usta.
- Isperite bočicu za miješanje i poklopac pod tekućom vodom. (Bočica za miješanje može potamniti od lijeka. To je normalno.)
- Pustite svu opremu da se osuši na zraku.
- Operite ruke sapunom i vodom.

Nemojte ponovno koristiti jednom iskorištenu dozirnu štrcaljku za usta. Za pripremu svake doze lijeka Revolade za oralnu suspenziju potrebno je koristiti novu dozirnu štrcaljku za usta za jednokratnu uporabu.

Za više pojedinosti o pripremi i primjeni suspenzije, vidjeti Upute za uporabu u uputi o lijeku.

Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/612/013

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. ožujka 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. siječnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg i 75 mg filmom obložene tablete:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenija

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

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

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

Revolade 25 mg prašak za oralnu suspenziju:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenija

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA S 14, 28, 84 (3 PAKIRANJA od 28) TABLETA OD 12,5 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Revolade 12,5 mg filmom obložene tablete

eltrombopag

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 12,5 mg eltrombopaga.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta

28 filmom obloženih tableta

Višestruko pakiranje koje sadrži 84 (3 pakiranja po 28) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/612/010 (14 filmom obloženih tableta)
EU/1/10/612/011 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/10/612/012 84 filmom obloženih tableta (3 pakiranja po 28)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

rebolade 12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SREDNJOJ KUTIJI

Višestruko pakiranje od 84 (3 pakiranja po 28 filmom obloženih tableta) – bez plavog okvira – 12,5 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Revolade 12,5 mg filmom obložene tablete

eltrombopag

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 12,5 mg eltrombopaga.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati pojedinačno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/10/612/012

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

rebolade 12,5 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Revolade 12,5 mg filmom obložene tablete

eltrombopag

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA S 14, 28, 84 (3 PAKIRANJA od 28) TABLETA OD 25 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Revolade 25 mg filmom obložene tablete

eltrombopag

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 25 mg eltrombopaga.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta

28 filmom obloženih tableta

Višestruko pakiranje koje sadrži 84 (3 pakiranja po 28) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/612/001 (14 filmom obloženih tableta)
EU/1/10/612/002 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/10/612/003 84 filmom obloženih tableta (3 pakiranja po 28)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

revolade 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SREDNJOJ KUTIJI

Višestruko pakiranje od 84 (3 pakiranja po 28 filmom obloženih tableta) – bez plavog okvira – 25 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Revolade 25 mg filmom obložene tablete

eltrombopag

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 25 mg eltrombopaga.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati pojedinačno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/10/612/003

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

rebolade 25 mg

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Revolade 25 mg filmom obložene tablete

eltrombopag

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA S 14, 28, 84 (3 PAKIRANJA od 28) TABLETA OD 50 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Revolade 50 mg filmom obložene tablete

eltrombopag

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 50 mg eltrombopaga.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta

28 filmom obloženih tableta

Višestruko pakiranje koje sadrži 84 (3 pakiranja po 28) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/612/004 (14 filmom obloženih tableta)
EU/1/10/612/005 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/10/612/006 84 filmom obloženih tableta (3 pakiranja po 28)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

revolade 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SREDNJOJ KUTIJI

Višestruko pakiranje od 84 (3 pakiranja po 28 filmom obloženih tableta) – bez plavog okvira – 50 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Revolade 50 mg filmom obložene tablete

eltrombopag

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 50 mg eltrombopaga.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati pojedinačno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/10/612/006

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

rebolade 50 mg

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Revolade 50 mg filmom obložene tablete

eltrombopag

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA S 14, 28, 84 (3 PAKIRANJA od 28) TABLETA OD 75 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Revolade 75 mg filmom obložene tablete

eltrombopag

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 75 mg eltrombopaga.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta

28 filmom obloženih tableta

Višestruko pakiranje koje sadrži 84 (3 pakiranja po 28) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/612/007 (14 filmom obloženih tableta)
EU/1/10/612/008 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/10/612/009 84 filmom obloženih tableta (3 pakiranja po 28)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

revolade 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SREDNJOJ KUTIJI

Višestruko pakiranje od 84 (3 pakiranja po 28 filmom obloženih tableta) – bez plavog okvira – 75 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Revolade 75 mg filmom obložene tablete

eltrombopag

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 75 mg eltrombopaga.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati pojedinačno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/10/612/009

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

rebolade 75 mg

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Revolade 75 mg filmom obložene tablete

eltrombopag

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija 25 mg praška za oralnu suspenziju****1. NAZIV LIJEKA**

Revolade 25 mg prašak za oralnu suspenziju

eltrombopag

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 25 mg eltrombopaga.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 vrećica i 1 bočica za miješanje + 30 štrcaljki za usta za jednokratnu uporabu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Primijeniti unutar 30 minuta od pripreme.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/612/013 (30 vrećica praška za oralnu suspenziju)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

revalade 25 mg vrećice

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija 25 mg praška za oralnu suspenziju – bez plavog okvira – 30 vrećica

1. NAZIV LIJEKA

Revolade 25 mg prašak za oralnu suspenziju

eltrombopag

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 25 mg eltrombopaga.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 vrećica.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Primijeniti unutar 30 minuta od pripreme.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/612/013

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

rebolade 25 mg vrećice

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE VREĆICA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Revolade 25 mg prašak za oralnu suspenziju

eltrombopag

Za primjenu kroz usta

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Revolade 12,5 mg filmom obložene tablete

Revolade 25 mg filmom obložene tablete

Revolade 50 mg filmom obložene tablete

Revolade 75 mg filmom obložene tablete

eltrombopag

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Podaci u ovoj uputi su namijenjeni Vama ili Vašem djetetu – ali u uputi će pisati samo „Vama“.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Revolade i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Revolade
3. Kako uzimati Revolade
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Revolade
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Revolade i za što se koristi

Revolade sadrži eltrombopag, koji ubrajamo u skupinu lijekova koje zovemo agonisti trombopoetinskih receptora. Koristi se kao pomoć u povećanju broja trombocita u krvi. Trombociti su krvne stanice koje pomažu u sprečavanju ili smanjenju krvarenja.

- Revolade se može koristiti u liječenju poremećaja zgrušavanja krvi tj. krvarenja koje zovemo imunosna (primarna) trombocitopenija (ITP) u bolesnika (u dobi od 1 godine i stariji) koji su već uzimali druge lijekove (kortikosteroide ili imunoglobuline), a bez odgovarajućeg učinka.

ITP je uzrokovan smanjenim brojem trombocita (trombocitopenija). Osobe s ITP-om imaju povišeni rizik od krvarenja. Simptomi koje bolesnici s ITP-om mogu primijetiti uključuju petehije (sitne, plosnate, okrugle, crvene točkice pod kožom), modrice, krvarenja iz nosa, krvarenja iz desni i otežano zaustavljanje krvarenja iz posjekotina ili kod ozljeda.

- Revolade se također može koristiti za liječenje smanjenog broja trombocita (trombocitopenija) u odraslih s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV), ako su imali problema s nuspojavama dok su bili liječeni interferonom. Puno ljudi s hepatitisom C ima smanjen broj trombocita, ne samo kao posljedicu bolesti, nego i zbog nekog od antivirusnih lijekova koji se koriste za njeno liječenje. Uzimanje lijeka Revolade može Vam olakšati dovršiti cijeli ciklus antivirusnog lijeka (peginterferon i ribavirin).
- Revolade se može koristiti i za liječenje odraslih bolesnika s niskim razinama krvnih stanica uzrokovanim teškom aplastičnom anemijom. Teška aplastična anemija je bolest kod koje je koštana srž oštećena, što uzrokuje nedostatak crvenih krvnih stanica (anemija), bijelih krvnih stanica (leukopenija) i krvnih pločica (trombocitopenija).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Revolade

Nemojte uzimati Revolade

- **ako ste alergični** na eltrombopag ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. „Što Revolade sadrži“).
➔ **Provjerite kod svog liječnika** ako mislite da se to odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Revolade:

- ako imate **probleme s jetrom**. Osobe koje imaju niske razine trombocita kao i uznapredovalu kroničnu (dugotrajnu) bolest jetre izložene su većem riziku od nuspojava, što uključuje i po život opasno oštećenje funkcije jetre i krvne ugruške. Tijekom liječenja bit ćete pažljivo praćeni ako Vaš liječnik smatra da očekivana korist nadmašuje rizike primjene lijeka Revolade.
- ako imate povišeni rizik od stvaranja **krvnih ugrušaka** u venama ili arterijama, ili znate da su krvni ugrušci česti u Vašoj obitelji.

Rizik od krvnih ugrušaka povećava se:

- što ste stariji
- ako ste morali duže vrijeme boraviti u krevetu
- ako bolujete od raka
- ako uzimate oralne kontraceptive ili hormonsko nadomjesno liječenje
- ako ste nedavno bili operirani ili ste se ozlijedili
- ako imate povećanu tjelesnu težinu (pretilost)
- ako ste pušač
- ako imate uznapredovalu kroničnu bolest jetre

➔ **Recite liječniku** prije nego započnete liječenje ako mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas. Revolade ne bi trebali uzimati osim ako Vaš liječnik ne smatra da očekivana korist nadmašuje rizik od zgrušavanja krvi.

- ako imate **kataraktu** (zamućenje očne leće)
- ako imate drugu **bolest krvi**, poput mijelodisplastičnog sindroma (MDS). Prije početka liječenja lijekom Revolade, Vaš će liječnik provesti testiranje kako bi provjerio da nemate ovu krvnu bolest. Ako imate MDS i uzimate Revolade, MDS bi se mogao pogoršati.
➔ **Recite liječniku** ako se nešto od navedenog odnosi na Vas.

Pregled očiju

Vaš će liječnik preporučiti da prekontrolirate imate li kataraktu. Ako ne idete na rutinske preglede očiju, Vaš liječnik će dogovoriti redovite preglede. Liječnik će možda također provjeriti postoji li bilo kakvo krvarenje u i oko mrežnice (sloj stanica osjetljivih na svjetlost na stražnjoj strani oka).

Trebat ćete redovite pretrage

Prije nego počnete uzimati Revolade Vaš će liječnik učiniti krvne pretrage kojima će prekontrolirati krvne stanice, uključujući i trombocite. Ove će se pretrage ponavljati redovito tijekom uzimanja ovog lijeka.

Krvne pretrage za provjeru funkcije jetre

Revolade može izazvati rezultate krvnih pretraga koji mogu biti znakovi oštećenja funkcije jetre - povišenje razine nekih jetrenih enzima, osobito bilirubina i alanin/aspartat transaminaza. Neki problemi s jetrom se mogu pogoršati ako uzimate terapiju temeljenu na interferonu zajedno s lijekom Revolade za liječenje smanjenog broja trombocita kao posljedice hepatitisa C.

Prije započinjanja liječenja lijekom Revolade i tijekom liječenja redovito će Vam se kontrolirati krv radi procjene funkcije jetre. Možda ćete morati prekinuti liječenje lijekom Revolade ako jetreni enzimi previše porastu ili razvijete druge znakove oštećenja funkcije jetre.

➔ **Pročitajte informacije „Jetrene tegobe“ u dijelu 4. ove upute.**

Krvne pretrage za provjeru broja trombocita

Ako prekinete uzimanje lijeka Revolade, broj trombocita će se najvjerojatnije opet smanjiti nakon nekoliko dana. Bit će potrebna kontrola broja trombocita i Vaš će liječnik s Vama raspraviti odgovarajuće mjere opreza.

Povišeni broj trombocita može povisiti rizik za nastanak krvnih ugrušaka. Međutim oni mogu nastati i kad je broj trombocita smanjen ili normalan. Vaš će liječnik prilagoditi dozu lijeka Revolade tako da broj trombocita ne naraste previše.



Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od znakova postojanja **krvnog ugruška**:

- **oticanje, bol** ili osjetljivost u **jednoj nozi**
- **nagli nedostatak zraka** naročito ako je praćen oštrom boli u prsnom košu ili ubrzanim disanjem
- bol u truhu, povećanje opsega trbuha, krv u stolici

Testovi za provjeru koštane srži

U ljudi koji imaju problema s koštanom srži lijekovi kao što je Revolade mogu pogoršati probleme. Znakovi promjena na koštanoj srži mogu se očitovati kao poremećeni rezultati krvnih pretraga. Vaš liječnik također može provesti ove testove kako bi direktno provjerio koštanu srž tijekom liječenja lijekom Revolade.

Provjera na krvarenje u probavnom sustavu

Ako s lijekom Revolade uzimate lijekove koji sadrže interferon, nakon što prestanete uzimati Revolade promatrat će Vas se radi pojave bilo kojeg znaka krvarenja u želucu ili crijevima.

Praćenje rada srca

Vaš će liječnik možda smatrati da je neophodno pratiti rad Vašeg srca i provesti EKG snimanja tijekom liječenja lijekom Revolade.

Stariji ljudi (u dobi od 65 godina i stariji)

Postoje ograničeni podaci o primjeni lijeka Revolade u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Treba paziti za vrijeme uzimanja lijeka Revolade ako imate 65 ili više godina.

Djeca i adolescenti

Revolade se ne preporučuje djeci mlađoj od 1 godine koja imaju ITP. Isto tako se ne preporučuje osobama mlađima od 18 godina s niskim razinama trombocita uzrokovanim hepatitisom C ili teškom aplastičnom anemijom.

Drugi lijekovi i Revolade

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koje ste nabavili bez recepta i vitamine.

Neki često upotrebljavani lijekovi utječu na lijek Revolade – uključujući minerale i lijekove sa i bez recepta, kao što su:

- antacidi – lijekovi za liječenje **probavnih tegoba, žgaravice** ili **čira na želucu** (također pogledajte „**Kada uzeti lijek**“ u dijelu 3.)
 - statini – lijekovi za **snižavanje kolesterola**
 - neki lijekovi za liječenje **HIV infekcije**, poput lopinavira i/ili ritonavira
 - ciklosporin primijenjen kod **transplantacija** ili **imunoloških bolesti**
 - minerali poput željeza, kalcija, magnezija, aluminijska, selena i cinka koje možemo naći u **nadomjescima vitamina i minerala** (također pogledajte „**Kada uzeti lijek**“ u dijelu 3.)
 - lijekovi poput metotreksata i topotekana, za liječenje **raka**
- ➔ **Recite svom liječniku** ako uzimate neki od navedenih preparata. Neki od njih se ne smiju uzimati u kombinaciji s lijekom Revolade ili im je potrebno prilagoditi dozu ili vrijeme

uzimanja. Vaš će liječnik prekontrolirati lijekove koje uzimate i predložiti promjene/zamjenu ukoliko za tim postoji potreba.

Ako uzimate lijekove koji sprječavaju zgrušavanje krvi postoji povišeni rizik od krvarenja. Vaš liječnik će o tome porazgovarati s Vama.

Ako uzimate **kortikosteroide, danazol i/ili azatioprin**, možda ćete morati uzimati manju dozu ili prekinuti s njihovim uzimanjem tijekom liječenja lijekom Revolade.

Revolade s hranom i pićem

Nemojte uzimati Revolade s mliječnim proizvodima jer kalcij u mliječnim proizvodima utječe na apsorpciju lijeka. Za više informacija pogledajte „**Kada uzeti lijek**“ u dijelu 3.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati Revolade ako ste trudni osim ako Vam to izričito ne preporuči Vaš liječnik.

Posljedice uzimanja lijeka Revolade tijekom trudnoće nisu poznate.

- **Recite svom liječniku ako ste trudni**, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.
- **Upotrebljavajte pouzdane metode kontracepcije** tijekom uzimanja lijeka Revolade, kako biste spriječili trudnoću.
- **Ako zatrudnite tijekom liječenja** lijekom Revolade, recite to svom liječniku.

Ne dojite dok uzimate Revolade. Nije poznato izlučuje li se Revolade majčinim mlijekom.

➔ Recite svom liječniku **ako dojite** ili planirate dojit dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Od lijeka Revolade **možete osjećati omaglicu** te imati druge nuspojave koje Vam mogu smanjiti pozornost.

➔ **Nemojte upravljati vozilima ili strojevima** osim ako ste sigurni da lijek ne utječe na Vas.

Revolade sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Revolade

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Nemojte mijenjati dozu lijeka Revolade niti raspored njegove primjene ako Vam to ne savjetuju Vaš liječnik ili ljekarnik. Za vrijeme dok uzimate Revolade, bit ćete pod skrbi liječnika sa specijalističkim iskustvom u liječenju Vaše bolesti.

Koliko lijeka uzeti

Za ITP

Odrasli i djeca (6 do 17 godina) – uobičajena početna doza za ITP je **jedna tableta lijeka Revolade od 50 mg** na dan. Ako ste porijeklom iz istočne/jugoistočne Azije, možda ćete trebati **nižu početnu dozu od 25 mg**.

Djeca (1 do 5 godina) – uobičajena početna doza za ITP je **jedna tableta** lijeka Revolade od **25 mg** na dan.

Za hepatitis C

Odrasli - uobičajena početna doza za hepatitis C je **jedna tableta lijeka Revolade od 25 mg** na dan. Ako ste porijeklom iz istočne/jugoistočne Azije, liječenje ćete započeti **istom tom početnom dozom od 25 mg**.

Za tešku aplastičnu anemiju

Odrasli – uobičajena početna doza za tešku aplastičnu anemiju je **jedna tableta** lijeka Revolade od **50 mg** na dan. Ako ste porijeklom iz istočne/jugoistočne Azije, možda ćete trebati **nižu početnu dozu od 25 mg**.

Nastup djelovanja lijeka Revolade može biti za 1 do 2 tjedna. Ovisno o odgovoru Vašeg organizma na lijek, liječnik Vam može preporučiti promjenu doze lijeka Revolade.

Kako uzimati tablete

Progutajte tabletu cijelu, s malo vode.

Kada uzeti lijek

Pazite da -

- **4 sata prije** nego uzmete Revolade
- **i 2 sata nakon** što uzmete Revolade

ne konzumirate ništa od navedenoga:

- **mliječne proizvode** poput sira, maslaca, jogurta ili sladoleda
- **mlijeko ili *milk shake-ove***, napitke koji sadrže mlijeko, jogurt ili vrhnje
- **antacide**, vrstu lijekova za **probavne tegobe i žgaravicu**
- **nadomjesne preparate minerala i vitamina** koji uključuju željezo, kalcij, magnezij, aluminij, selen i cink.

Ako to učinite, lijek se neće pravilno apsorbirati u tijelo.



Za dodatne savjete o prikladnoj prehrani i piću obratite se svom liječniku.

Ako uzmete više lijeka Revolade nego što ste trebali

Javite se odmah svom liječniku ili ljekarniku. Ako je moguće, pokažite im kutiju lijeka ili ovu uputu o lijeku.

Pratit će se pojava eventualnih znakova ili simptoma nuspojava te ćete u slučaju njihove pojave odmah dobiti odgovarajuće liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti Revolade

Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti više od jedne doze lijeka Revolade u jednome danu.

Ako prestanete uzimati Revolade

Nemojte prekinuti uzimanje lijeka Revolade ako se o tome niste posavjetovali sa svojim liječnikom. Ako Vam on savjetuje da prekinete liječenje, trombocite ćete morati kontrolirati svaki tjedan tijekom naredna 4 tjedna. Pogledajte također „**Krvarenje ili modrice nakon prestanka liječenja**“ u dijelu 4.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Simptomi koje treba liječiti: posjetite liječnika

Osobe koje uzimaju Revolade zbog ITP-a ili niske razine krvnih pločica uzrokovane hepatitisom C mogu razviti znakove potencijalno ozbiljnih nuspojava. **Ako razvijete ove simptome, važno je da obavijestite liječnika o tome.**

Povišeni rizik od stvaranja krvnih ugrušaka

Neke osobe mogu imati povišeni rizik od stvaranja krvnih ugrušaka, a lijekovi poput lijeka Revolade mogu pogoršati taj problem. Iznenadno začepljenje krvne žile krvnim ugruškom je manje česta nuspojava koja se može javiti u do 1 na 100 osoba.



Odmah potražite liječničku pomoć ako se kod Vas pojave znakovi i simptomi stvaranja krvnih ugrušaka, poput:

- **oticanja, boli, vrućine, crvenila** ili osjetljivosti **jedne noge**
- **nagli nedostatak zraka**, posebno praćen oštrom boli u prsnoj koži ili ubrzanim disanjem
- **bol u abdomenu (trbuhu)**, povećan opseg trbuha, krv u stolici.

Jetrene tegobe

Revolade može uzrokovati promjene koje se pokazuju u krvnim pretragama, a koje mogu biti znakovi oštećenja funkcije jetre. Jetrene tegobe (povišeni enzimi koji su vidljivi na krvnim pretragama) česta su nuspojava koja se može javiti u do 1 na 10 osoba. Ostale jetrene tegobe su manje česte nuspojave koje se mogu javiti u do 1 na 100 osoba.

Ako imate bilo koji od ovih znakova jetrenih tegoba:

- **žutilo** kože ili bjeloočnica (žutica)
 - neuobičajeno **taman urin**
- ➔ **recite odmah svom liječniku.**

Krvarenje ili modrice nakon prestanka liječenja

Unutar dva tjedna od prestanka uzimanja lijeka Revolade, broj trombocita će obično pasti na razinu od prije početka uzimanja lijeka Revolade. Niže vrijednosti trombocita u krvi mogu povisiti rizik od krvarenja ili stvaranja modrica. Vaš će liječnik kontrolirati broj trombocita tijekom barem 4 tjedna nakon što prestanete uzimati Revolade.

➔ **Recite svom liječniku** ako imate ikakvo krvarenje ili modrice nakon što prestanete uzimati Revolade.

Neke osobe imaju **krvarenje u probavnom sustavu** nakon prestanka uzimanja lijekova peginterferona, ribavirina i Revolade. Simptomi uključuju:

- **crne katranaste stolice** (promjena boje stolice je manje česta nuspojava koja se može javiti u do 1 na 100 osoba)
 - **krv u stolicama**
 - **povraćanje krvi** ili sadržaja koji izgleda kao talog kave
- ➔ **Recite odmah svom liječniku** ako imate bilo koji od ovih simptoma.

Za sljedeće nuspojave zabilježeno je da su povezane s liječenjem lijekom Revolade u odraslih bolesnika s ITP-om:

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10** osoba:

- obična prehlada
- mučnina
- proljev
- kašalj

- infekcija u nosu, sinusima, grlu i gornjim dišnim putevima (infekcija gornjeg dijela dišnog sustava)
- bolovi u leđima

Vrlo česte nuspojave koje se vide u krvnim pretragama:

- porast jetrenog enzima alanin aminotransferaze (ALT)

Česte nuspojave

Mogu se javiti **u do 1 na 10** osoba:

- bolovi u mišićima, grčevi mišića, slabost mišića
- bolovi u kostima
- obilne mjesečnice
- grlobolja i nelagoda pri gutanju
- problemi s očima, uključujući abnormalni test oka, suhoću oka, bol oka i zamagljen vid
- povraćanje
- gripa (influenca)
- herpes
- upala pluća
- iritacija i upala (oticanje) sinusa
- upala (oticanje) i infekcija krajnika
- infekcija pluća, sinusa, nosa i grla
- upala zubnog mesa
- gubitak apetita
- osjećaj trnaca, bockanja ili obamrlosti
- smanjena osjetljivost kože
- osjećaj omamljenosti
- bol u uhu
- bol, oticanje i osjetljivost na dodir jedne noge (obično list) s toplom kožom na zahvaćenom području (znakovi krvnog ugruška u dubokoj veni)
- ograničena otekлина uzrokovana nakupljanjem krvi uslijed oštećenja krvne žile (hematom)
- navale vrućine (valunzi)
- problemi u ustima, uključujući suha i nadražena usta, osjetljivost jezika, krvarenje desni, ranice u ustima
- curenje nosa
- zubobolja
- bol u trbuhu
- poremećaj funkcije jetre
- kožne promjene uključujući prekomjerno znojenje, osip s uzdignućima na koži praćen svrbežom, crveni točkasti osip te promjene u izgledu kože
- gubitak kose
- mokraća pjenastog ili pjenušavog izgleda (znakovi bjelančevina u mokraći)
- visoka temperatura, osjećaj vrućine
- bol u prsnom košu
- osjećaj slabosti
- problemi sa spavanjem, depresija
- migrena
- smanjen vid
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- vjetrovi

Česte nuspojave koje se vide u krvnim pretragama:

- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- smanjen broj trombocita (trombocitopenija)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica
- smanjena razina hemoglobina
- povećan broj eozinofila
- povećan broj bijelih krvnih stanica (leukocitoza)
- povećana razina mokraćne kiseline
- smanjena razina kalija
- povećana razina kreatinina
- povećana razina alkalne fosfataze
- porast jetrenog enzima aspartat aminotransferaze (AST)
- porast bilirubina u krvi (tvar koju proizvodi jetra)
- povećana razina nekih proteina

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba:

- alergijska reakcija
- prekid opskrbe srca krvlju
- nagli nedostatak zraka naročito ako je praćen oštrim bolovima u prsnom košu i/ili ubrzanim disanjem, što može biti znak postojanja krvnih ugrušaka u plućima (pogledajte „**Veći rizik od krvnih ugrušaka**“ gore u dijelu 4)
- gubitak funkcije jednog dijela pluća uslijed začepljenja plućne arterije
- moguća bol, oticanje i/ili crvenilo oko vene, što može biti znak postojanja krvnih ugrušaka u veni
- žutilo kože i/ili bol u trbuhu, što može biti znak začepljenja žučovoda, lezija jetre, oštećenja jetre uzrokovanog upalom (pogledajte „**Jetrene tegobe**“ gore u dijelu 4)
- oštećenje jetre uzrokovano lijekom
- ubrzani rad srca, nepravilni otkucaji srca, plavičasta boja kože, poremećaji srčanog ritma (produljenje QT-intervalu) što može biti znak poremećaja povezanog sa srcem i krvnim žilama
- krvni ugrušak
- navale crvenila
- bolno oticanje zglobova uzrokovano nakupljanjem mokraćne kiseline (giht)
- gubitak interesa, promjene raspoloženja, plakanje koje je teško zaustaviti ili se pojavljuje u neočekivano vrijeme
- poteškoće s održavanjem ravnoteže, govorom i funkcijom živaca, tresenje
- bolan ili poremećen osjet u koži
- paraliza jedne strane tijela
- migrena s aurom
- oštećenje živaca
- širenje ili oticanje krvnih žila što uzrokuje glavobolju
- problemi s očima uključujući pojačano suzenje, zamućenje leće u oku (katarakta), krvarenje mrežnice, suhoću očiju
- problemi s nosom, grlom i sinusima, otežano disanje tijekom spavanja
- mjehurići/ranice u ustima i grlu
- gubitak apetita
- problemi s probavnim sustavom uključujući učestalo pražnjenje crijeva, trovanje hranom, krv u stolici, povraćanje krvi
- krvarenje iz rektuma, promjena boje stolice, nadutost trbuha, zatvor
- problemi u ustima, uključujući suha i nadražena usta, bol u jeziku, krvarenje desni, nelagodu u ustima
- opekline od sunca
- osjećaj vrućine, osjećaj tjeskobe
- crvenilo ili otekline oko rane

- krvarenje na mjestu ulaska katetera (ako je postavljen) u kožu
- osjećaj stranog tijela
- problemi s bubrežima uključujući upalu bubrega, pojačano mokrenje noću, zatajenje bubrega, prisutnost bijelih krvnih stanica u mokraći
- hladan znoj
- opće loše osjećanje
- infekcija kože
- kožne promjene uključujući promjenu boje kože, ljuštenje, crvenilo, svrbež i znojenje
- mišićna slabost
- rak rektuma i debelog crijeva

Manje česte nuspojave koje se mogu vidjeti u krvnim pretragama:

- promjene oblika crvenih krvnih stanica
- prisutnost nerazvijenih bijelih krvnih stanica što može ukazivati na određene bolesti
- povećan broj krvnih pločica
- smanjena razina kalcija
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija) uzrokovan pretjeranim uništavanjem crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija)
- povećan broj mijelocita
- povećan opseg neutrofila
- povišena ureja u krvi
- povećana razina proteina u mokraći
- povećana razina albumina u krvi
- povećane razine ukupnih proteina
- smanjena razina albumina u krvi
- povišen pH mokraće
- povećana razina hemoglobina

Za sljedeće nuspojave zabilježeno je da su povezane s liječenjem lijekom Revolade u djece (u dobi od 1 do 17 godina) s ITP-om:

Ako ove nuspojave postanu ozbiljne, recite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10** djece:

- infekcija u nosu, sinusima, grlu i gornjim dišnim putevima, obična prehlada (infekcija gornjeg dijela dišnog sustava)
- proljev
- bol u trbuhu
- kašalj
- visoka temperatura
- mučnina

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10** djece:

- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- zubobolja
- bol u nosu i grlu
- svrbež, curenje ili začepljenost nosa
- grlobolja, curenje nosa, začepljenje nosa i kihanje
- problemi u ustima, uključujući suha i nadražena usta, osjetljivost jezika, krvarenje desni, ranice u ustima

Za sljedeće nuspojave zabilježeno je da su povezane s liječenjem lijekom Revolade u kombinaciji s peginterferonom i ribavirinom u bolesnika s hepatitisom C:

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10** osoba:

- glavobolja
- gubitak apetita
- kašalj
- mučnina, proljev
- bol u mišićima, slabost mišića
- svrbež
- osjećaj umora
- vrućica
- neuobičajen gubitak kose
- osjećaj slabosti
- bolest nalik na gripu
- oticanje ruku ili stopala
- zimica

Vrlo česte nuspojave koje se mogu vidjeti u krvnim pretragama:

- smanjeni broj crvenih krvnih stanica (anemija)

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10** osoba:

- infekcije u mokraćnom sustavu
- upale nosnih kanala, grla i usta, simptomi slični gripi, suha usta, bolna ili upaljena usta, zubobolja
- gubitak tjelesne težine
- poremećaji spavanja, neuobičajena omamljenost, depresija, tjeskoba
- omaglica, problemi s pažnjom i pamćenjem, promjena raspoloženja
- smanjena funkcija mozga nakon oštećenja jetre
- trnci ili utrnulost u rukama ili nogama
- vrućica, glavobolja
- problemi s očima, uključujući zamućenje očne leće (katarakta), suhoću očiju, male žute nakupine na mrežnici, žutilo bjeloočnica
- krvarenje mrežnice
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- brzi ili nepravilni otkucaji srca (palpitacije), nedostatak zraka
- produktivni kašalj, curenje nosa, gripa (influenca), herpes, grlobolja i nelagoda pri gutanju
- problemi probavnog sustava, uključujući povraćanje, bol u želucu, probavne tegobe, zatvor, nadutost trbuha, poremećaje okusa, hemoroide, bol/nelagodu u trbuhu, oticanje krvnih žila i krvarenje iz jednjaka
- zubobolja
- jetreni problemi, uključujući tumor u jetri, žutilo bjeloočnica ili kože (žutica), oštećenje jetre uzrokovano lijekom (pogledajte „*Jetrene tegobe*“ ranije u dijelu 4)
- kožne promjene, uključujući osip, suhu kožu, ekcem, crvenilo kože, svrbež, pojačano znojenje, neuobičajene izrasline na koži, gubitak kose
- bol u zglobovima, leđima, kostima, udovima (rukama, nogama, šakama ili stopalima), grčevi u mišićima
- razdražljivost, općenito loše osjećanje, kožna reakcija poput crvenila ili oticanja i boli na mjestu injiciranja, bol u prsnoj koži i nelagoda, nakupljanje tekućine u tijelu ili udovima što uzrokuje oticanje
- infekcija u nosu, sinusima, grlu i gornjim dišnim putevima, obična prehlada (infekcija gornjeg dijela dišnog sustava), upala sluznice koja oblaže bronhe
- depresija, tjeskoba, problemi sa spavanjem, nervoza

Česte nuspojave koje se mogu vidjeti u krvnim pretragama:

- porast šećera (glukoze) u krvi
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica
- smanjeni broj neutrofila
- smanjena razina albumina u krvi
- smanjena razina hemoglobina
- porast bilirubina u krvi (tvari koju proizvodi jetra)
- promjene enzima koji kontroliraju zgrušavanje krvi

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba:

- bol pri mokrenju
- poremećaji srčanog ritma (produljenje QT-intervala)
- želučana gripa (gastroenteritis), grlobolja
- mjehurići/ranice u ustima, upala želuca
- kožne promjene uključujući promjenu boje, ljuštenje, crvenilo, svrbež, lezije i noćno znojenje
- krvni ugrušci u veni u jetri (moguće oštećenje jetre i/ili probavnog sustava)
- poremećaj zgrušavanja krvi u malim krvnim žilama sa zatajenjem bubrega
- osip, stvaranje modrica na mjestu primjene injekcije, nelagoda u prsnoj koži
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija) uzorkovan pretjeranim uništavanjem crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija)
- smetenost, uznemirenost
- zatajenje jetre

Za sljedeće nuspojave zabilježeno je da su povezane s liječenjem lijekom Revolade u bolesnika s teškom aplastičnom anemijom:

Ako ove nuspojave postanu ozbiljne, recite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10** osoba.

- kašalj
- glavobolja
- bolovi u ustima i grlu
- proljev
- mučnina
- bolovi u zglobovima (artralgija)
- bolovi u udovima (rukama, nogama, šakama i stopalima)
- omaglica
- jaki osjećaj umora
- vrućica
- zimica
- svrbež oka
- mjehurići u ustima
- bol u trbuhu
- grčevi u mišićima

Vrlo česte nuspojave koje se mogu vidjeti u krvnim pretragama

- abnormalne promjene stanica u Vašoj koštanoj srži
- porast jetrenog enzima aspartat aminotransferaze (AST)

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10** osoba.

- tjeskoba
- depresija
- osjećaj hladnoće
- opće loše osjećanje
- tegobe s očima uključujući probleme s vidom, zamagljeni vid, zamućenu leću u oku (katarakta), točkice ili nakupine u oku („leteće mušice” u vidnom polju), suhoću oka, svrbež oka, žutilo bjeloočnica ili kože
- krvarenje iz nosa
- tegobe s probavnim sustavom uključujući otežano gutanje, bol u ustima, oticanje jezika, povraćanje, gubitak apetita, bol/nelagodu u trbuhu, nadutost trbuha, vjetrove, zatvor, poremećaj probavnog motiliteta koji može uzrokovati zatvor, nadutost, proljev i/ili prethodno spomenute simptome, promjenu boje stolice
- nesvjestica
- kožni problemi uključujući male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem u kožu (petehije), osip, svrbež, koprivnjaču, kožne lezije
- krvarenje desni
- bolovi u leđima
- bolovi u mišićima
- bolovi u kostima
- slabost (astenija)
- oticanje donjih udova zbog nakupljanja tekućina
- neuobičajena boja mokraće
- prekid u opskrbi slezene krvlju (infarkt slezene)
- curenje nosa

Česte nuspojave koje se mogu vidjeti u krvnim pretragama

- povišenje enzima zbog razgradnje mišića (kreatin fosfokinaza)
- nakupljanje željeza u tijelu (preopterećenje željezom)
- smanjena razina šećera u krvi (hipoglikemija)
- porast bilirubina u krvi (tvar koju proizvodi jetra)
- smanjena razina bijelih krvnih stanica

Nuspojave nepoznate učestalosti

Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- promjena boje kože
- tamnjenje kože
- oštećenje jetre uzrokovano lijekom

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Revolade

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Revolade sadrži

Djelatna tvar u lijeku Revolade je eltrombopag.

12,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 12,5 mg eltrombopaga.

25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 25 mg eltrombopaga.

50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 50 mg eltrombopaga.

75 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži eltrombopagolamin u količini koja odgovara 75 mg eltrombopaga.

Drugi sastojci su: hipromeloza, makrogol 400, magnezijev stearat, manitol (E421), mikrokristalična celuloza, povidon, natrijev škroboglikolat, titanijev dioksid (E171).

Revolade 12,5 mg i 25 mg filmom obložene tablete također sadrže i polisorbat 80 (E433).

Revolade 50 mg filmom obložene tablete također sadrže i željezov oksid crveni (E172) i željezov oksid žuti (E172).

Revolade 75 mg filmom obložene tablete također sadrže i željezov oksid crveni (E172) i željezov oksid crni (E172).

Kako Revolade izgleda i sadržaj pakiranja

Revolade 12,5 mg filmom obložene tablete su okrugle, bikonveksne, bijele tablete s utisnutim oznakama „GS MZ1“ i „12,5“ na jednoj strani.

Revolade 25 mg filmom obložene tablete su okrugle, bikonveksne, bijele tablete s utisnutim oznakama „GS NX3“ i „25“ na jednoj strani.

Revolade 50 mg filmom obložene tablete su okrugle, bikonveksne, smeđe tablete s utisnutim oznakama „GS UFU“ i „50“ na jednoj strani.

Revolade 75 mg filmom obložene tablete su okrugle, bikonveksne, ružičaste tablete s utisnutim oznakama „GS FFS“ i „75“ na jednoj strani.

Dostupne su u aluminijskim blisterima u kutiji koja sadrži 14 ili 28 filmom obloženih tableta i u višestrukom pakiranju koje sadrži 84 (3 pakiranja po 28) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenija

Novartis Farmacéutica SA

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španjolska

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida de Extramadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Španjolska

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Revolade 25 mg prašak za oralnu suspenziju eltrombopag

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Podaci u ovoj uputi su namijenjeni Vama ili Vašem djetetu – ali u uputi će pisati samo „Vama“.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Revolade i za što se koristi
 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Revolade
 3. Kako uzimati Revolade
 4. Moguće nuspojave
 5. Kako čuvati Revolade
 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
- Upute za uporabu

1. Što je Revolade i za što se koristi

Revolade sadrži eltrombopag, koji ubrajamo u skupinu lijekova koje zovemo agonisti trombopoetinskih receptora. Koristi se kao pomoć u povećanju broja trombocita u krvi. Trombociti su krvne stanice koje pomažu u sprečavanju ili smanjenju krvarenja.

- Revolade se može koristiti u liječenju poremećaja zgrušavanja krvi tj. krvarenja koje zovemo imunosna (primarna) trombocitopenija (ITP) u bolesnika (u dobi od 1 godine i stariji) koji su već uzimali druge lijekove (kortikosteroide ili imunoglobuline), a bez odgovarajućeg učinka.

ITP je uzrokovan smanjenim brojem trombocita (trombocitopenija). Osobe s ITP-om imaju povišeni rizik od krvarenja. Simptomi koje bolesnici s ITP-om mogu primijetiti uključuju petehije (sitne, plosnate, okrugle, crvene točkice pod kožom), modrice, krvarenja iz nosa, krvarenja iz desni i otežano zaustavljanje krvarenja iz posjekotina ili kod ozljeda.

- Revolade se također može koristiti za liječenje smanjenog broja trombocita (trombocitopenija) u odraslih s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV), ako su imali problema s nuspojavama dok su bili liječeni interferonom. Puno ljudi s hepatitisom C ima smanjen broj trombocita, ne samo kao posljedicu bolesti, nego i zbog nekog od antivirusnih lijekova koji se koriste za njeno liječenje. Uzimanje lijeka Revolade može Vam olakšati dovršiti cijeli ciklus antivirusnog lijeka (peginterferon i ribavirin).
- Revolade se može koristiti i za liječenje odraslih bolesnika s niskim razinama krvnih stanica uzrokovanim teškom aplastičnom anemijom. Teška aplastična anemija je bolest kod koje je koštana srž oštećena, što uzrokuje nedostatak crvenih krvnih stanica (anemija), bijelih krvnih stanica (leukopenija) i krvnih pločica (trombocitopenija).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Revolade

Nemojte uzimati Revolade

- **ako ste alergični** na eltrombopag ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. „Što Revolade sadrži“).
➔ **Provjerite kod svog liječnika** ako mislite da se to odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Revolade:

- ako imate **probleme s jetrom**. Osobe koje imaju niske razine trombocita kao i uznapredovalu kroničnu (dugotrajnu) bolest jetre izložene su većem riziku od nuspojava, što uključuje i po život opasno oštećenje funkcije jetre i krvne ugruške. Tijekom liječenja bit ćete pažljivo praćeni ako Vaš liječnik smatra da očekivana korist nadmašuje rizike primjene lijeka Revolade.
- ako imate povišeni rizik od stvaranja **krvnih ugrušaka** u venama ili arterijama, ili znate da su krvni ugrušci česti u Vašoj obitelji.

Rizik od krvnih ugrušaka povećava se:

- što ste stariji
- ako ste morali duže vrijeme boraviti u krevetu
- ako bolujete od raka
- ako uzimate oralne kontraceptive ili hormonsko nadomjesno liječenje
- ako ste nedavno bili operirani ili ste se ozlijedili
- ako imate povećanu tjelesnu težinu (pretilost)
- ako ste pušač
- ako imate uznapredovalu kroničnu bolest jetre

➔ **Recite liječniku** prije nego započnete liječenje ako mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas. Revolade ne bi trebali uzimati osim ako Vaš liječnik ne smatra da očekivana korist nadmašuje rizik od zgrušavanja krvi.

- ako imate **kataraktu** (zamućenje očne leće)
- ako imate drugu **bolest krvi**, poput mijelodisplastičnog sindroma (MDS). Prije početka liječenja lijekom Revolade, Vaš će liječnik provesti testiranje kako bi provjerio da nemate ovu krvnu bolest. Ako imate MDS i uzimate Revolade, MDS bi se mogao pogoršati.
➔ **Recite liječniku** ako se nešto od navedenog odnosi na Vas.

Pregled očiju

Vaš će liječnik preporučiti da prekontrolirate imate li kataraktu. Ako ne idete na rutinske preglede očiju, Vaš liječnik će dogovoriti redovite preglede. Liječnik će možda također provjeriti postoji li bilo kakvo krvarenje u i oko mrežnice (sloj stanica osjetljivih na svjetlost na stražnjoj strani oka).

Trebat ćete redovite pretrage

Prije nego počnete uzimati Revolade Vaš će liječnik učiniti krvne pretrage kojima će prekontrolirati krvne stanice, uključujući i trombocite. Ove će se pretrage ponavljati redovito tijekom uzimanja ovog lijeka.

Krvne pretrage za provjeru funkcije jetre

Revolade može izazvati rezultate krvnih pretraga koji mogu biti znakovi oštećenja funkcije jetre - povišenje razine nekih jetrenih enzima, osobito bilirubina i alanin/aspartat transaminaza. Neki problemi s jetrom se mogu pogoršati ako uzimate terapiju temeljenu na interferonu zajedno s lijekom Revolade za liječenje smanjenog broja trombocita kao posljedice hepatitisa C.

Prije započinjanja liječenja lijekom Revolade i tijekom liječenja redovito će Vam se kontrolirati krv radi procjene funkcije jetre. Možda ćete morati prekinuti liječenje lijekom Revolade ako jetreni enzimi previše porastu ili razvijete druge znakove oštećenja funkcije jetre.

➔ **Pročitajte informacije „Jetrene tegobe“ u dijelu 4. ove upute.**

Krvne pretrage za provjeru broja trombocita

Ako prekinete uzimanje lijeka Revolade, broj trombocita će se najvjerojatnije opet smanjiti nakon nekoliko dana. Bit će potrebna kontrola broja trombocita i Vaš će liječnik s Vama raspraviti odgovarajuće mjere opreza.

Povišeni broj trombocita može povisiti rizik za nastanak krvnih ugrušaka. Međutim oni mogu nastati i kad je broj trombocita smanjen ili normalan. Vaš će liječnik prilagoditi dozu lijeka Revolade tako da broj trombocita ne naraste previše.



Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od znakova postojanja **krvnog ugruška:**

- **oticanje, bol** ili osjetljivost u **jednoj nozi**
- **nagli nedostatak zraka** naročito ako je praćen oštrom boli u prsnom košu ili ubrzanim disanjem
- bol u trbuhu, povećanje opsega trbuha, krv u stolici

Testovi za provjeru koštane srži

U ljudi koji imaju problema s koštanom srži lijekovi kao što je Revolade mogu pogoršati probleme. Znakovi promjena na koštanoj srži mogu se očitovati kao poremećeni rezultati krvnih pretraga. Vaš liječnik također može provesti ove testove kako bi direktno provjerio koštanu srž tijekom liječenja lijekom Revolade.

Provjera na krvarenje u probavnom sustavu

Ako s lijekom Revolade uzimate lijekove koji sadrže interferon, nakon što prestanete uzimati Revolade promatrat će Vas se radi pojave bilo kojeg znaka krvarenja u želucu ili crijevima.

Praćenje rada srca

Vaš će liječnik možda smatrati da je neophodno pratiti rad Vašeg srca i provesti EKG snimanja tijekom liječenja lijekom Revolade.

Stariji ljudi (u dobi od 65 godina i stariji)

Postoje ograničeni podaci o primjeni lijeka Revolade u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Treba paziti za vrijeme uzimanja lijeka Revolade ako imate 65 ili više godina.

Djeca i adolescenti

Revolade se ne preporučuje djeci mlađoj od 1 godine koja imaju ITP. Isto tako se ne preporučuje osobama mlađima od 18 godina s niskim razinama trombocita uzrokovanim hepatitisom C ili teškom aplastičnom anemijom.

Drugi lijekovi i Revolade

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koje ste nabavili bez recepta i vitamine.

Neki često upotrebljavani lijekovi utječu na lijek Revolade – uključujući minerale i lijekove sa i bez recepta, kao što su:

- antacidi – lijekovi za liječenje **probavnih tegoba, žgaravice ili čira na želucu** (također pogledajte „**Kada uzeti lijek**“ u dijelu 3.)
 - statini – lijekovi za **snižavanje kolesterola**
 - neki lijekovi za liječenje **HIV infekcije**, poput lopinavira i/ili ritonavira
 - ciklosporin primijenjen kod **transplantacija ili imunoloških bolesti**
 - minerali poput željeza, kalcija, magnezija, aluminijska, selena i cinka koje možemo naći u **nadomjescima vitamina i minerala** (također pogledajte „**Kada uzeti lijek**“ u dijelu 3.)
 - lijekovi poput metotreksata i topotekana, za liječenje **raka**
- ➔ **Recite svom liječniku** ako uzimate neki od navedenih preparata. Neki od njih se ne smiju uzimati u kombinaciji s lijekom Revolade ili im je potrebno prilagoditi dozu ili vrijeme

uzimanja. Vaš će liječnik prekontrolirati lijekove koje uzimate i predložiti promjene/zamjenu ukoliko za tim postoji potreba.

Ako uzimate lijekove koji sprječavaju zgrušavanje krvi postoji povišeni rizik od krvarenja. Vaš liječnik će o tome porazgovarati s Vama.

Ako uzimate **kortikosteroide, danazol i/ili azatioprin**, možda ćete morati uzimati manju dozu ili prekinuti s njihovim uzimanjem tijekom liječenja lijekom Revolade.

Revolade s hranom i pićem

Nemojte uzimati Revolade s mliječnim proizvodima jer kalcij u mliječnim proizvodima utječe na apsorpciju lijeka. Za više informacija pogledajte „**Kada uzeti lijek**“ u dijelu 3.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati Revolade ako ste trudni osim ako Vam to izričito ne preporuči Vaš liječnik.

Posljedice uzimanja lijeka Revolade tijekom trudnoće nisu poznate.

- **Recite svom liječniku ako ste trudni**, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.
- **Upotrebljavajte pouzdane metode kontracepcije** tijekom uzimanja lijeka Revolade, kako biste spriječili trudnoću.
- **Ako zatrudnite tijekom liječenja** lijekom Revolade, recite to svom liječniku.

Ne dojite dok uzimate Revolade. Nije poznato izlučuje li se Revolade majčinim mlijekom.

➔ Recite svom liječniku **ako dojite** ili planirate dojit dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Od lijeka Revolade **možete osjećati omaglicu** te imati druge nuspojave koje Vam mogu smanjiti pozornost.

➔ **Nemojte upravljati vozilima ili strojevima** osim ako ste sigurni da lijek ne utječe na Vas.

3. Kako uzimati Revolade

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Nemojte mijenjati dozu lijeka Revolade niti raspored njegove primjene ako Vam to ne savjetuju Vaš liječnik ili ljekarnik. Za vrijeme dok uzimate Revolade, bit ćete pod skrbi liječnika sa specijalističkim iskustvom u liječenju Vaše bolesti.

Koliko lijeka uzeti

Za ITP

Odrasli i djeca (6 do 17 godina) - uobičajena početna doza za ITP su **dvije vrećice lijeka Revolade od 25 mg** na dan. Ako ste porijeklom iz istočne/jugoistočne Azije, možda ćete trebati **nižu početnu dozu od 25 mg**.

Djeca (1 do 5 godina) – uobičajena početna doza za ITP je **jedna vrećica lijeka Revolade od 25 mg** na dan.

Za hepatitis C

Odrasli - uobičajena početna doza za hepatitis C je **jedna vrećica lijeka Revolade od 25 mg** na dan. Ako ste porijeklom iz istočne/jugoistočne Azije, liječenje ćete započeti **istom tom početnom dozom od 25 mg**.

Za tešku aplastičnu anemiju

Odrasli – uobičajena početna doza za tešku aplastičnu anemiju su **dvije vrećice lijeka Revolade od 25 mg** na dan. Ako ste porijeklom iz istočne/jugoistočne Azije, možda ćete trebati **nižu početnu dozu od 25 mg**.

Nastup djelovanja lijeka Revolade može biti za 1 do 2 tjedna. Ovisno o odgovoru Vašeg organizma na lijek, liječnik Vam može preporučiti promjenu doze lijeka Revolade.

Kako dati dozu lijeka

Prašak za oralnu suspenziju je u vrećicama čiji će sadržaj trebati promiješati prije nego ćete moći uzeti lijek. Iza dijela 6 ove upute nalaze se **Upute za uporabu** koja navode kako zamiješati i primijeniti lijek. Ako imate pitanja ili ne razumijete Upute za uporabu, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

VAŽNO – **Upotrijebite lijek odmah nakon** što ste pomiješali prašak s vodom. Ako ga ne upotrijebite **u roku od 30 minuta** otkad ste ga zamiješali, morat ćete zamiješati novu dozu. Nemojte ponovno koristiti jednom iskorištenu dozirnu štrcaljku za usta. Za pripremu svake doze lijeka Revolade za oralnu suspenziju potrebno je koristiti novu dozirnu štrcaljku za usta za jednokratnu uporabu.

Kada uzeti lijek

Pazite da -

- **4 sata prije** nego uzmete Revolade
- **i 2 sata nakon** što uzmete Revolade

ne konzumirate ništa od navedenoga:

- **mliječne proizvode** poput sira, maslaca, jogurta ili sladoleda
- **mlijeko ili *milk shake-ove***, napitke koji sadrže mlijeko, jogurt ili vrhnje
- **antacide**, vrstu lijekova za **probavne tegobe i žgaravicu**
- **nadomjesne preparate minerala i vitamina** koji uključuju željezo, kalcij, magnezij, aluminij, selen i cink.

Ako to učinite, lijek se neće pravilno apsorbirati u tijelo.



Za dodatne savjete o prikladnoj prehrani i piću obratite se svom liječniku.

Ako uzmete više lijeka Revolade nego što ste trebali

Javite se odmah svom liječniku ili ljekarniku. Ako je moguće, pokažite im kutiju lijeka ili ovu uputu o lijeku.

Pratit će se pojava eventualnih znakova ili simptoma nuspojava te ćete u slučaju njihove pojave odmah dobiti odgovarajuće liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti Revolade

Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti više od jedne doze lijeka Revolade u jednome danu.

Ako prestanete uzimati Revolade

Nemojte prekinuti uzimanje lijeka Revolade ako se o tome niste posavjetovali sa svojim liječnikom. Ako Vam on savjetuje da prekinete liječenje, trombocite ćete morati kontrolirati svaki tjedan tijekom naredna 4 tjedna. Pogledajte također „**Krvarenje ili modrice nakon prestanka liječenja**“ u dijelu 4.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Simptomi koje treba liječiti: posjetite liječnika

Osobe koje uzimaju Revolade zbog ITP-a ili niske razine krvnih pločica uzrokovane hepatitisom C mogu razviti znakove potencijalno ozbiljnih nuspojava. **Ako razvijete ove simptome, važno je da obavijestite liječnika o tome.**

Povišeni rizik od stvaranja krvnih ugrušaka

Neke osobe mogu imati povišeni rizik od stvaranja krvnih ugrušaka, a lijekovi poput lijeka Revolade mogu pogoršati taj problem. Iznenadno začepljenje krvne žile krvnim ugruškom je manje česta nuspojava koja se može javiti u do 1 na 100 osoba.



Odmah potražite liječničku pomoć ako se kod Vas pojave znakovi i simptomi stvaranja krvnih ugrušaka, poput:

- **oticanja, boli, vrućine, crvenila** ili osjetljivosti **jedne noge**
- **nagli nedostatak zraka**, posebno praćen oštrom boli u prsnom košu ili ubrzanim disanjem
- **bol u abdomenu (trbuhu)**, povećan opseg trbuha, krv u stolici.

Jetrene tegobe

Revolade može uzrokovati promjene koje se pokazuju u krvnim pretragama, a koje mogu biti znakovi oštećenja funkcije jetre. Jetrene tegobe (povišeni enzimi koji su vidljivi na krvnim pretragama) česta su nuspojava koja se može javiti u do 1 na 10 osoba. Ostale jetrene tegobe su manje česte nuspojave koje se mogu javiti u do 1 na 100 osoba.

Ako imate bilo koji od ovih znakova jetrenih tegoba:

- **žutilo** kože ili bjeloočnica (žutica)
 - neuobičajeno **taman urin**
- ➔ **recite odmah svom liječniku.**

Krvarenje ili modrice nakon prestanka liječenja

Unutar dva tjedna od prestanka uzimanja lijeka Revolade, broj trombocita će obično pasti na razinu od prije početka uzimanja lijeka Revolade. Niže vrijednosti trombocita u krvi mogu povisiti rizik od krvarenja ili stvaranja modrica. Vaš će liječnik kontrolirati broj trombocita tijekom barem 4 tjedna nakon što prestanete uzimati Revolade.

- ➔ **Recite svom liječniku** ako imate ikakvo krvarenje ili modrice nakon što prestanete uzimati Revolade.

Neke osobe imaju **krvarenje u probavnom sustavu** nakon prestanka uzimanja lijekova peginterferona, ribavirina i Revolade. Simptomi uključuju:

- crne katranaste stolice (promjena boje stolice je manje česta nuspojava koja se može javiti u do 1 na 100 osoba)
- krv u stolicama
- povraćanje krvi ili sadržaja koji izgleda kao talog kave

➔ **Recite odmah svom liječniku** ako imate bilo koji od ovih simptoma.

Za sljedeće nuspojave zabilježeno je da su povezane s liječenjem lijekom Revolade u odraslih bolesnika s ITP-om:

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10** osoba:

- obična prehlada
- mučnina
- proljev
- kašalj
- infekcija u nosu, sinusima, grlu i gornjim dišnim putevima (infekcija gornjeg dijela dišnog sustava)
- bolovi u leđima

Vrlo česte nuspojave koje se vide u krvnim pretragama:

- porast jetrenog enzima alanin aminotransferaze (ALT)

Česte nuspojave

Mogu se javiti **u do 1 na 10** osoba:

- bolovi u mišićima, grčevi mišića, slabost mišića
- bolovi u kostima
- obilne mjesečnice
- grlobolja i nelagoda pri gutanju
- problemi s očima, uključujući abnormalni test oka, suhoću oka, bol oka i zamagljen vid
- povraćanje
- gripa (influenca)
- herpes
- upala pluća
- iritacija i upala (oticanje) sinusa
- upala (oticanje) i infekcija krajnika
- infekcija pluća, sinusa, nosa i grla
- upala zubnog mesa
- gubitak apetita
- osjećaj trnaca, bockanja ili obamrlosti
- smanjena osjetljivost kože
- osjećaj omamljenosti
- bol u uhu
- bol, oticanje i osjetljivost na dodir jedne noge (obično list) s toplom kožom na zahvaćenom području (znakovi krvnog ugruška u dubokoj veni)
- ograničena otekлина uzrokovana nakupljanjem krvi uslijed oštećenja krvne žile (hematom)
- navale vrućine (valunzi)
- problemi u ustima, uključujući suha i nadražena usta, osjetljivost jezika, krvarenje desni, ranice u ustima
- curenje nosa
- zubobolja
- bol u trbuhu
- poremećaj funkcije jetre

- kožne promjene uključujući prekomjerno znojenje, osip s uzdignućima na koži praćen svrbežom, crveni točkasti osip te promjene u izgledu kože
- gubitak kose
- mokraćna pjenastog ili pjenušavog izgleda (znakovi bjelančevina u mokraći)
- visoka temperatura, osjećaj vrućine
- bol u prsnom košu
- osjećaj slabosti
- problemi sa spavanjem, depresija
- migrena
- smanjen vid
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- vjetrovi

Česte nuspojave koje se vide u krvnim pretragama:

- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- smanjen broj trombocita (trombocitopenija)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica
- smanjena razina hemoglobina
- povećan broj eozinofila
- povećan broj bijelih krvnih stanica (leukocitoza)
- povećana razina mokraćne kiseline
- smanjena razina kalija
- povećana razina kreatinina
- povećana razina alkalne fosfataze
- porast jetrenog enzima aspartat aminotransferaze (AST)
- porast bilirubina u krvi (tvar koju proizvodi jetra)
- povećana razina nekih proteina

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba:

- alergijska reakcija
- prekid opskrbe srca krvlju
- nagli nedostatak zraka naročito ako je praćen oštrim bolovima u prsnom košu i/ili ubrzanim disanjem, što može biti znak postojanja krvnih ugrušaka u plućima (pogledajte „*Veći rizik od krvnih ugrušaka*“ gore u dijelu 4)
- gubitak funkcije jednog dijela pluća uslijed začepljenja plućne arterije
- moguća bol, oticanje i/ili crvenilo oko vene, što može biti znak postojanja krvnih ugrušaka u veni
- žutilo kože i/ili bol u trbuhu, što može biti znak začepljenja žučovoda, lezija jetre, oštećenja jetre uzrokovanog upalom (pogledajte „*Jetrene tegobe*“ gore u dijelu 4)
- oštećenje jetre uzrokovano lijekom
- ubrzani rad srca, nepravilni otkucaji srca, plavičasta boja kože, poremećaji srčanog ritma (produljenje QT-intervala) što može biti znak poremećaja povezanog sa srcem i krvnim žilama
- krvni ugrušak
- navale crvenila
- bolno oticanje zglobova uzrokovano nakupljanjem mokraćne kiseline (giht)
- gubitak interesa, promjene raspoloženja, plakanje koje je teško zaustaviti ili se pojavljuje u neočekivano vrijeme
- poteškoće s održavanjem ravnoteže, govorom i funkcijom živaca, tresenje
- bolan ili poremećen osjet u koži
- paraliza jedne strane tijela
- migrena s aurom
- oštećenje živaca
- širenje ili oticanje krvnih žila što uzrokuje glavobolju

- problemi s očima uključujući pojačano suzenje, zamućenje leće u oku (katarakta), krvarenje mrežnice, suhoću očiju
- problemi s nosom, grlom i sinusima, otežano disanje tijekom spavanja
- mjehurići/ranice u ustima i grlu
- gubitak apetita
- problemi s probavnim sustavom uključujući učestalo pražnjenje crijeva, trovanje hranom, krv u stolici, povraćanje krvi
- krvarenje iz rektuma, promjena boje stolice, nadutost trbuha, zatvor
- problemi u ustima, uključujući suha i nadražena usta, bol u jeziku, krvarenje desni, nelagodu u ustima
- opekline od sunca
- osjećaj vrućine, osjećaj tjeskobe
- crvenilo ili otekline oko rane
- krvarenje na mjestu ulaska katetera (ako je postavljen) u kožu
- osjećaj stranog tijela
- problemi s bubrezima uključujući upalu bubrega, pojačano mokrenje noću, zatajenje bubrega, prisutnost bijelih krvnih stanica u mokraći
- hladan znoj
- opće loše osjećanje
- infekcija kože
- kožne promjene uključujući promjenu boje kože, ljuštenje, crvenilo, svrbež i znojenje
- mišićna slabost
- rak rektuma i debelog crijeva

Manje česte nuspojave koje se mogu vidjeti u krvnim pretragama:

- promjene oblika crvenih krvnih stanica
- prisutnost nerazvijenih bijelih krvnih stanica što može ukazivati na određene bolesti
- povećan broj krvnih pločica
- smanjena razina kalcija
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija) uzrokovan pretjeranim uništavanjem crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija)
- povećan broj mijelocita
- povećan opseg neutrofila
- povišena ureja u krvi
- povećana razina proteina u mokraći
- povećana razina albumina u krvi
- povećane razine ukupnih proteina
- smanjena razina albumina u krvi
- povišen pH mokraće
- povećana razina hemoglobina

Za sljedeće nuspojave zabilježeno je da su povezane s liječenjem lijekom Revolade u djece (u dobi od 1 do 17 godina) s ITP-om:

Ako ove nuspojave postanu ozbiljne, recite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10** djece:

- infekcija u nosu, sinusima, grlu i gornjim dišnim putevima, obična prehlada (infekcija gornjeg dijela dišnog sustava)
- proljev
- bol u trbuhu
- kašalj
- visoka temperatura
- mučnina

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10** djece:

- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- zubobolja
- bol u nosu i grlu
- svrbež, curenje ili začepljenost nosa
- grlobolja, curenje nosa, začepljenje nosa i kihanje
- problemi u ustima, uključujući suha i nadražena usta, osjetljivost jezika, krvarenje desni, ranice u ustima

Za sljedeće nuspojave zabilježeno je da su povezane s liječenjem lijekom Revolade u kombinaciji s peginterferonom i ribavirinom u bolesnika s hepatitisom C:

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10** osoba:

- glavobolja
- gubitak apetita
- kašalj
- mučnina, proljev
- bol u mišićima, slabost mišića
- svrbež
- osjećaj umora
- vrućica
- neuobičajen gubitak kose
- osjećaj slabosti
- bolest nalik na gripu
- oticanje ruku ili stopala
- zimica

Vrlo česte nuspojave koje se mogu vidjeti u krvnim pretragama:

- smanjeni broj crvenih krvnih stanica (anemija)

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10** osoba:

- infekcije u mokraćnom sustavu
- upale nosnih kanala, grla i usta, simptomi slični gripi, suha usta, bolna ili upaljena usta, zubobolja
- gubitak tjelesne težine
- poremećaji spavanja, neuobičajena omamljenost, depresija, tjeskoba
- omaglica, problemi s pažnjom i pamćenjem, promjena raspoloženja
- smanjena funkcija mozga nakon oštećenja jetre
- trnci ili utrnulost u rukama ili nogama
- vrućica, glavobolja
- problemi s očima, uključujući zamućenje očne leće (katarakta), suhoću očiju, male žute nakupine na mrežnici, žutilo bjeloočnica
- krvarenje mrežnice
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- brzi ili nepravilni otkucaji srca (palpitacije), nedostatak zraka
- produktivni kašalj, curenje nosa, gripa (influenca), herpes, grlobolja i nelagoda pri gutanju
- problemi probavnog sustava, uključujući povraćanje, bol u želucu, probavne tegobe, zatvor, nadutost trbuha, poremećaje okusa, hemoroide, bol/nelagodu u trbuhu, oticanje krvnih žila i krvarenje iz jednjaka
- zubobolja
- jetreni problemi, uključujući tumor u jetri, žutilo bjeloočnica ili kože (žutica), oštećenje jetre uzrokovano lijekom (pogledajte „*Jetrene tegobe*“ ranije u dijelu 4)

- kožne promjene, uključujući osip, suhu kožu, ekcem, crvenilo kože, svrbež, pojačano znojenje, neuobičajene izrasline na koži, gubitak kose
- bol u zglobovima, leđima, kostima, udovima (rukama, nogama, šakama ili stopalima), grčevi u mišićima
- razdražljivost, općenito loše osjećanje, kožna reakcija poput crvenila ili oticanja i boli na mjestu injiciranja, bol u prsnom košu i nelagoda, nakupljanje tekućine u tijelu ili udovima što uzrokuje oticanje
- infekcija u nosu, sinusima, grlu i gornjim dišnim putevima, obična prehlada (infekcija gornjeg dijela dišnog sustava), upala sluznice koja oblaže bronhe
- depresija, tjeskoba, problemi sa spavanjem, nervoza

Česte nuspojave koje se mogu vidjeti u krvnim pretragama:

- porast šećera (glukoze) u krvi
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica
- smanjeni broj neutrofila
- smanjena razina albumina u krvi
- smanjena razina hemoglobina
- porast bilirubina u krvi (tvari koju proizvodi jetra)
- promjene enzima koji kontroliraju zgrušavanje krvi

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba:

- bol pri mokrenju
- poremećaji srčanog ritma (produljenje QT-intervalu)
- želučana gripa (gastroenteritis), grlobolja
- mjehurići/ranice u ustima, upala želuca
- kožne promjene uključujući promjenu boje, ljuštenje, crvenilo, svrbež, lezije i noćno znojenje
- krvni ugrušci u veni u jetri (moguće oštećenje jetre i/ili probavnog sustava)
- poremećaj zgrušavanja krvi u malim krvnim žilama sa zatajenjem bubrega
- osip, stvaranje modrica na mjestu primjene injekcije, nelagoda u prsnom košu
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija) uzorkovan pretjeranim uništavanjem crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija)
- smetenost, uznemirenost
- zatajenje jetre

Za sljedeće nuspojave zabilježeno je da su povezane s liječenjem lijekom Revolade u bolesnika s teškom aplastičnom anemijom:

Ako ove nuspojave postanu ozbiljne, recite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10** osoba.

- kašalj
- glavobolja
- bolovi u ustima i grlu
- proljev
- mučnina
- bolovi u zglobovima (artralgija)
- bolovi u udovima (rukama, nogama, šakama i stopalima)
- omaglica
- jaki osjećaj umora
- vrućica
- zimica
- svrbež oka
- mjehurići u ustima

- bol u trbuhu
- grčevi u mišićima

Vrlo česte nuspojave koje se mogu vidjeti u krvnim pretragama

- abnormalne promjene stanica u Vašoj koštanoj srži
- porast jetrenog enzima aspartat aminotransferaze (AST)

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10** osoba.

- tjeskoba
- depresija
- osjećaj hladnoće
- opće loše osjećanje
- tegobe s očima uključujući probleme s vidom, zamagljeni vid, zamućenu leću u oku (katarakta), točkice ili nakupine u oku („leteće mušice” u vidnom polju), suhoću oka, svrbež oka, žutilo bjeloočnica ili kože
- krvarenje iz nosa
- tegobe s probavnim sustavom uključujući otežano gutanje, bol u ustima, oticanje jezika, povraćanje, gubitak apetita, bol/nelagodu u trbuhu, nadutost trbuha, vjetrove, zatvor, poremećaj probavnog motiliteta koji može uzrokovati zatvor, nadutost, proljev i/ili prethodno spomenute simptome, promjenu boje stolice
- nesvjestica
- kožni problemi uključujući male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem u kožu (petehije), osip, svrbež, koprivnjaču, kožne lezije
- krvarenje desni
- bolovi u leđima
- bolovi u mišićima
- bolovi u kostima
- slabost (astenija)
- oticanje donjih udova zbog nakupljanja tekućina
- neuobičajena boja mokraće
- prekid u opskrbi slezene krvlju (infarkt slezene)
- curenje nosa

Česte nuspojave koje se mogu vidjeti u krvnim pretragama

- povišenje enzima zbog razgradnje mišića (kreatin fosfokinaza)
- nakupljanje željeza u tijelu (preopterećenje željezom)
- smanjena razina šećera u krvi (hipoglikemija)
- porast bilirubina u krvi (tvar koju proizvodi jetra)
- smanjena razina bijelih krvnih stanica

Nuspojave nepoznate učestalosti

Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- promjena boje kože
- tamnjenje kože
- oštećenje jetre uzrokovano lijekom

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Revolade

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici iza oznake „EXP“.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ne otvarajte vrećice od folije dok niste spremni za primjenu. Nakon miješanja, Revolade oralnu suspenziju treba odmah primijeniti, ali može se pohraniti na sobnoj temperaturi najdulje 30 minuta.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Revolade sadrži

25 mg prašak za oralnu suspenziju

Djelatna tvar u lijeku Revolade je eltrombopag. Jedna vrećica sadrži prašak za rekonstituciju koji daje 32 mg eltrombopagolamina, u količini koja odgovara 25 mg eltrombopag slobodne kiseline.

Drugi sastojci su: manitol, sukraloza i ksantanska guma.

Kako Revolade izgleda i sadržaj pakiranja

Revolade 25 mg prašak za oralnu suspenziju dostupan je u kompletima koji sadrže 30 vrećica; svaka vrećica sadrži crvenkasto-smeđi do žuti prašak. Jedno pakiranje sadrži 30 vrećica, jednu bočicu za miješanje od 40 ml za višekratnu uporabu s poklopcem i zatvaračem, te 30 dozirnih štrcaljki za usta za jednokratnu uporabu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenija

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

UPUTE ZA UPORABU

Revolade 25 mg prašak za oralnu suspenziju

(eltrombopag)

Pročitajte i slijedite ove upute da biste pripremili dozu lijeka Revolade i dali ga bolesniku. Ako imate ikakvih pitanja ili ako oštetite ili izgubite bilo koji od dijelova u kompletu, upitajte svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika za savjet.

Prije nego počnete

Prvo pročitajte ove poruke

- Revolade prašak smije se miješati samo s **vodom** na sobnoj temperaturi.

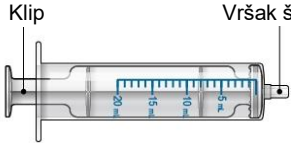


Dajte lijek bolesniku odmah nakon što ste pomiješali prašak s vodom. Ako ne upotrijebite lijek **unutar 30 minuta** od kad ste ga zamiješali, morat ćete zamiješati novu dozu. Odložite neiskorištenu mješavinu u kućanski otpad; **ne izlijevajte je u slivnik**.

- Nastojte da lijek ne dodirne Vašu kožu. Ako se to dogodi, odmah operite to područje sapunom i vodom. Ako dobijete kožnu reakciju ili ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako prospete nešto praška ili tekućine, očistite vlažnom krpom (pogledajte 14. korak uputa).
- **Pazite** da se djeca ne igraju s bočicom, zatvaračem, poklopcem ili štrcaljkama — postoji rizik od gušenja ako ih djeca stave u usta.

Što Vam je potrebno

Svaki Revolade komplet praška za oralnu suspenziju sadrži:

30 vrećica praška	
1 bočicu za miješanje za višekratnu uporabu s poklopcem i zatvaračem (<i>napomena — bočica za miješanje može potamniti</i>)	 Zatvarač Poklopac
30 dozirnih štrcaljki za usta za jednokratnu uporabu	 Klip Vršak štrcaljke

Da biste pripremili i dali dozu lijeka Revolade, treba Vam:

- Točan broj vrećica koji Vam je propisao liječnik (nalaze se u kompletu)
- 1 bočica za miješanje za višekratnu uporabu s poklopcem i zatvaračem (nalazi se u kompletu)
- 1 dozirna štrcaljka za usta za jednokratnu uporabu (nalazi se u kompletu)
- 1 čista čaša ili šalica napunjena pitkom vodom (nije u kompletu)
- škare za otvaranje vrećice (nije u kompletu)

Provjerite da su bočica, zatvarač i poklopac suhi prije nego što ih upotrijebite. Da biste pripremili dozu	
1. Provjerite da poklopac nije na boci za miješanje.	
2. Napunite štrcaljku s 20 ml pitke vode iz čaše ili šalice. Za pripremu svake doze lijeka Revolade za oralnu suspenziju potrebno je koristiti novu dozirnu štrcaljku za usta za jednokratnu uporabu. • Započnite s klipom gurnutim do kraja u štrcaljku. • Gurnite vršak štrcaljke do kraja u vodu. • Povucite klip natrag do oznake za 20 ml na štrcaljki.	
3. Ispraznite vodu u otvorenu bočicu za miješanje • Polako gurnite klip do kraja u štrcaljku.	
4. Izvadite samo propisani broj vrećica za jednu dozu iz kompleta. • Doza od 12,5 mg — 1 vrećica (Pogledajte korak 9 za upute kako dati dozu od 12,5 mg koristeći vrećicu od 25 mg.) • Doza od 25 mg — 1 vrećica • Doza od 50 mg — 2 vrećice • Doza od 75 mg — 3 vrećice	
5. Stavite prašak iz propisanog broja vrećica u bočicu. • Kucnite po vrhu svake vrećice kako biste bili sigurni da je sadržaj pao na dno. • Odrežite vrh svake vrećice škarama. • Ispraznite sav sadržaj svake vrećice u bočicu za miješanje. • Pazite da ne prospete prašak izvan boce za miješanje.	
6. Navijte poklopac na bočicu za miješanje. Provjerite je li zatvarač čvrsto gurnut na poklopac, tako da je zatvoren.	
7. Lagano i polako mućkajte bočicu za miješanje naprijed-nazad najmanje 20 sekundi da biste pomiješali vodu s praškom. • Ne tresite bočicu jako — od toga bi se lijek mogao zapjeniti.	
Da biste dali dozu bolesniku	
8. Provjerite da je klip gurnut u štrcaljku do kraja. • Maknite zatvarač s poklopca s bočice za miješanje. • Umetnite vršak štrcaljke u rupu na poklopcu bočice.	

9. Napunite štrcaljku lijekom. • Okrenite bočicu za miješanje naopako zajedno sa štrcaljkom. • Povlačite klip unatrag: ○ do oznake od 10 ml na štrcaljki samo za dozu od 12,5 mg. ILI ○ dok sav lijek ne bude u štrcaljki (za dozu od 25 mg, 50 mg ili 75 mg). • Lijek je tamno smeđa tekućina. • Izvucite štrcaljku iz bočice.	
10. Dajte lijek bolesniku. Napravite to čim ste zamiješali dozu. • Postavite vršak štrcaljke bolesniku s unutarnje strane obraza. • Polako gurajte klip do kraja kako bi lijek ušao u bolesnikova usta. Pazite da bolesnik ima vremena da ga proguta.	
VAŽNO ako dajete dozu od 25 mg, 50 mg ili 75 mg: Upravo ste bolesniku dali gotovo cijelu dozu lijeka. Međutim još će nešto lijeka ostati u boci čak i ako ga možda ne budete vidjeli. Sada trebate proći korake 11. do 13. kako biste bili sigurni da je bolesnik dobio sav lijek.	
11. Ponovo napunite štrcaljku, ovoga puta s 10 ml pitke vode. • Započnite s klipom gurnutim do kraja u štrcaljku. • Gurnite vršak štrcaljke do kraja u vodu. • Povucite klip natrag do oznake za 10 ml na štrcaljki.	
12. Ispraznite vodu u bočicu za miješanje. • Umetnite vršak štrcaljke u rupu u poklopcu bočice za miješanje. • Polako gurnite klip do kraja u štrcaljku. • Gurnite zatvarač čvrsto natrag na poklopac bočice za miješanje.	
13. Ponovite korake 7. do 10. – lagano protresite bočicu da biste promiješali preostali lijek, a zatim dajte ostatak tekućine bolesniku.	
VAŽNO ako dajete dozu od 12,5 mg: Nemojte koristiti preostalu mješavinu u bočici za miješanje za drugu dozu. Razgovarajte sa svojim ljekarnikom o tome kako treba zbrinuti preostalu mješavinu.	
Čišćenje	
14. Ako ste prosuli malo praška ili zamiješanog lijeka, očistite ga vlažnom krpicom za jednokratnu uporabu. Možete obući rukavice za jednokratnu uporabu da Vam koža ne potamni. • Odložite krpicu i rukavice koje ste upotrijebili za čišćenje prosutog lijeka u kućanski otpad.	
15. Očistite opremu za miješanje. • Bacite iskorištenu dozirnu štrcaljku za usta. Za pripremu svake doze lijeka Revolade za oralnu suspenziju potrebno je koristiti novu dozirnu štrcaljku za usta za jednokratnu uporabu. • Isperite bočicu za miješanje i poklopac pod tekućom vodom. (Bočica za miješanje može potamniti od lijeka. To je normalno.). • Pustite svu opremu da se osuši na zraku. • Operite ruke sapunom i vodom.	
Nakon što ste upotrijebili svih 30 vrećica u kompletu, odložite bočicu. Uvijek započnite s potpunim novim kompletom za svakih 30 vrećica.	

Revolade prašak za oralnu suspenziju, uključujući komplet za doziranje, i sve lijekove čuvajte izvan dohvata djece.