

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Accord 12,5 mg filmtabletta  
Eltrombopag Accord 25 mg filmtabletta  
Eltrombopag Accord 50 mg filmtabletta  
Eltrombopag Accord 75 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Eltrombopag Accord 12,5 mg filmtabletta

12,5 mg eltrombopagot tartalmaz (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyagok

29,17 mg izomaltot (E 953) tartalmaz filmtablettánként.

### Eltrombopag Accord 25 mg filmtabletta

25 mg eltrombopagot tartalmaz (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyagok

58,34 mg izomaltot (E 953) tartalmaz filmtablettánként.

### Eltrombopag Accord 50 mg filmtabletta

50 mg eltrombopagot tartalmaz (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyagok

116,68 mg izomaltot (E 953) tartalmaz filmtablettánként.

### Eltrombopag Accord 75 mg filmtabletta

75 mg eltrombopagot tartalmaz (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyagok

175,02 mg izomaltot (E 953) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

### Eltrombopag Accord 12,5 mg filmtabletta

Barnás-narancssárga színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán mélynyomású „I” jelzéssel, a filmtabletta átmérője megközelítőleg 5,5 mm.

### Eltrombopag Accord 25 mg filmtabletta

Sötét rózsaszínű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán mélynyomású „II” jelzéssel, a filmtabletta átmérője megközelítőleg 8 mm.

### Eltrombopag Accord 50 mg filmtabletta

Rózsaszínű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán mélynyomású „III” jelzéssel, a filmtabletta átmérője megközelítőleg 10 mm.

### Eltrombopag Accord 75 mg filmtabletta

Barnás-piros színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán mélynyomású „IV” jelzéssel, a filmtabletta átmérője megközelítőleg 12 mm.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Eltrombopag Accord primer immun thrombocytopenia (ITP) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik más kezelésekre (pl. kortikoszteroidok, immunglobulinok) nem reagálnak (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Az Eltrombopag Accord 6 hónapja vagy annál hosszabb ideje fennálló primer immun thrombocytopenia (ITP) kezelésére javallott olyan 1 évesnél idősebb gyermekgyógyászati betegeknél, akik más kezelésekre (pl. kortikoszteroidok, immunglobulinok) nem reagálnak (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Az Eltrombopag Accord felnőttkori thrombocytopenia kezelésére javallott olyan krónikus hepatitis C-fertőzésben (HCV) szenvedő betegeknél, akiknél a thrombocytopenia mértéke a legfontosabb gátló faktora az optimális interferon alapú terápia megkezdésének vagy fenntartásának (lásd 4.4 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az eltrombopag-kezelést a haematológiai betegségek vagy a krónikus hepatitis C és szövődményeinek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell elkezdni és végezni.

#### Adagolás

Az eltrombopag adagolását egyedileg kell meghatározni a beteg vérlemezkeszáma alapján. Az eltrombopag-kezelés célja nem a vérlemezkeszám normalizálása kell, hogy legyen.

Az eltrombopag hatóanyag por belsőleges szuszpenzió gyógyszerformában is rendelkezésre áll más márkanéven. A por belsőleges szuszpenzióhoz magasabb eltrombopag-expozíciót okozhat, mint a tabletta gyógyszerforma (lásd 5.2 pont). A tabletta és a por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformák közötti váltáskor a thrombocytaszámot 2 hétig, hetente monitorozni kell.

#### Immun (primer) thrombocytopenia

A  $\geq 50\,000$ /mikroliteres vérlemezkeszám eléréséhez és fenntartásához szükséges legalacsonyabb eltrombopag adagot kell alkalmazni. A dózismódosítás a vérlemezkeszám válaszon kell alapuljon. Az eltrombopag nem alkalmazható a vérlemezkeszám normalizálására. Klinikai vizsgálatokban a vérlemezkeszám az eltrombopag-kezelés megkezdése után általában 1-2 héten belül emelkedett, és a kezelés befejezése után 1-2 héten belül csökkent.

#### *Felnőttek, valamint 6 és betöltött 18. életév közötti életkorú gyermekek és serdülők*

Az eltrombopag javasolt kezdő adagja naponta egyszer 50 mg. Kelet-/délkelet-ázsiai származású betegeknél a kezelést csökkentett adaggal, napi egyszeri 25 mg-mal kell kezdeni (lásd 5.2 pont).

#### *1–5 éves gyermekek*

Az eltrombopag javasolt kezdő adagja naponta egyszer 25 mg.

#### *Monitorozás és adagbeállítás*

Az eltrombopag-kezelés megkezdése után az adagot úgy kell beállítani, hogy a vérlemezkeszám  $\geq 50\,000$ /mikroliter legyen, ami a vérzés-kockázat csökkentéséhez szükséges érték. A napi adag a 75 mg-ot nem haladhatja meg.

Az eltrombopag-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a haematológiai és májfunkciós értékeket, és az eltrombopag adagolását a vérlemezkeszámnak megfelelően kell módosítani, az 1. táblázatban leírtak szerint. Az eltrombopag-kezelés során hetente értékelni kell a teljes vérképet, beleértve a vérlemezkeszámot és a perifériás vérkenetet, a stabil vérlemezkeszám elérésig ( $\geq 50\,000$ /mikroliter

legalább 4 hétig). Ezt követően havonta kell a teljes vérképet ellenőrizni, beleértve a vérlemezkeszámot és a perifériás vérkenetet.

# 1. táblázat Az eltrombopag adagjának módosítása ITP-s betegeknél

| Vérlemezkeszám                                    | Dózismódosítás vagy válasz                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 50 000/mikroliter legalább 2 hetes kezelés után | A napi adagot 25 mg-mal kell emelni, legfeljebb napi 75 mg-ig*.                                                                                                                                                            |
| ≥ 50 000/mikroliter - ≤ 150 000/mikroliter        | Az eltrombopagnak és/vagy az ITP kezelésére együtt adott gyógyszereknek azt a legalacsonyabb adagját kell alkalmazni, amellyel fenntartható a vérzés elkerüléséhez vagy csökkentéséhez szükséges vérlemezkeszám.           |
| > 150 000/mikroliter - ≤ 250 000/mikroliter       | 25 mg-mal csökkenteni kell a napi adagot. A dóziscsökkentés, valamint a további dózismódosítások hatásának a megítéléséhez 2 hetet kell várni*.                                                                            |
| > 250 000/mikroliter                              | Az eltrombopag adását le kell állítani; a vérlemezkeszámot gyakrabban, hetente kétszer kell ellenőrizni.<br><br>Ha a vérlemezkeszám ≤ 100 000/mikroliter, 25 mg-mal alacsonyabb napi adaggal újra kell kezdeni a kezelést. |

\* A minden másnap 25 mg eltrombopagot szedő betegeknél a dózist naponta egyszer 25 mg-ra kell emelni.

♦ A naponta egyszer 25 mg eltrombopagot szedő betegeknél mérlegelni kell a napi egyszeri 12,5 mg-os dózis adását, vagy alternatív megoldásként a minden második napon szedett 25 mg-os dózis adását.

Az eltrombopag az ITP kezelésére alkalmazott más gyógyszerekkel együtt is adható. Az ITP-re egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek adagját úgy kell módosítani, ahogy az klinikailag indokolt, hogy elkerülhető legyen a vérlemezkeszám túlzott emelkedése az eltrombopag-kezelés alatt.

Legalább 2 hetet szükséges várni, hogy megítélhető legyen az adagmódosítás hatása a beteg vérlemezke-válaszára, mielőtt újabb adagmódosítás jöhet szóba.

A standard eltrombopag-dózismódosítás – növelés vagy csökkentés – naponta egyszer 25 mg.

## A kezelés leállítása

Az eltrombopag-kezelést le kell állítani, ha a vérlemezkeszám napi egyszeri 75 mg eltrombopag 4 hétig történő alkalmazása után sem éri el a klinikailag jelentős vérzés elkerüléséhez elegendő szintet.

A betegek állapotát rendszeres időközönként értékelni kell, és a kezelés folytatásáról a kezelőorvosnak egyedileg kell döntenie. Nem splenectomizált betegeknél ennek ki kell terjednie a lépeltávolítással szembeni értékelésre is. A kezelés felfüggesztése után a thrombocytopenia kiújulhat (lásd 4.4 pont).

## Krónikus hepatitis C-hez (HCV) társuló thrombocytopenia

Amikor az eltrombopagot antivirális szerekkel kombinálva alkalmazzák, a szóban forgó együtt adott gyógyszerek teljes alkalmazási előírását hivatkozásként figyelembe kell venni, a vonatkozó biztonságossági információk vagy ellenjavallatok minden részletét is beleértve.

Klinikai vizsgálatokban a vérlemezkeszám az eltrombopag-kezelés megkezdése után általában 1 héten belül emelkedett. Az eltrombopag-kezelés célja az antivirális terápia megkezdéséhez szükséges minimális vérlemezkeszám elérése kell legyen, a klinikai gyakorlatban alkalmazott ajánlásokkal összhangban. Az antivirális terápia során a kezelés célja, hogy fenntartható legyen a vérzéses

szövődmények kockázatának megelőzéséhez szükséges vérlemezkeszám, amely általában 50 000-75 000/mikroliter. A 75 000/mikroliternél magasabb vérlemezkeszám kerülendő. A terápiás célok eléréséhez szükséges legalacsonyabb eltrombopag-dózist kell alkalmazni. A dózismódosítás a vérlemezkeszám válaszon kell alapuljon.

#### *Bevezető adagolási rend*

Az eltrombopag kezdő dózisa napi egyszer 25 mg kell legyen. Nincs szükség dózismódosításra kelet-/délkelet-ázsiai származású HCV-betegeknél, illetve enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

#### *Monitorozás és adagbeállítás*

Az eltrombopag napi adagját szükség szerint kéthetente, 25 mg-mal kell emelni, az antivirális terápia megkezdéséhez kellő vérlemezkeszám elérése érdekében. Az antivirális terápia megkezdése előtt hetente vizsgálni kell a vérlemezkeszámot. Az antivirális terápia megkezdésekor a vérlemezkeszám csökkenhet, ezért ekkor az eltrombopag azonnali dózismódosítását el kell kerülni (lásd 2. táblázat).

Az antivirális kezelés során az eltrombopag dózisát szükség szerint úgy kell módosítani, hogy a vérlemezkeszám csökkenése miatt, amely növelheti a vérzés kockázatát a betegeknél, a peginterferon dóziscsökkentése elkerülhető legyen (lásd 2. táblázat). Az antivirális terápia alatt a vérlemezkeszámot az általában 50 000-75 000/mikroliter körüli stabil vérlemezkeszám eléréséig hetente ellenőrizni kell. Ezt követően havonta kell a teljes vérképet ellenőrizni, beleértve a vérlemezkeszámot és a perifériás vérkenetet is. A napi adag dóziscsökkentése 25 mg-mal megfontolandó, ha a vérlemezkeszám meghaladja a kitűzött célértéket. Javasolt 2 hétig várni, hogy ennek és valamennyi ezt követő dózismódosításnak a hatását értékelni lehessen.

A naponta egyszeri 100 mg-os adagot nem szabad túllépni.

## **2. táblázat Az eltrombopag adagjának módosítása HCV-s betegeknél antivirális terápia mellett**

| Vérlemezkeszám                                                     | Dózismódosítás vagy válasz                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 50 000/mikroliter legalább 2 hetes kezelés után                  | A napi adagot 25 mg-mal kell emelni, legfeljebb napi 100 mg-ig.                                                                                                                                                                           |
| $\geq 50\ 000/\text{mikroliter} - \leq 100\ 000/\text{mikroliter}$ | Az eltrombopag legalacsonyabb szükséges dózisát kell alkalmazni, hogy a peginterferon dóziscsökkentése elkerülhető legyen.                                                                                                                |
| $> 100\ 000/\text{mikroliter} - \leq 150\ 000/\text{mikroliter}$   | A napi adagot 25 mg-mal kell csökkenteni. Várni kell 2 hétig, hogy ennek és valamennyi ezt követő dózismódosításnak a hatását értékelni lehessen*.                                                                                        |
| $> 150\ 000/\text{mikroliter}$                                     | Az eltrombopag adását le kell állítani; a vérlemezkeszámot gyakrabban, hetente kétszer kell monitorozni.<br><br>Ha a vérlemezkeszám $\leq 100\ 000/\text{mikroliter}$ , 25 mg-mal alacsonyabb napi adaggal újra kell kezdeni a kezelést*. |

\* A naponta egyszer 25 mg-ot szedő betegeknél megfontolandó a minden második nap szedett 25 mg adaggal történő újakezdés.

♦ Az antivirális terápia megkezdésekor a vérlemezkeszám lecsökkenhet, ezért ekkor az eltrombopag azonnali dóziscsökkentését el kell kerülni.

#### *A kezelés leállítása*

Az eltrombopag-kezelést le kell állítani, ha a vérlemezkeszám 100 mg eltrombopag 2 hétig történő alkalmazása után sem éri el az antivirális terápia megkezdéséhez szükséges szintet.

Az eltrombopag-kezelést be kell fejezni, amikor az antivirális terápia leállításra kerül, indokolt eseteket kivéve. Túlzott vérlemezkeszám-válasz vagy a májfunkciókban észlelt jelentős rendellenességek szintén szükségessé teszik a kezelés leállítását.

### Különleges betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknel dózismódosítás nem szükséges. Károsodott vesefunkciójú betegeknel az eltrombopag körültekintően alkalmazandó, a beteg gondos megfigyelése mellett, pl. a szérum kreatininszint mérésével és/vagy vizeletvizsgálattal (lásd 5.2 pont).

#### *Májkárosodás*

Az eltrombopag nem alkalmazható májkárosodásban szenvedő ITP-s betegeknel (Child–Pugh pontszám  $\geq 5$ ), kivéve ha a várható előny nagyobb mint a vena portae thrombosis kimutatott kockázata (lásd 4.4 pont).

Amennyiben májkárosodásban szenvedő ITP-s betegeknel az eltrombopag alkalmazását szükségesnek ítélik, a kezdő adag naponta egyszer 25 mg kell, hogy legyen. A májkárosodásban szenvedő betegeket az eltrombopag adagolásának megkezdését követően három hétig kell megfigyelés alatt tartani, a dózis emelése előtt.

Nem szükséges dózismódosítás a krónikus HCV-ben és enyhe májkárosodásban (Child–Pugh pontszám  $\leq 6$ ) szenvedő betegeknel. A krónikus HCV-s betegeknel, akiknek májkárosodása is van, az eltrombopag-kezelést naponta egyszer 25 mg dózissal kell kezdeni (lásd 5.2 pont). A májkárosodásban szenvedő betegeknel az eltrombopag-kezelés megkezdése után 2 hétig kell megfigyelés alatt tartani a dózis emelése előtt.

Az eltrombopaggal kezelt, előrehaladott krónikus májbetegségben szenvedő thrombocytopeniás betegek esetében fokozott a nemkívánt események kockázata, beleértve a hepaticus dekompenzációt és thromboemboliás eseményeket (TEE-k), úgy az invazív beavatkozások előkészítése során, mint antivirális terápiában részesülő, HCV-s betegeknel (lásd 4.4 és 4.8 pont).

#### *Idősek*

65 éves és idősebb ITP-s betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az eltrombopag alkalmazásával kapcsolatban, illetve 85 évesnél idősebbek esetén nincs klinikai tapasztalat. Az eltrombopaggal végzett klinikai vizsgálatokban összességében nem tapasztaltak klinikailag jelentős különbséget az eltrombopag biztonságosságát illetően a legalább 65 éves betegek és a fiatalabb betegek között. Más klinikai beszámolók szerint nem volt különbség a válaszadás terén az idősebb és a fiatalabb betegek között, de nem zárható ki egyes idősebb betegek fokozott érzékenysége (lásd 5.2 pont).

HCV-s, 75 évesnél idősebb betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az eltrombopag alkalmazásával kapcsolatban. Ezeknél a betegeknel elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

#### *Kelet-/délkelet-ázsiai betegek*

Kelet-/délkelet-ázsiai származású felnőtt, valamint gyermek- és serdülő korú betegeknel – a májkárosodásban szenvedőket is beleértve – az eltrombopag-kezelést naponta egyszer 25 mg-os dózissal kell elkezdni (lásd 5.2 pont).

A betegek vérlemezkeszámát folyamatosan ellenőrizni kell, és a további dózismódosítások esetén a vonatkozó standard előírásokat kell követni.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Eltrombopag Accord nem javasolt egy éves kor alatti, ITP-s gyermekek számára, mivel nincs elegendő adat a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozóan. Az eltrombopag biztonságosságát és

hatásosságát gyermekek és (18 év alatti) serdülők esetében, krónikus HCV-vel összefüggő thrombocytopeniában nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettát egyéb készítmények, például antacidok, tejtermékek (vagy egyéb, kalciumot tartalmazó élelmiszerek) vagy polivalens kationokat tartalmazó ásványianyag-pótló készítmények (pl. vas, kalcium, magnézium, alumínium, szelén és cink) előtt legalább két órával vagy ezek után legalább négy órával kell bevenni (lásd 4.5 és 5.2 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

Az eltrombopaggal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Azoknál az előrehaladott krónikus májbetegségben szenvedő és thrombocytopeniás HCV-s betegeknél (definíciója:  $\leq 35$  g/l-nél alacsonyabb albuminszint vagy  $\geq 10$  MELD- (Model for End Stage Liver Disease) pontszám), akik eltrombopag-kezelésben részesülnek interferon alapú terápiával kombinációban, fokozott a mellékhatások kockázata, beleértve a potenciálisan halálos hepaticus dekompenzációt és thromboemboliás eseményeket is. Emellett ezeknél a betegeknél a kezelés mérsékelt előnnyel járt a tartós virológiai választ (SVR) elérők placebohoz viszonyított arányának tekintetében (különösen, akiknél a kiindulási albuminszint  $\leq 35$  g/l), a teljes vizsgálati csoporttal összehasonlítva. Ezeknél a betegeknél az eltrombopag-kezelést csak az előrehaladott HCV kezelésében tapasztalt orvosnak szabad elkezdenie, és csak abban az esetben, ha a thrombocytopenia vagy az antivirális terápia felfüggesztésének kockázata elkerülhetetlenné teszi a beavatkozást. Ha a kezelést klinikailag indokoltnak tartják, akkor ezeknek a betegeknek a szoros monitorozása szükséges.

#### Kombináció direkt hatással rendelkező antivirális szerekkel

A krónikus hepatitis C-fertőzés kezelésére engedélyezett direkt hatással rendelkező antivirális szerekkel történő kombinációk biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták.

#### A hepatotoxicitás kockázata

Az eltrombopag adása májfunkciós zavart és súlyos hepatotoxicitást okozhat, amely akár életveszélyes is lehet (lásd 4.8 pont).

Ellenőrizni kell a szérum glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT), glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT) és bilirubinszintjét az eltrombopag-kezelés megkezdése előtt, majd a dózisbeállítási időszakában 2 hetente, majd a stabil dózis megállapítása után havonta. Az eltrombopag gátolja az UGT1A1 és OATP1B1-et, amely indirekt hyperbilirubinaemiát eredményezhet. Emelkedett bilirubinszint esetén frakcionálást kell végezni. Az eltérést mutató májfunkciós teszteket 3-5 naponta megismételt vizsgálat alapján kell értékelni. Ha a kóros értékeket megerősítették, a májfunkciós értékeket mindaddig monitorozni kell, ameddig a rendellenesség megszűnik, az értékek stabilizálódnak vagy visszatérnek a kiindulási szintre. Abba kell hagyni az eltrombopag alkalmazását, ha a GPT-szint megemelkedik (a normálérték felső határának 3-szorosára vagy annál magasabbra normális májfunkciójú betegeknél, vagy a kiindulási szint legalább 3-szorosára, vagy a normálérték felső határának 5-szörösére, a kettő közül az alacsonyabbat figyelembe véve, olyan betegeknél, akiknél a kezelés előtt emelkedett transzamináz szintek állnak fenn), és ha az emelkedés:

- progresszív, vagy
- 4 hétig vagy tovább fennáll, vagy
- a direkt bilirubin szintjének emelkedésével jár együtt, vagy
- a májkárosodás klinikai tünetei vagy a hepaticus dekompenzáció nyilvánvaló jelei kísérik.

Óvatosan kell eljárni, ha az eltrombopagot májbetegeknél alkalmazzák. Májkárosodásban szenvedő ITP-s és szerzett aplasticus anaemiás (SAA-s) betegeknél eltrombopag alkalmazásakor alacsonyabb kezdő adag és szoros monitorozás szükséges (lásd 4.2 pont).

#### Hepaticus dekompenzáció (interferonnal történő alkalmazás)

Hepaticus dekompenzáció krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél: monitorozni kell azokat a betegeket, akiknél alacsony albuminszint ( $\leq 35$  g/l) vagy  $\geq 10$  kiindulási MELD-pontszám áll fenn.

A májcirrhosisban szenvedő krónikus HCV-betegeknél alfa interferon-kezelés esetén fokozott a hepaticus dekompenzáció kockázata. Két, thrombocytopeniás HCV-betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban nagyobb gyakorisággal fordult elő hepaticus dekompenzáció (ascites, hepaticus encephalopathia, varix vérzés, spontán bakteriális peritonitis) az eltrombopag-karon (11%), mint a placebokaron (6%). Azoknál a betegeknél, akiknél alacsony albuminszint ( $\leq 35$  g/l) vagy  $\geq 10$  kiindulási MELD- (Model for End Stage Liver Disease) pontszám állt fenn, 3-szor nagyobb volt a hepaticus dekompenzáció kockázata, és emelkedett a halálos kimenetelű nemkívánt események kockázata a kevésbé előrehaladott májbetegségben szenvedő betegekhez viszonyítva. Emellett ezeknél a betegeknél a kezelés mérsékelt előnnyel járt a tartós virológiai választ (SVR) elérők placebohoz viszonyított arányát tekintetében (különösen, akiknél a kiindulási albuminszint  $\leq 35$  g/l), a teljes csoporttal összehasonlítva (lásd 5.1 pont). Ezeknél a betegeknél az eltrombopag csak a várható előnyök és kockázatok körültekintő mérlegelése után alkalmazható. Az ezekkel a jellemzőkkel bíró betegeknél gondosan vizsgálni kell a hepaticus dekompenzációra utaló jeleket és tüneteket. Figyelembe kell venni az adott interferon alkalmazási előírásában szereplő, a kezelés leállítására vonatkozó kritériumokat. Az eltrombopag-kezelést be kell fejezni, amennyiben hepaticus dekompenzáció miatt az antivirális terápia leállításra kerül.

#### Thromboticus/thromboemboliás szövődmények

Interferon alapú kezelésben részesülő, thrombocytopeniás HCV-betegekkel végzett kontrollos vizsgálatokban (n = 1439), 955, eltrombopaggal kezelt beteg közül 38-nál (4%), illetve 484, placeboval kezelt beteg közül 6-nál (1%) fordult elő TEE. A jelentett thromboticus/thromboemboliás szövődmények között vénás és artériás események egyaránt voltak. A thromboemboliás események többsége nem volt súlyos, és a vizsgálat végére rendeződtek. Mindkét kezelési csoportban a vena portae thrombosis volt a leggyakoribb TEE (2% az eltrombopaggal kezelt csoportban versus < 1% a placebo-csoportban). Nem figyeltek meg időbeli összefüggést a kezelés kezdete és a thromboemboliás esemény között. Az alacsony albuminszinttel ( $\leq 35$  g/l) vagy  $\geq 10$  MELD-pontszámmal rendelkező betegeknél 2-szeres mértékű volt a TEE kockázata a magasabb albuminszinttel rendelkezőkhöz viszonyítva, illetve a 60 éves vagy annál idősebbeknél kétszeres volt a TEE-k kockázata, mint a fiatalabb betegeknél. Ezeknél a betegeknél az eltrombopag csak a várható előnyök és kockázatok körültekintő mérlegelése után alkalmazható. A betegeknél gondosan vizsgálni kell a TEE-re utaló jeleket és tüneteket.

A thromboemboliás események kockázatának fokozódását észlelték azoknál a krónikus májbetegségben szenvedő betegeknél, akiket invazív beavatkozás előkészítése során 2 hétig napi egyszeri 75 mg eltrombopaggal kezeltek. A krónikus májbetegségben szenvedő, eltrombopaggal kezelt 143 felnőtt beteg közül hatnál (4%) tapasztaltak thromboemboliás eseményt (valamennyi a portalis rendszert érintette), míg a placebo-csoportban a 145 beteg közül kettőnél (1%) tapasztaltak thromboemboliás eseményt (egy a portalis vénás rendszerben és egy myocardialis infarctus). A 6 eltrombopaggal kezelt beteg közül ötnél alakult ki thromboticus szövődmény > 200 000/mikroliter vérlemezkeszámnál és az eltrombopag utolsó adagjától számított 30 napon belül. Az eltrombopag nem javallott krónikus májbetegségben szenvedő betegek thrombocytopeniájának kezelésére, invazív beavatkozások előkészítése során.

ITP-s betegek bevonásával eltrombopaggal végzett klinikai vizsgálatokban thromboemboliás eseményeket figyeltek meg alacsony és normál vérlemezkeszám mellett. Elővigyázatosság szükséges, amikor az eltrombopagot olyan betegeknél alkalmazzák, akiknél ismertén előfordulnak thromboembolára hajlamosító kockázati tényezők, beleértve, de nem kizárólagosan, az öröklött (pl.

V. vagy Leiden faktor) vagy szerzett (pl. ATIII-hiány, antifoszfolipid szindróma), előrehaladott életkor, hosszabb időszakokon át mozgásukban korlátozott betegek, malignitások, fogamzásgátlók és hormonpótló kezelések, műtét/trauma, elhízás és dohányzás. A vérlemezkeszámot gondosan ellenőrizni kell, és amennyiben a vérlemezkeszám meghaladja a kitűzött célértéket, fontolóra kell venni az eltrombopag dózisának csökkentését vagy az eltrombopag-kezelés leállítását (lásd 4.2 pont). Az előny/kockázat-arányt mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akiknél bármilyen eredetű TEE kockázata fennáll.

Egy SAA-s betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban nem azonosítottak TEE esetet, azonban ezeknek az eseményeknek a kockázata nem zárható ki ebben a betegcsoportban, mivel a vizsgált betegszám alacsony volt. Mivel a SAA-s betegek számára a gyógyszer az engedélyezett legnagyobb dózisban javasolt (150 mg/nap), valamint a reakció természetéből is adódóan, ebben a betegcsoportban TEE bekövetkezhet.

Az eltrombopag nem alkalmazható májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh pontszám  $\geq 5$ ) ITP-s betegeknél, kivéve, ha a várható előny meghaladja a vena portae thrombosis ismert kockázatát. Ha a kezelést előnyösnek értékelik, májkárosodásban szenvedő betegeknél az eltrombopag adásakor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 és 4.8 pont).

#### Vérzés az eltrombopag-kezelés leállítása után

Az eltrombopag-kezelés befejezése után az ITP-s betegeknél valószínű a thrombocytopenia kiújulása. Az eltrombopag-kezelés leállítását követően a vérlemezkeszám a betegek többségénél 2 hét alatt visszatér a kiindulási szintre, ami növeli a vérzés kockázatát, sőt bizonyos esetekben vérzést okozhat. Ez a kockázat fokozódik, ha az eltrombopag-kezelést véralvadásgátlók vagy thrombocyta-aggregációt gátló szerek adása mellett hagyják abba. Az eltrombopag-kezelés leállítása esetén javasolt az ITP kezelésének az érvényben lévő terápiás protokollok szerinti újraindítása. További kezelésként szükséges lehet még az antikoaguláns és/vagy a thrombocyta-aggregációt gátló szerek alkalmazásának leállítása, a véralvadásgátlás felfüggesztése vagy a thrombocyta pótlás. Az eltrombopag-kezelés leállítása után a vérlemezkeszámot 4 hétig hetente monitorozni kell.

HCV klinikai vizsgálatokban peginterferon-, ribavirin- és eltrombopag-kezelés leállítása után nagyobb gyakorisággal jelentettek gastrointestinalis vérzést, beleértve a súlyos és halálos eseteket is. A kezelés leállítása után, a betegeknél gondosan vizsgálni kell a gastrointestinalis vérzésre utaló jeleket és tüneteket.

#### Retikulinképződés a csontvelőben és a csontvelőfibrozis kockázata

Az eltrombopag fokozhatja a csontvelőben a retikulinrostok képződésének vagy azok progressziójának a kockázatát. Ennek jelentőségét, más thrombopoietin-receptor- (TPO-R) agonistákhoz hasonlóan, még nem határozták meg.

Az eltrombopag-kezelés elkezdése előtt a kóros sejtmorfológiai eltérések ellenőrzése érdekében figyelmesen meg kell vizsgálni a perifériás vérkenetet. A stabil eltrombopag-dózis elérése után havonta el kell végezni a teljes vérkép vizsgálatot, a fehérvérsejtszám minőségi összetételének meghatározásával. Ha éretlen vagy dysplasiás sejtek láthatók, meg kell vizsgálni a perifériás vérkenetet az új vagy súlyosbodó kóros morfológiai eltérések (pl. könnyecsepp alakú és magot tartalmazó vörösvérsejtek, éretlen fehérvérsejtek), vagy a cytopenia/cytopeniák észlelése érdekében. Ha a betegnél új, vagy súlyosbodó kóros morfológiai eltérések, vagy cytopeniák alakulnak ki, le kell állítani az eltrombopag-kezelést, és meg kell fontolni a csontvelő-biopsziát csontvelőfestéssel a fibrosis kimutatására.

#### Fennálló myelodysplasiás szindróma (MDS) progressziója

Elméleti megfontolások alapján a TPO-R-agonisták fokozhatják a már fennálló, rosszindulatú hematológiai betegségek, pl. az MDS progresszióját. A TPO-R-agonisták növekedési faktorok, melyek

a thrombopoietikus progenitor sejtek expansziójához, differenciálódásához és vérlemezke termelődéshez vezetnek. A TPO-R főként a myeloid sejtvonal sejteinek felszínén expresszálódik.

TPO-R-agonistákkal MDS-ben szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatokban a blaszt-sejtek számának átmeneti emelkedését figyelték meg, és az MDS betegség akut myeloid leukaemiává (AML) történő progressziójával járó eseteket is jelentettek.

Az ITP, illetve az SAA diagnózisát felnőtt és idős korú betegeknél a thrombocytopeniával járó egyéb klinikai kórképek kizárásával meg kell erősíteni, különösen az MDS diagnózisát kell kizárni. A betegség lefolyása és a kezelés során mérlegelni kell a csontvelő aspiráció és a biopszia elvégzését, különösen 60 év feletti betegeknél, azoknál, akiknél szisztémás tünetek, illetve kóros jelek állnak fenn, pl. a perifériás blasztok számának emelkedése.

Az eltrombopag hatásosságát és biztonságosságát az MDS miatt kialakult thrombocytopenia kezelésében nem igazolták. Az eltrombopag a klinikai vizsgálatokon kívül nem alkalmazható az MDS miatt kialakuló thrombocytopeniában.

#### SAA-s betegek cytogenetikai rendellenességei és MDS/AML-be való progressziója

Ismeretes, hogy SAA-s betegeknél előfordulnak cytogenetikai rendellenességek. Nem ismert, hogy az eltrombopag fokozza-e a cytogenetikai rendellenességek kockázatát SAA-s betegeknél. Az 50 mg/nap eltrombopag kezdő dózissal (amelyet 2 hetente növeltek maximum 150 mg/nap dózissá) végzett II. fázisú, refrakter SAA klinikai vizsgálatban (ELT112523) az új cytogenetikai rendellenességek incidenciája 17,1% volt (7/41 felnőtt beteg, akik közül 4-nél 7-es kromoszómaelváltozás állt fenn). A cytogenetikai rendellenesség kialakulásáig eltelt időtartam medián értéke a vizsgálatban 2,9 hónap volt.

A 150 mg/nap eltrombopag-dózissal (figyelembe véve az etnikai hovatartozás és az életkor alapján szükséges módosításokat) végzett II. fázisú, refrakter SAA klinikai vizsgálatban (ELT116826) az új cytogenetikai rendellenességek incidenciája 22,6% volt (7/31 felnőtt beteg, akik közül 3-nál 7-es kromoszómaelváltozás állt fenn). Mind a 7 betegnél normál cytogenetikai eredmények voltak a vizsgálat megkezdésekor. Hat betegnél fordult elő cytogenetikai rendellenesség az eltrombopag-terápia 3. hónapjában, egy betegnél pedig a 6. hónapban.

Az SAA-ban végzett eltrombopag-kezelés klinikai vizsgálataiban a betegek 4%-ánál (5/133) diagnosztizáltak MDS-t. Az eltrombopag-kezelés megkezdésétől a diagnózisig eltelt időtartam medián értéke 3 hónap volt.

Azoknál az SAA-s betegeknél, akik refrakterek a korábbi immunszuppresszív terápiára, vagy jelentős immunszuppresszív előkezelésben részesültek, ajánlott csontvelő aspirációval cytogenetikai vizsgálatot végezni az eltrombopag-kezelés megkezdésekor, majd a kezelés 3. és 6. hónapjában. Új cytogenetikai rendellenesség észlelése esetén értékelni kell, hogy helyes-e az eltrombopag-kezelés folytatása.

#### Szemészeti elváltozások

Toxikológiai vizsgálatokban az eltrombopag rágcsálókban szürkehályogot okozott (lásd 5.3 pont). Interferon alapú kezelésben részesülő, thrombocytopeniás HCV-s betegekkel végzett kontrollos vizsgálatokban (n = 1439), az eltrombopaggal kezelt csoportba tartozók 8%-ánál, illetve a placebóval kezelt csoportba tartozók 5%-ánál jelentették a meglévő szürkehályog progresszióját vagy következményes szürkehályogot. Retina bevérzéseket, többségében 1-es vagy 2-es fokozatúakat, jelentettek interferont, ribavirint és eltrombopagot kapó HCV-betegek esetén (2% az eltrombopag-csoportban és 2% a placebocsoportban). Előfordultak vérzések a retina felületén (preretinalisan), a retina alatt (subretinalisan) vagy a retina szövetén belül. Ajánlott a betegek rutinszerű szemészeti ellenőrzése.



tesztsubsztrátumok használata esetén a CYP2C8 és CYP2C9 inhibitora volt. 7 napon át, naponta egyszeri 75 mg eltrombopag, 24 egészséges férfi önkéntesnek adva, nem gátolta és nem is indukálta az 1A2 (koffein), a 2C19 (omeprazol), a 2C9 (flurbiprofén) vagy a 3A4 (midazolám) tesztsubtrátjainak metabolizmusát embernél. Az eltrombopag és a CYP450-szubsztrátjainak egyidejű alkalmazása esetén nem várható klinikailag jelentős kölcsönhatás (lásd 5.2 pont).

#### HCV-proteázgátlók

Nincs szükség dózismódosításra, ha az eltrombopagot telaprevirrel vagy boceprevirrel adják együtt. Egyszeri 200 mg eltrombopag 8 óránként ismételt 750 mg telaprevirrel való egyidejű alkalmazása nem változtatta meg a telaprevir plazmaexpozícióját.

Egyszeri 200 mg eltrombopag 8 óránként ismételt 800 mg boceprevirrel való egyidejű alkalmazása nem változtatta meg a boceprevir  $AUC_{(0-\tau)}$ -értékét, azonban a  $C_{max}$ -ot 20%-kal növelte, míg a  $C_{min}$ -t 32%-kal csökkentette. A  $C_{min}$  csökkenésének klinikai jelentőségét nem igazolták. A HCV-szuppresszió fokozott klinikai és laboratóriumi ellenőrzése javasolt.

#### Egyéb gyógyszerek hatása az eltrombopagra

##### Ciklosporin

200 mg és 600 mg ciklosporin (BCRP inhibitor), illetve eltrombopag együttes adása során az eltrombopag expozíciójának csökkenését észlelték. A 200 mg ciklosporin együttes alkalmazása 25%-kal csökkentette az eltrombopag  $C_{max}$ - és 18%-kal az  $AUC_{0-\infty}$ -értékét. A 600 mg ciklosporin együttes alkalmazása 39%-kal csökkentette az eltrombopag  $C_{max}$ - és 24%-kal az  $AUC_{0-\infty}$ -értékét. A kezelés során az eltrombopag dózismódosítása a beteg vérlemezkeszáma alapján engedélyezett (lásd 4.2 pont). Ha az eltrombopagot ciklosporinnal együttesen alkalmazzák, a vérlemezkeszámot 2-3 héten keresztül legalább hetente kell ellenőrizni. A vérlemezkeszám alapján szükségessé válhat az eltrombopag dózisának növelése.

##### Polivalens kationok (kelátképzés)

Az eltrombopag kelátot képez a polivalens kationokkal, így a vassal, a kalciummal, a magnéziummal, az alumíniummal, a szelénnel és a cinkkel. Egyetlen 75 mg-os eltrombopag adag és egy polivalens kationt tartalmazó antacid (1524 mg alumínium-hidroxid és 1425 mg magnézium-karbonát) együttes adásakor 70%-kal csökkent a plazma-eltrombopag- $AUC_{0-\infty}$ -értéke (90%-os CI: 64%, 76%), és 70%-kal a  $C_{max}$ -értéke (90%-os CI: 62%, 76%). Az eltrombopagot legalább két órával előbb vagy négy órával később kell bevenni, mint bármilyen más készítményt, mint például az antacidokat, a tejtermékeket vagy polivalens kationokat tartalmazó sópótlókat, hogy az eltrombopag felszívódása ne csökkenjen jelentős mértékben a kelátképzés miatt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

##### Lopinavir/ritonavir

Eltrombopag és lopinavir/ritonavir együttes adása esetén csökkenhet az eltrombopag koncentrációja. Egy vizsgálat, melybe 40 egészséges önkéntest vontak be, azt mutatta, hogy egyszeri 100 mg-os eltrombopag-dózis együttes adása ismételt adott lopinavirral/ritonavirral (naponta kétszer 400/100 mg) az eltrombopag plazma  $AUC_{0-\infty}$ -értékének 17%-os csökkenését eredményezte (90%-os CI: 6,6%, 26,6%). Ezért eltrombopag és lopinavir/ritonavir együttes adása esetén elővigyázatosság szükséges. A vérlemezkeszámot gondosan ellenőrizni kell a lopinavir/ritonavir-kezelés megkezdése, vagy abbahagyása esetén, hogy az orvos az eltrombopag adagját helyesen tudja meghatározni.

##### CYP1A2- és CYP2C8-gátlók és -induktorok

Az eltrombopag többféle úton metabolizálódik, beleértve a CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 és UGT1A3 enzimeket (lásd 5.2 pont). Azok a gyógyszerek, amelyek egyetlen enzimet gátolnak vagy indukálnak, nem valószínű, hogy jelentős mértékben befolyásolják az eltrombopag plazmakoncentrációját; míg

azok a gyógyszerek, amelyek több enzimet is gátolnak vagy indukálnak, képesek az eltrombopag koncentrációját növelni (pl. fluvoxamin) vagy csökkenteni (pl. rifampicin).

#### HCV-proteázgátlók

Egy gyógyszer–gyógyszer farmakokinetikai interakció vizsgálat eredményei alapján a 8 óránként ismételt adagolt 800 mg boceprevir vagy 8 óránként ismételt adagolt 750 mg telaprevir 200 mg egyszeri dózisú eltrombopaggal történő együttadása nem befolyásolta jelentős mértékben az eltrombopag plazma expozícióját.

#### ITP kezelésére alkalmazott gyógyszerek

Klinikai vizsgálatokban az eltrombopagot az ITP kezelésére alkalmazott következő gyógyszerekkel adták együtt: kortikoszteroidok, danazol és/vagy azatioprin, intravénás immunglobulin (IVIG), és anti-D immunglobulin. Az eltrombopag és az ITP kezelésére adott más gyógyszerek kombinációban történő alkalmazása esetén a vérlemezkeszám monitorozása szükséges, a javasolt vérlemezkeszám határértékek túllépésének elkerülése céljából (lásd 4.2 pont).

#### Kölcsönhatás élelmiszerekkel

Az eltrombopag tabletta vagy por belsőleges szuszpenzióhoz magas kalciumtartalmú étellel (pl. tejtermékeket tartalmazó étkezés) történő adása jelentősen csökkentette az eltrombopag  $AUC_{0-\infty}$ -t és  $C_{max}$ -ot. Ezzel szemben az eltrombopagnak 2 órával a magas kalciumtartalmú étel előtt vagy 4 órával azután történő, vagy alacsony kalciumtartalmú étellel [ $< 50$  mg kalcium] történő együtt adása nem változtatta meg klinikailag jelentős mértékben a plazma eltrombopag-expozíciót (lásd 4.2 pont).

Standard, magas kalóriatartalmú, magas zsírtartalmú, tejtermékeket is tartalmazó reggeli mellett tabletta gyógyszerformában adott egyetlen 50 mg-os eltrombopag-dózis az átlagos plazma-eltrombopag- $AUC_{0-\infty}$ -t 59%-kal, és az átlagos  $C_{max}$ -ot 65%-kal csökkentette.

Egyszeri 25 mg-os adag eltrombopag por belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazása magas kalciumtartalmú, mérsékelt zsír- és mérsékelt kalóriatartalmú étel fogyasztása mellett az átlagos  $AUC_{0-\infty}$  75%-kal, és az átlagos  $C_{max}$  79%-kal csökkent. Ez a csökkenés azonban mérséklődött, ha az egyszeri 25 mg-os adag eltrombopag por belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazása 2 órával a magas kalciumtartalmú étel fogyasztása előtt történt (az átlagos  $AUC_{0-\infty}$  20%-kal és az átlagos  $C_{max}$  14%-kal csökkent).

Kalória- és zsírtartalmától függetlenül az alacsony kalciumtartalmú étel ( $< 50$  mg kalcium), beleértve a gyümölcsöt, sovány sonkát, marhahúst és természetes (hozzáadott kalciumot, magnéziumot vagy vasat nem tartalmazó) gyümölcslevet, természetes szójatejet és természetes gabonát, nem befolyásolta jelentősen a plazma eltrombopag-expozíciót (lásd 4.2 és 4.5 pont).

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Az eltrombopag terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert.

Az Eltrombopag Accord nem javasolt terhesség alatt.

#### Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Az Eltrombopag Accord nem javasolt fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknek.

## Szoptatás

Nem ismert, hogy az eltrombopag ill. metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az állatokkal végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy az eltrombopag valószínűleg kiválasztódik az anyatejbe (lásd 5.3 pont); ezért a szoptatott csecsemőre vonatkozó kockázat nem zárható ki. Dönteni kell, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

## Termékenység

A humán alkalmazáskor megfigyelthez hasonló expozíciók mellett nem tapasztaltak a hím vagy nőstény patkányok termékenységére gyakorolt hatást. Mindamellett az emberekre gyakorolt kockázat nem zárható ki (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az eltrombopag elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A beteg ítélőképességét, motorikus és kognitív képességeit igénylő tevékenységek elvégzésének megítélésekor figyelembe kell venni a beteg klinikai állapotát és az eltrombopag mellékhatás-profilját.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

#### Immunológiai eredetű thrombocytopenia felnőtteknél, illetve gyermekeknél és serdülőknél

A nyílt elrendezésű, befejezett TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) és TRA112940 vizsgálatokból (N = 360) származó adatok mellett, az eltrombopag biztonságosságát felnőtt betegeknél (N = 763) az összesített, kettős vak, placebokontrollos TRA100773A és B, TRA102537 (RAISE) és TRA113765 vizsgálatok alapján értékelték, amelyekben 403 beteg kapott eltrombopagot, 179 pedig placebót (lásd 5.1 pont). A betegek legtovább 8 évig kapták a vizsgálati készítményt (az EXTEND vizsgálatban). A legjelentősebb súlyos mellékhatások a hepatotoxicitás, illetve a thromboticus/thromboemboliás események voltak. A leggyakoribb (a betegek legalább 10%-ánál előforduló) mellékhatások a hányinger, hasmenés, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint és hátfájás voltak.

Az eltrombopag biztonságosságát előzőleg ITP miatt már kezelt gyermekeknél és serdülőknél (1 és betöltött 18. életév közötti életkorúak) két vizsgálatban igazolták (N = 171) (lásd 5.1 pont). A PETIT2 (TRA115450) egy két részes, kettős vak és nyílt rendezésű, randomizált, placebokontrollos vizsgálat volt. A betegeket 2:1 arányban randomizálták eltrombopag- (n = 63) vagy placebo- (n = 29) készítménnyel történő 13 hetes kezelésre a vizsgálat randomizált időszakában. A PETIT (TRA108062) egy három részes, többszakaszos, nyílt és kettős vak elrendezésű, randomizált, placebokontrollos vizsgálat volt. A betegeket 2:1 arányban randomizálták eltrombopag- (n = 44) vagy placebo- (n = 21) készítménnyel történő 7 hetes kezelésre. A mellékhatások jellege a felnőtteknél tapasztaltakhoz hasonló volt, néhány további mellékhatással kiegészülve, amelyek az alábbi táblázatban ♦ jelzéssel szerepelnek. Az 1 éves vagy annál idősebb, ITP-s gyermekeknél és serdülőknél a leggyakoribb mellékhatások (legalább 3%, és magasabb, mint a placebo esetén) a felső légúti fertőzés, nasopharyngitis, köhögés, láz, hasi fájdalom, a száj-garat fájdalma, fogfájás, illetve orrfolyás voltak.

#### Thrombocytopenia HCV-fertőzéssel felnőtt betegeknél

Az ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 főt kezeltek eltrombopaggal) és az ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálatok voltak, az eltrombopag hatásosságának és biztonságosságának értékelésére, HCV-fertőzésben szenvedő thrombocytopeniás betegeknél, akik egyébként alkalmasak az antivirális terápia megkezdésére. A HCV-vizsgálatokban a biztonságossági populáció magában foglalt minden olyan beteget, aki az ENABLE 1 vizsgálat

2. részében (eltrombopag-kezelés n = 450, placebokezelés n = 232) és az ENABLE 2 (eltrombopag-kezelés n = 506, placebokezelés n = 252) vizsgálat során kettős vak elrendezésben vizsgálati készítményt kaptak. A betegeket a kapott kezelés szerint elemezték (teljes biztonságossági kettős vak populáció, eltrombopag n = 955 és placebo n = 484). A legjelentősebb súlyos mellékhatások a hepatotoxicitás, illetve a thromboticus/thromboemboliás események voltak. A leggyakoribb (a betegek legalább 10%-ánál előforduló) mellékhatások a fejfájás, anaemia, étvágycsökkenés, köhögés, hányinger, hasmenés, hyperbilirubinaemia, alopecia, viszketés, izomfájdalom, láz, fáradtság, influenzaszerű megbetegedés, gyengeség, hidegrázás és oedema voltak.

#### Súlyos aplasticus anaemia felnőtt betegeknél

Az eltrombopag biztonságosságát súlyos aplasticus anaemiában egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték (N = 43), amelyben 11 beteget (26%) kezeltek 6 hónapnál, és 7 beteget (16%) egy évnél tovább (lásd 5.1 pont). A leggyakoribb (a betegek legalább 10%-ánál előforduló) mellékhatások a fejfájás, szédülés, köhögés, száj-garat fájdalom, orrfolyás, hányinger, hasmenés, hasi fájdalom, emelkedett transzamináz-szint, ízületi fájdalom, végtagfájdalom, izomgörcsök, fáradtság, illetve láz voltak.

#### A mellékhatások felsorolása

Az ITP-s felnőttekkel végzett (N = 763), az ITP-s gyermekekkel és serdülőkkel végzett (N = 171), valamint a HCV- (N = 1520) és az SAA-vizsgálatok (N = 43) során, továbbá a forgalomba hozatal követő jelentésekben előforduló mellékhatások az alábbiakban a MedDRA szervrendszer szerinti osztályozásban és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. Az egyes szervrendszerenkénti csoportokban a mellékhatások gyakoriság szerinti sorrendben szerepelnek úgy, hogy a leggyakoribb mellékhatás szerepel először. Az egyes mellékhatások megfelelő gyakorisági kategóriája a következő megegyezésen alapul (CIOMS III): nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

#### **ITP vizsgálati csoport**

| <b>Szervrendszeri kategória</b>                                                           | <b>Gyakoriság</b> | <b>Mellékhatás</b>                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitaferőzések                                                   | Nagyon gyakori    | Nasopharyngitis*, felső légúti fertőzés*                                                                                                                       |
|                                                                                           | Gyakori           | Pharyngitis, influenza, oralis herpes, pneumonia, sinusitis, tonsillitis, légúti fertőzések, gingivitis                                                        |
|                                                                                           | Nem gyakori       | Bőrfertőzés                                                                                                                                                    |
| Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) | Nem gyakori       | Rectosigmoidealis carcinoma                                                                                                                                    |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek                                   | Gyakori           | Anaemia, eosinophilia, leukocytosis, thrombocytopenia, csökkent hemoglobinszint, csökkent fehérvérsejtszám                                                     |
|                                                                                           | Nem gyakori       | Anisocytosis, haemolyticus anaemia, myelocytosis, emelkedett stab neutrophilszám, myelocyták jelenléte, emelkedett vérlemezkesszám, emelkedett hemoglobinszint |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                                      | Nem gyakori       | Túlérzékenység                                                                                                                                                 |
| Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek                                          | Gyakori           | Hypokalaemia, étvágycsökkenés, a húgysavszint emelkedése a vérben                                                                                              |
|                                                                                           | Nem gyakori       | Anorexia, köszvény, hypocalcaemia                                                                                                                              |
| Pszichiátriai kórképek                                                                    | Gyakori           | Alvászavar, depressio                                                                                                                                          |

|                                                                 |                |                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | Nem gyakori    | Apátia, hangulatváltozás, könnyezés                                                                                                                                                                                        |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             | Gyakori        | Paraesthesia, hypaesthesia, aluszékonyság, migrén                                                                                                                                                                          |
|                                                                 | Nem gyakori    | Tremor, egyensúlyzavar, dysaesthesia, hemiparesis, aurával járó migrén, perifériás neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia, beszédzavar, toxikus neuropathia, vascularis fejfájás                                    |
| Szembetegségek és tünetek                                       | Gyakori        | Száraz szem, homályos látás, fájdalom a szemben, csökkent látásélesség                                                                                                                                                     |
|                                                                 | Nem gyakori    | Szemlencse homály, astigmatismus, cataracta corticalis, fokozott könnyezés, retina vérzés, retina pigment epitheliopathia, látásromlás, kóros látásélességi vizsgálati eredmények, blepharitis, keratoconjunctivitis sicca |
| A fül és az egyensúlyérzékelő szerv betegségei és tünetei       | Gyakori        | Fülfájás, vertigó                                                                                                                                                                                                          |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 | Nem gyakori    | Tachycardia, akut myocardialis infarctus, cardiovascularis betegségek, cyanosis, sinus tachycardia, QT-megnyúlás az EKG-n                                                                                                  |
| Érbetegségek és tünetek                                         | Gyakori        | Mélyvénás thrombosis, haematoma, hőhullámok                                                                                                                                                                                |
|                                                                 | Nem gyakori    | Embolia, felületes thrombophlebitis, kipirulás                                                                                                                                                                             |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Nagyon gyakori | Köhögés*                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                 | Gyakori        | Oropharyngealis fájdalom*, rhinorrhoea*                                                                                                                                                                                    |
|                                                                 | Nem gyakori    | Tüdőembolia, pulmonalis infarctus, kellemetlen érzés az orrban, oropharyngealis hólyagképződés, sinus betegség, alvási apnoe szindróma                                                                                     |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Nagyon gyakori | Hányinger, hasmenés                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                 | Gyakori        | Szájnyálkahártya-fekély, fogfájás*, hányás, hasi fájdalom*, a szájnyálkahártya vérzése, flatulentia<br>*-nagyon gyakori ITP-s gyermekeknél és serdülőknél                                                                  |
|                                                                 | Nem gyakori    | Szájszárazság, a nyelv fájdalma, a has nyomásérzékenysége, a széklet elszíneződése, ételmérgezés, gyakori székletürítés, haematemesis, orális diszkomfort                                                                  |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                          | Nagyon gyakori | Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint <sup>†</sup>                                                                                                                                                                |
|                                                                 | Gyakori        | Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint <sup>†</sup> , hyperbilirubinaemia, kóros májfunkció                                                                                                                     |
|                                                                 | Nem gyakori    | Cholestasis, hepaticus laesio, hepatitis, gyógyszer okozta májkárosodás                                                                                                                                                    |

|                                                                       |                |                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Gyakori        | Bőrkütiés, alopecia, hyperhydrosis, generalizált pruritus, petechiák                                                                                      |
|                                                                       | Nem gyakori    | Urticaria, dermatosis, hideg verejték, erythema, melanosz, pigmentációs zavarok, a bőr elszíneződése, bőrhámlás                                           |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Nagyon gyakori | Hátfájás                                                                                                                                                  |
|                                                                       | Gyakori        | Myalgia, izomgörcs, musculoskeletalis fájalmak, csontfájdalom                                                                                             |
|                                                                       | Nem gyakori    | Izomgyengeség                                                                                                                                             |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                | Gyakori        | Proteinuria, a kreatininszint emelkedése a vérben, thromboticus microangiopathia veseelégtelenséggel <sup>‡</sup>                                         |
|                                                                       | Nem gyakori    | Veseelégtelenség, leukocyturia, lupus nephritis, éjszakai vizelet, a karbamidszint emelkedése a vérben, a protein/kreatinin arány emelkedése a vizeletben |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek    | Gyakori        | Menorrhagia                                                                                                                                               |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Gyakori        | Láz*, mellkasi fájdalom, asthenia<br>*Nagyon gyakori ITP-s gyermekeknél és serdülőknél                                                                    |
|                                                                       | Nem gyakori    | Forróságérzés, vérzés az érfalszűrés helyén, idegesség, sebgyulladás, rossz közérzet, idegentest érzés                                                    |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         | Gyakori        | Emelkedett szérumszilikus-foszfátaszint                                                                                                                   |
|                                                                       | Nem gyakori    | Emelkedett szérumszilikus-albuminszint, emelkedett összproteinszint, csökkent szérumszilikus-albuminszint, emelkedett vizelet pH                          |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények        | Nem gyakori    | Napégés                                                                                                                                                   |

♦ A gyermek és serdülő korú betegek vizsgálataiban megfigyelt további mellékhatások (1 betöltött 18. életév közötti életkorúak).

† A glutamát-piruvát-transzamináz-szint és a glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint emelkedése előfordulhat egyidejűleg, habár kisebb gyakorisággal.

‡ Csoportosított kifejezés az akut vesekárosodás és a veseelégtelenség preferált kifejezések alapján

#### HCV vizsgálati csoport (antivirális interferonnal és ribavirin-kezeléssel kombinációban)

| Szervrendszeri kategória                                                                  | Gyakoriság  | Mellékhatás                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazita-fertőzések                                                 | Gyakori     | Húgyúti fertőzés, felső légúti fertőzések, bronchitis, nasopharyngitis, influenza, orális herpes |
|                                                                                           | Nem gyakori | Gastroenteritis, pharyngitis                                                                     |
| Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) | Gyakori     | A máj malignus daganata                                                                          |

|                                                                 |                |                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Nagyon gyakori | Anaemia                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                 | Gyakori        | Lymphopenia                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                 | Nem gyakori    | Haemolyticus anaemia                                                                                                                                                                                                   |
| Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek                | Nagyon gyakori | Csökkent étvágy                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                 | Gyakori        | Hyperglykaemia, kóros testtömegcsökkenés                                                                                                                                                                               |
| Pszichiátriai kórképek                                          | Gyakori        | Depressio, szorongás, alvászavar                                                                                                                                                                                       |
|                                                                 | Nem gyakori    | Zavartság, agitáció                                                                                                                                                                                                    |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             | Nagyon gyakori | Fejfájás                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                 | Gyakori        | Szédülés, figyelemzavar, ízérzékelési zavar, hepaticus encephalopathia, levertség, memóriazavar, paraesthesia                                                                                                          |
| Szembetegségek és tünetek                                       | Gyakori        | Szürkehályog, retinális exsudáció, száraz szem, ocularis icterus, retina vérzés                                                                                                                                        |
| A fül és az egyensúlyérzékelő szerv betegségei és tünetei       | Gyakori        | Vertigó                                                                                                                                                                                                                |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 | Gyakori        | Palpitációk                                                                                                                                                                                                            |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Nagyon gyakori | Köhögés                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                 | Gyakori        | Dyspnoe, oropharyngealis fájdalom, terhelésre jelentkező dyspnoe, produktív köhögés                                                                                                                                    |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Nagyon gyakori | Hányinger, hasmenés                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                 | Gyakori        | Hányás, ascites, hasi fájdalom, gyomortáji fájdalom, dyspepsia, szájszárazság, székrekedés, haspuffadás, fogfájás, stomatitis, gastrooesophagealis reflux betegség, aranyér, hasi diszkomfortérzés, oesophagus varixok |
|                                                                 | Nem gyakori    | Oesophagus varix vérzés, gastritis, stomatitis aphthosa                                                                                                                                                                |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                          | Gyakori        | Hyperbilirubinaemia, sárgaság, májelégtelenség, gyógyszer okozta májkárosodás                                                                                                                                          |
|                                                                 | Nem gyakori    | Vena portae thrombosis, májelégtelenség                                                                                                                                                                                |

|                                                                       |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Nagyon gyakori | Pruritus                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                       | Gyakori        | Bőrkiütés, bőrszárazság, ekcéma, viszkető bőrkiütés, erythema, hyperhidrosis, generalizált pruritus, alopecia                                                                                                                                                                                  |
|                                                                       | Nem gyakori    | Bőrelváltozás, bőrelszíneződés, bőr hyperpigmentatio, éjszakai izzadás                                                                                                                                                                                                                         |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Nagyon gyakori | Myalgia                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                       | Gyakori        | Arthralgia, izomgörcs, hátfájás, végtagfájdalom, musculoskeletalis fájdalom, csontfájdalom                                                                                                                                                                                                     |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                | Nem gyakori    | Thromboticus microangiopathia akut veseelégtelenséggel <sup>†</sup> , dysuria                                                                                                                                                                                                                  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Nagyon gyakori | Láz, fáradtság, influenzaszerű megbetegedés, asthenia, hidegrázás                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                       | Gyakori        | Ingerlékenység, fájdalom, rossz közérzet, az injekció beadási helyén fellépő reakció, nem szíveredetű mellkasi fájdalom, oedema, perifériás oedema                                                                                                                                             |
|                                                                       | Nem gyakori    | Az injekció beadási helyén fellépő pruritus, az injekció helyén fellépő bőrkiütés, mellkasi diszkomfortérzés                                                                                                                                                                                   |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         | Gyakori        | Emelkedett bilirubinszint a vérben, testtömegcsökkenés, csökkent fehérvérsejtszám, csökkent hemoglobinszint, csökkent neutrofilszám, megnyúlt INR („international normalised ratio”), megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő, vércukorszint emelkedése, csökkent albuminszint a vérben |
|                                                                       | Nem gyakori    | QT megnyúlás az EKG-n                                                                                                                                                                                                                                                                          |

<sup>†</sup> Csoportosított kifejezés az oliguria, veseelégtelenség és vesekárosodás preferált kifejezések alapján

### SAA vizsgálati populáció

| Szervrendszeri kategória                                        | Gyakoriság     | Mellékhatás                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Gyakori        | Neutropenia, lépinfarctus                                                                                  |
| Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek                | Gyakori        | Vastúlterhelés, étvágycsökkenés, hypoglykaemia, étvágyfokozódás                                            |
| Pszichiátriai kórképek                                          | Gyakori        | Szorongás, depressio                                                                                       |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             | Nagyon gyakori | Fejfájás, szédülés                                                                                         |
|                                                                 | Gyakori        | Ájulás                                                                                                     |
| Szembetegségek és tünetek                                       | Gyakori        | Szemszárazság, szürkehályog, a szemfehérje besárgulása, homályos látás, látáskárosodás, üvegtesti homályok |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Nagyon gyakori | Köhögés, oropharyngealis fájdalom, rhinorrhoea                                                             |
|                                                                 | Gyakori        | Orrvérzés                                                                                                  |

|                                                                       |                |                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Nagyon gyakori | Hasmenés, hányinger, ínyvérzés, hasi fájdalom                                                                                                                                                                           |
|                                                                       | Gyakori        | Szájnyálkahártya felhólyagosodás, szájüregi fájdalom, hányás, hasi diszkomfortérzés, székrekedés, hasi distensio, dysphagia, elszíneződött széklet, a nyelv duzzanata, gastrointestinalis motilitási zavar, flatulencia |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                                | Nagyon gyakori | Emelkedett transzaminázszintek                                                                                                                                                                                          |
|                                                                       | Gyakori        | Emelkedett bilirubinszint a vérben (hyperbilirubinaemia), sárgaság                                                                                                                                                      |
|                                                                       | Nem ismert     | Gyógyszer okozta májkárosodás*<br>*Gyógyszer okozta májkárosodás eseteket ITP-s és HCV-betegeknél jelentettek                                                                                                           |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Gyakori        | Petechia, bőrkiütés, pruritus, urticaria, bőrlaesusio, maculosus bőrkiütés                                                                                                                                              |
|                                                                       | Nem ismert     | Bőrelszíneződés, bőr hyperpigmentatio                                                                                                                                                                                   |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Nagyon gyakori | Arthralgia, végtagfájdalom, izomgörcsök                                                                                                                                                                                 |
|                                                                       | Gyakori        | Hátfájás, myalgia, csontfájdalom                                                                                                                                                                                        |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                | Gyakori        | Chromaturia                                                                                                                                                                                                             |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Nagyon gyakori | Fáradtság, láz, hidegrázás                                                                                                                                                                                              |
|                                                                       | Gyakori        | Asthenia, perifériás oedema, általános rossz közérzet                                                                                                                                                                   |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         | Gyakori        | Emelkedett kreatinin-foszfokinázszint a vérben                                                                                                                                                                          |

#### Egyes kiemelt mellékhatások leírása

##### Thromboticus/thromboemboliás események (TEE-k)

Három kontrollós és két nem kontrollós klinikai vizsgálatban az eltrombopagot kapó felnőtt ITP-s betegek (n = 446) közül 17 betegnél összesen 19 thromboemboliás esemény fordult elő, amelyek közé tartozott (csökkenő előfordulási sorrendben) a mélyvénás thrombosis (n = 6), a tüdőembolia (n = 6), az akut myocardialis infarctus (n = 2), az agyi infarctus (n = 2), az embolia (n = 1) (lásd 4.4 pont).

Egy placebokontrollós vizsgálatban (n = 288, biztonságossági populáció), 2 heti kezelés után az invazív beavatkozás előkészítése során, 143, krónikus májbetegségben szenvedő, eltrombopaggal kezelt felnőtt beteg közül 6-nál (4%) tapasztaltak 7, a portalis rendszert érintő thromboemboliás eseményt. A placebocsoportban a 145 beteg közül 2-nél (1%) tapasztaltak 3 thromboemboliás eseményt. Az eltrombopaggal kezelt 6 beteg közül ötnél alakult ki thromboemboliás esemény, > 200 000/mikroliter vérlemezkeszámnál.

A  $\geq 200\,000$ /mikroliter vérlemezkeszám kivételével specifikus kockázati tényezőt nem azonosítottak azoknál a betegeknél, akiknél thromboemboliás esemény fordult elő (lásd 4.4 pont).

Thrombocytopeniás HCV-betegekkel végzett kontrollós vizsgálatokban (n = 1439), 955, eltrombopaggal kezelt beteg közül 38-nál (4%) fordult elő TEE, és a placebocsoportba tartozó 484 beteg közül 6-nál fordult elő TEE. Mindkét kezelési csoportban a vena portae thrombosis volt a leggyakoribb TEE (2% az eltrombopaggal kezelt csoportban versus < 1% a placebocsoportban) (lásd 4.4 pont). Az alacsony albuminszinttel ( $\leq 35$  g/l) vagy  $\geq 10$  MELD-pontszámmal rendelkező betegeknél 2-szer nagyobb volt a TEE kockázata a magasabb albuminszinttel rendelkezőkhöz viszonyítva, illetve a 60 éves vagy annál idősebbeknél kétszer nagyobb volt a TEE-k kockázata a fiatalabb betegekhez viszonyítva.

### Hepaticus dekompenzáció (interferonnal történő alkalmazás)

A cirrhosisban szenvedő krónikus HCV-betegeknél alfa interferon-kezelés esetén fokozott a hepaticus dekompenzáció kockázata. Két, thrombocytopeniás HCV-betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban nagyobb gyakorisággal jelentettek hepaticus dekompenzációt (ascites, hepaticus encephalopathia, varix vérzés, spontán bakteriális peritonitis) az eltrombopag-karon (11%), mint a placebokaron (6%). Azoknál a betegeknél, akiknél alacsony albuminszint ( $\leq 35$  g/l) vagy  $\geq 10$  kiindulási MELD pontérték állt fenn, 3-szor nagyobb volt a hepaticus dekompenzáció kockázata, és emelkedett a halálos kimenetelű nemkívánatos események kockázata a kevésbé előrehaladott májbetegségben szenvedő betegekhez viszonyítva. Ezeknél a betegeknél az eltrombopag csak a várható előnyök és kockázatok körültekintő mérlegelése után alkalmazható. Az ezekkel a jellemzőkkel bíró betegeknél gondosan ellenőrizni kell a hepaticus dekompenzációra utaló jeleket és tüneteket (lásd 4.4 pont).

### Hepatotoxicitás

A kontrolllos, eltrombopaggal végzett krónikus ITP klinikai vizsgálatokban a szérumbilirubinszintek emelkedését figyelték meg (lásd 4.4 pont).

Ezek a jelenségek többnyire enyhék (1–2. fokozat) és reverzibilisek voltak, és nem kísérték őket károsodott májműködésre utaló, klinikailag jelentős tünetek. A 3, krónikus ITP-s felnőttekkel végzett placebokontrollos vizsgálatban 1 betegnek a placebocsoportban, és 1 betegnek az eltrombopag-csoportban volt 4-es fokozatú májfunkciós zavara. A krónikus ITP-s gyermekekkel és serdülőkkel (1 és betöltött 18. életév közötti életkorúak) végzett két, placebokontrollos vizsgálatban a normálérték felső határának  $\geq 3$ -szorosát elérő GPT-szintről számoltak be az eltrombopag-csoport 4,7%-ánál, míg a placebocsoportban ez 0% volt.

Két kontrolllos, HCV-s betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a normálérték felső határának legalább háromszorosát meghaladó GPT- vagy GOT-szintet jelentettek az eltrombopaggal kezelt csoport 34%-ánál, és a placebóval kezelt csoport 38%-ánál. Az eltrombopagot peginterferon/ribavirin kombinációban alkalmazva a betegek többségénél indirekt hyperbilirubinaemia jelentkezik. Összességében, a normálérték felső határának legalább 1,5-szeresét meghaladó összbilirubinszintet jelentettek az eltrombopaggal kezelt csoport 76%-ánál, és a placebóval kezelt csoport 50%-ánál.

Az egykaros, II. fázisú monoterápiás, refrakter SAA-vizsgálatban, a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó GPT- vagy GOT-szint-növekedésről és a normálérték felső határának másfélszeresét meghaladó össz-(indirekt) bilirubinszint-növekedésről számoltak be a betegek 5%-ánál. A normálérték felső határának másfélszeresét meghaladó összbilirubinszint-növekedés a betegek 14%-ánál fordult elő.

### Thrombocytopenia a kezelés leállítását követően

A 3 kontrolllos ITP-s vizsgálatban megfigyelték, hogy a kezelés befejezését követően a vérlemezkeszám átmenetileg a kiindulási érték alá csökkent az eltrombopag-csoport 8%-ánál és a placebocsoport 8%-ánál (lásd 4.4 pont).

### Retikulinfelszaporodás a csontvelőben

A programban egyetlen betegnél sem találtak klinikailag jelentős csontvelő-rendellenességet vagy a csontvelő rendellenes működésére utaló klinikai jeleket. Kis számú ITP-s betegnél az eltrombopag-kezelést a csontvelőben kimutatott retikulin miatt szakították meg (lásd 4.4 pont).

### Cytogenetikai rendellenességek

Az 50 mg/nap eltrombopag kezdő dózissal (amelyet 2 hetente növeltek maximum 150 mg/nap dózissá) végzett II. fázisú, refrakter SAA klinikai vizsgálatban (ELT112523) az új cytogenetikai

rendellenességek incidenciája 17,1% volt (7/41 felnőtt beteg, akik közül 4-nél 7-es kromoszómaelváltozás állt fenn). A cytogenetikai rendellenesség kialakulásáig eltelt időtartam medián értéke a vizsgálatban 2,9 hónap volt.

A 150 mg/nap eltrombopag-dózissal (az etnikai hovatartozás és az életkor alapján szükséges módosításokkal) végzett II. fázisú, refrakter SAA klinikai vizsgálatban (ELT116826) az új cytogenetikai rendellenességek incidenciája 22,6% volt (7/31 felnőtt beteg, akik közül 3-nál 7-es kromoszómaelváltozás állt fenn). Mind a 7 betegnél normál cytogenetikai eredmények voltak a vizsgálat megkezdésekor. Hat betegnél fordult elő cytogenetikai rendellenesség az eltrombopag-terápia 3. hónapjában, egy betegnél pedig a 6. hónapban.

### Haematológiai malignitások

Az egykaros, nyílt elrendezésű, SAA-s betegekkel végzett vizsgálatban három (7%) betegnél diagnosztizáltak MDS-t az eltrombopag-kezelés után. A folyamatban lévő két vizsgálatban (ELT116826 és ELT116643) MDS-t vagy AML-t 28 beteg közül 1 (4%), illetve 62 beteg közül 1 (2%) esetben diagnosztizáltak a vizsgálatok megadott sorrendjében.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

Túladagolás esetén a vérlemezkesszám rendkívüli módon megemelkedhet, és ez thromboticus/thromboemboliás szövődményekhez vezethet. Túladagolás esetén mérlegelni kell valamilyen fémkation-tartalmú készítmény, pl. kalcium-, alumínium- vagy magnézium-készítmények *per os* adagolását, hogy kelátot képezzen az eltrombopaggal, és így csökkentse a felszívódást. Gondosan ellenőrizni kell a vérlemezkesszámot. Az eltrombopag-kezelést az adagolási és alkalmazási előírások szerint kell újraindítani (lásd 4.2 pont).

A klinikai vizsgálatokban egy túladagolásról számoltak be, amikor a beteg 5000 mg eltrombopagot nyelt le. A jelentett mellékhatások enyhe kiütés, átmeneti bradycardia, GPT- és GOT-emelkedés és fáradtság voltak. A gyógyszer lenyelése utáni 2–18. napon a májenzimek mért csúcsértéke a normálérték felső határának (ULN) 1,6-szorosa volt az GOT, az ULN 3,9-szerese volt az GPT, és az ULN 2,4-szerese volt az összbilirubin esetében. A vérlemezkesszám 672 000/mikroliter volt a gyógyszer bevétele utáni 18. napon, a legmagasabb vérlemezkesszám 929 000/mikroliter volt. A mellékhatások a kezelés után következmények nélkül megszűntek.

Mivel az eltrombopag renálishan nem ürül jelentős mértékben, és erősen kötődik a plazmafehérjékhez, nem várható, hogy a hemodialízis hatékonyan gyorsítsa az eltrombopag kiürülését.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: antihaemorrhagiás készítmények, egyéb szisztémás vérzéscsillapítók. ATC-kód: B02BX05.

### Hatásmechanizmus

A TPO a megakaryopoiesis szabályozásában és a vérlemezke termelésben részt vevő legfontosabb citokin, és a TPO-R endogén ligandja. Az eltrombopag kölcsönhatásba lép a humán TPO-R

transzmembrán doménjével, és az endogén thrombopoietinéhez (TPO) hasonló, de azzal nem azonos kaskád mechanizmust indít el, ami indukálja a proliferációt és differenciálódást a csontvelő progenitor sejtjeiből.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

#### Immun (primer) thrombocytopenia (ITP) vizsgálatok

Az eltrombopag biztonságosságát és hatásosságát korábban ITP miatt kezelt felnőtt betegeknél két III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat, a RAISE (TRA102537) és a TRA100773B, valamint két nyílt elrendezésű vizsgálat, a REPEAT (TRA108057) és az EXTEND (TRA105325) értékelte. Összességében 277 ITP-s beteg kapott eltrombopagot legalább 6 hónapig és 202 beteg legalább 1 évig. A TAPER (CETB115J2411) című egykaros, II. fázisú vizsgálatban az eltrombopag biztonságosságát és hatásosságát, valamint a kezelés abbahagyása utáni tartós válasz kiváltása iránti képességét tanulmányozták 105 olyan felnőttkorú ITP-s betegnél, akiknél első vonalbeli kortikoszteroid-kezelés után relapszus lépett fel vagy nem alakult ki terápiás válasz.

#### *Kettős vak, placebokontrollos vizsgálatok:*

##### RAISE:

197, ITP-s beteget randomizáltak 2:1 arányban eltrombopag- (n = 135) és placebokra (n = 62), a stratifikációnál a splenectomiás státuszt, az ITP-re a vizsgálat indításakor alkalmazott gyógyszereket és a kiindulási vérlemezkeszámot vették figyelembe. Az eltrombopag dózisát a 6 hónapos kezelési idő alatt a betegek vérlemezkeszáma alapján egyedileg állították be. A kezelést minden betegnél 50 mg eltrombopaggal indították. A 29. naptól a kezelés végéig az eltrombopaggal kezelt betegek 15-28%-a kapott 25 mg-ot vagy annál kevesebbet, és 29-53%-a kapott 75 mg-ot.

Emellett a betegek fokozatosan csökkenthették az ITP kezelésére együtt adott gyógyszereket, és a helyi kezelési standardok szerint kaphatták a mentő kezelést („rescue treatment”). Mindkét kezelési csoportban a betegeknek több mint a fele kapott korábban legalább 3 kezelést ITP miatt, és 36%-uknak korábban eltávolították a lépét.

A medián vérlemezkeszám a vizsgálat indításakor mindkét kezelési csoportban 16 000/mikroliter volt, és az eltrombopag-csoportban a 15. naptól kezdődően minden kontroll alkalmával 50 000/mikroliter felett maradt; ezzel szemben a placebocsoportban a medián vérlemezkeszám 30 000/mikroliter alatt maradt a vizsgálat egész ideje alatt.

Szignifikánsan több beteg ért el 50 000–400 000/mikroliter közötti vérlemezkeszámot mentő kezelés nélkül az eltrombopag-csoportban a 6 hónapos kezelés alatt ( $p < 0,001$ ). Az eltrombopaggal kezelt betegek ötvennégy százaléka és a placebo kapók 13%-a ért el ilyen szintű választ 6 hét kezelés után. Hasonló vérlemezke választ sikerült fenntartani a kezelés teljes időtartama alatt, és a betegek 52%-a ill. 16%-a reagált a 6 hónapos kezelési időszak végén.

**3. táblázat A RAISE vizsgálat másodlagos hatékonysági eredményei**

|                                                                                                                            | Eltrombopag<br>N = 135 | Placebo<br>N = 62 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|
| A legfontosabb másodlagos végpontok                                                                                        |                        |                   |
| Kumulatív hetek száma $\geq 50\,000$ – $400\,000$ /mikroliter vérlemezkesszámmal, átlagérték (SD)                          | 11,3 (9,46)            | 2,4 (5,95)        |
| Betegek, akiknél a mért értékek $\geq 75\%$ -a a megcélzott tartományban ( $50\,000$ – $400\,000$ /mikroliter) volt, n (%) | 51 (38)                | 4 (7)             |
| <i>p</i> -érték <sup>a</sup>                                                                                               | < 0,001                |                   |
| Betegek, akiknél vérzés jelentkezett (WHO 1–4. fokozat) bármikor a 6 hónap során, n (%)                                    | 106 (79)               | 56 (93)           |
| <i>p</i> -érték <sup>a</sup>                                                                                               | 0,012                  |                   |
| Betegek, akiknél vérzés jelentkezett (WHO 2–4. fokozat) bármikor a 6 hónap során, n (%)                                    | 44 (33)                | 32 (53)           |
| <i>p</i> -érték <sup>a</sup>                                                                                               | 0,002                  |                   |
| Mentő terápiát igénylő betegek, n (%)                                                                                      | 24 (18)                | 25 (40)           |
| <i>p</i> -érték <sup>a</sup>                                                                                               | 0,001                  |                   |
| A vizsgálat indításakor ITP miatt kezelést kapott betegek (n)                                                              | 63                     | 31                |
| A vizsgálat indításakor kapott gyógyszerek csökkentését vagy abbahagyását megpróbáló betegek, n (%) <sup>b</sup>           | 37 (59)                | 10 (32)           |
| <i>p</i> -érték <sup>a</sup>                                                                                               | 0,016                  |                   |

a Randomizációs stratifikációs változókkal korrigált logisztikai regressziós modell

b Az eltrombopaggal kezelt 63 beteg közül, akik a vizsgálat indításakor az ITP kezelésére gyógyszert szedtek, 21 (33%) tartósan abbahagyta az összes, kiinduláskor ITP-re alkalmazott gyógyszert.

A vizsgálat indításakor minden kezelési csoportban az ITP-s betegek több mint 70%-a számolt be vérzésről (WHO 1–4. fokozat), és több mint 20% számolt be klinikailag jelentős vérzésről (WHO 2–4. fokozat). A bármilyen vérzést (1–4. fokozat) és a klinikailag jelentős vérzést (2–4. fokozat) észlelő, eltrombopagot kapó betegek aránya megközelítőleg 50%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest a 15. naptól kezdődően a 6 hónapos kezelés alatt, a kezelés végéig.

TRA100773B:

Az elsődleges hatásossági végpont a válaszadók aránya volt, akik a definíció szerint olyan, ITP-s betegek voltak, akiknek a vérlemezkesszáma  $\geq 50\,000$ /mikroliter értékre emelkedett a 43. napon a kiinduláskor mért  $< 30\,000$ /mikroliterről; a vizsgálatból  $200\,000$ /mikroliternél magasabb vérlemezkesszám miatt idő előtt kivont betegeket válaszadónak tekintették, azokat, akik más okból léptek ki vizsgálatból, választ nem adónak tekintették, tekintet nélkül a vérlemezkesszáma. Összesen 114, korábban ITP miatt kezelt beteget randomizáltak 2:1 arányban eltrombopagra (n = 76) és placebo (n = 38).

**4. táblázat A TRA100773B vizsgálat hatékonysági eredményei**

|                                                                                                                                                       | Eltrombopag<br>N = 74 | Placebo<br>N = 38 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|
| A legfontosabb elsődleges végpontok                                                                                                                   |                       |                   |
| Hatásossági analízisre alkalmas, n                                                                                                                    | 73                    | 37                |
| Legfeljebb 42 napos adagolás után ≥ 50 000/mikroliter<br>vérlemezkesszámot elérő betegek (a kiindulási<br>< 30 000/mikroliter értékhez képest), n (%) | 43 (59)               | 6 (16)            |
| <i>p</i> -érték <sup>a</sup>                                                                                                                          | < 0,001               |                   |
| A legfontosabb másodlagos végpontok                                                                                                                   |                       |                   |
| Betegek, akiket a 43. napon vérzés szempontjából<br>értékeltek, n                                                                                     | 51                    | 30                |
| Vérzés (WHO 1–4. fokozat) n (%)                                                                                                                       | 20 (39)               | 18 (60)           |
| <i>p</i> -érték <sup>a</sup>                                                                                                                          | 0,029                 |                   |

a Randomizációs stratifikációs változókkal korrigált logisztikai regressziós modell

Mind a RAISE, mind a TRA100773B vizsgálatban a placebo és az eltrombopagra adott válasz hasonló volt, tekintet nélkül az ITP kezelésére alkalmazott gyógyszerekre, a splenectomiás státuszra és a randomizáláskor mért kiindulási vérlemezkesszáma ( $\leq 15\ 000$ /mikroliter,  $> 15\ 000$ /mikroliter).

A RAISE és a TRA100773B vizsgálatban az ITP-s betegeknek abban az alcsoportjában, ahol a kiindulási vérlemezkesszám  $\leq 15\ 000$ /mikroliter volt, a medián vérlemezkesszám nem érte el a megcélzott szintet ( $> 50\ 000$ /mikroliter), bár mindkét vizsgálatban ezeknek az eltrombopaggal kezelt betegeknek a 43%-a reagált 6 hét után a kezelésre. Ezen túlmenően, a RAISE vizsgálatban azoknak az eltrombopaggal kezelt betegeknek, akiknek kiinduláskor  $\leq 15\ 000$ /mikroliter volt a vérlemezkesszáma, 42%-a reagált a 6 hónapos kezelési időszak végén. A RAISE vizsgálatban az eltrombopagot kapó betegek 42-60%-a kapott 75 mg-ot a 29. naptól kezdve a kezelés végéig.

*Nyílt elrendezésű, nem kontrollós vizsgálatok*

REPEAT (TRA108057):

Ez a nyílt elrendezésű, ismételt dózissú vizsgálat (6 hetes kezelés 4 hét szünettel 3 ciklusban) azt mutatta, hogy a többszöri eltrombopag-kúra epizódszerű alkalmazása nem csökkenti a terápiás választ.

EXTEND (TRA105325):

Ebben a kiterjesztett, nyílt elrendezésű vizsgálatban 302, ITP-s beteg kapott eltrombopagot; 218 beteg 1 évig, 180 beteg 2 évig, 107 beteg 3 évig, 75 beteg 4 évig, 34 beteg 5 évig, 18 beteg 6 évig kapta a kezelést. A medián kiindulási vérlemezkesszám 19 000/mikroliter volt az eltrombopag adása előtt. A medián vérlemezkesszám a vizsgálat 1, 2, 3, 4, 5, 6 és 7 évében 85 000/mikroliter, 85 000/mikroliter, 105 000/mikroliter, 64 000/mikroliter, 75 000/mikroliter, 119 000/mikroliter, illetve 76 000/mikroliter volt, ebben a sorrendben.

TAPER (CETB115J2411):

Ebben az egykaros, II. fázisú vizsgálatban olyan ITP-s betegek vettek részt, akiket eltrombopaggal kezelték az első vonalban alkalmazott kortikoszteroidok kudarcát követően, a diagnózis óta eltelt időre való tekintet nélkül. Összesen 105 beteget vontak be a vizsgálatba, akik naponta egyszer 50 mg dózissal kezdték meg az eltrombopag-kezelést (a dózis naponta egyszer 25 mg volt a kelet- vagy délkelet-ázsiai felmenőkkel rendelkező betegeknek). A kezelési időszak során az adott beteg vérlemezkesszáma szerint módosították az eltrombopag dózist azzal a céllal, hogy a vérlemezkesszám elérje vagy meghaladja a 100 000/mikrolitert.

A vizsgálatba beválasztott és legalább egy eltrombopag-dózist kapott, 105 beteg közül 69 beteg (65,7%) teljesítette a kezelést, 36 beteg (34,3%) pedig idő előtt abbahagyta azt.

A kezelés abbahagyása után fennmaradó tartós válasz elemzése

Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik tartós választ értek el a kezelés abbahagyása után a 12. hónapig. Lehetőség volt az eltrombopag dózisának fokozatos csökkentésére és a kezelés abbahagyására azoknál a betegeknél, akiknek a vérlemezkeszáma elérte a  $\geq 100\,000$ /mikroliter értéket, a továbbiakban pedig  $100\,000$ /mikroliter érték körül alakult 2 hónapig (egyszer sem csökkenve  $70\,000$ /mikroliter alá). Azokat a betegeket tekintették a kezelés abbahagyása után tartós választ elérőknek, akiknél a vérlemezkeszám  $\geq 30\,000$ /mikroliter maradt, nem álltak fenn vérzéses események, illetve nem kellett mentő kezelést igénybe venni a dózis fokozatos csökkentésének időszakában, valamint a kezelés abbahagyását követően, a 12. hónapig.

A fokozatos dóziscsökkentés időtartamát egyénileg állapították meg a kezdődózis és a beteg terápiás válasza függvényében. A fokozatos dóziscsökkentés ütemterve 2 hetenként  $25\text{ mg-os}$  dóziscsökkentést ajánlott abban az esetben, ha a vérlemezkeszám stabil volt. Miután a napi dózist 2 hétre  $25\text{ mg-ra}$  csökkentették, a kezelés abbahagyásáig már csak minden második napon adtak  $25\text{ mg-os}$  dózist 2 hétig. Kelet- vagy délkelet-ázsiai felmenőkkel rendelkező betegeknél kisebb – minden második héten  $12,5\text{ mg-os}$  – lépésekkel végezték a fokozatos dóziscsökkentést. Amennyiben relapszus (meghatározása:  $30\,000$ /mikroliter alatti vérlemezkeszám) következett be, a betegeknél újabb eltrombopag-kezelést ajánlottak fel, amelyet a megfelelő kezdődózissal indítottak.

Nyolcvankilenc beteg (84,8%) ért el teljes választ (vérlemezkeszám  $\geq 100\,000$ /mikroliter) (1. lépés, 5. táblázat), 65 betegnél (61,9%) pedig legalább 2 hónapig fennmaradt a tartós válasz anélkül, hogy a vérlemezkeszám  $70\,000$ /mikroliter alá csökkent volna (2. lépés, 5. táblázat). Negyvennégy betegnél (41,9%) sikerült a fokozatos csökkentést követően abbahagyni az eltrombopag alkalmazását úgy, hogy eközben a vérlemezkeszám  $\geq 30\,000$ /mikroliter maradt, nem álltak fenn vérzéses események, illetve nem kellett mentő kezelést igénybe venni (3. lépés, 5. táblázat).

A vizsgálat igazolta, hogy az eltrombopag tartós választ tudott indukálni vérzéses események vagy mentő kezelés alkalmazása nélkül, a kezelés abbahagyása után a 12. hónapig a 105 beválasztott beteg közül 32 főnél (30,5%;  $p < 0,0001$ ; 95%-os CI: 21,9; 40,2), és ezzel elérte elsődleges célját (4. lépés, 5. táblázat). A 24. hónapig a 105 beválasztott beteg közül 20 főnél (19,0%; 95%-os CI: 12,0; 27,9) maradt fenn tartós válasz vérzéses események vagy mentő kezelés alkalmazása nélkül a kezelés abbahagyása után (5. lépés, 5. táblázat).

A kezelés abbahagyása utáni tartós válasz medián időtartama a 12. hónapig 33,3 hét volt (szélsőértékek: 4 és 51 hét), a kezelés abbahagyása utáni tartós válasz medián időtartama a 24. hónapig pedig 88,6 hét volt (szélsőértékek: 57 és 107 hét).

Az eltrombopag-dózis fokozatos csökkentése és a kezelés abbahagyása után 12 betegnél szűnt meg a terápiás válasz; 8-an közülük újrakezdték az eltrombopag alkalmazását, 7 főnél pedig helyre is állt a terápiás válasz.

A 2 éves követés ideje alatt 105-ből 6 betegnél (5,7%) léptek fel thromboemboliás események: közülük 3 betegnél (2,9%) mélyvénás thrombosis, 1 betegnél (1,0%) felszíni vénás thrombosis, 1 betegnél (1,0%) sinus cavernosus thrombosis, 1 betegnél (1,0%) cerebrovascularis történet, 1 betegnél (1,0%) pedig pulmonalis embolia alakult ki. A 6 beteg közül 4 főnél léptek fel 3. vagy magasabb fokozatúnak jelentett thromboemboliás események, 4 betegnél pedig súlyosnak jelentett thromboemboliás esemény fordult elő. Nem számoltak be végzetes kimenetelű esetekről.

A 105-ből 20 beteg (19,0%) tapasztalt enyhétől súlyosig terjedő vérzéses eseményeket a kezelés során, mielőtt megkezdődött volna a fokozatos dóziscsökkentés. A fokozatos csökkentést megkezdő 65 beteg közül 5 betegnél (7,7%) léptek fel enyhe vagy közepesen súlyos vérzéses események a fokozatos dóziscsökkentés során. Nem számoltak be súlyos vérzésről a fokozatos dóziscsökkentés során. Az eltrombopag-kezelést fokozatos dóziscsökkentés után abbahagyó 44 beteg közül 2 betegnél (4,5%) léptek fel enyhe vagy közepesen súlyos vérzéses események a kezelés abbahagyását követően, a 12. hónapig. Nem számoltak be súlyos vérzésről ebben az időszakban. Az eltrombopag-kezelést abbahagyó és a követés második évét megkezdő betegek közül senkinél sem lépett fel vérzéses esemény a második év során. Kettő végzetes kimenetelű intracranialis vérzéses eseményről számoltak

be a 2 éves követés során. Mindkét eseményre a kezelés közben került sor, nem a fokozatos dóziscsökkentéssel összefüggésben. Az eseményeket nem tekintették a vizsgálati kezeléssel összefüggőnek.

Az általános biztonságossági elemzés összhangban van a korábban jelentett adatokkal, az ITP-s betegeknek alkalmazott eltrombopagra vonatkozó előny-kockázat értékelés nem változott.

**5. táblázat A kezelés abbahagyása után tartós választ elérő betegek aránya a 12. hónapra és a 24. hónapra (teljes elemzési populáció) a TAPER vizsgálat során**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Minden beteg<br>N = 105 |              | Hipotézisvizsgálat |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------|--------------------|-------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n (%)                   | 95%-os CI    | p-érték            | H0 elvetése |
| 1. lépés: Azon betegek, akik legalább egyszer elérték a $\geq 100\ 000$ /mikroliter vérlemezkesszámot                                                                                                                                                                                      | 89 (84,8)               | (76,4; 91,0) |                    |             |
| 2. lépés: Azon betegek, akiknél stabil maradt a vérlemezkesszám 2 hónapig, miután elérték a $100\ 000$ /mikroliter értéket (egy alkalommal sem süllyedt $70\ 000$ /mikroliter alá)                                                                                                         | 65 (61,9)               | (51,9; 71,2) |                    |             |
| 3. lépés: Azon betegek, akiknél sikerült a fokozatos dóziscsökkentést követően abbahagyni az eltrombopag alkalmazását úgy, hogy eközben a vérlemezkesszám $\geq 30\ 000$ /mikroliter maradt, nem voltak vérzéses események, illetve nem kellett semmilyen mentő kezelést sem igénybe venni | 44 (41,9)               | (32,3; 51,9) |                    |             |
| 4. lépés: Azok a kezelés abbahagyása után a 12. hónapig tartós választ elérő betegek, akiknél a vérlemezkesszám $\geq 30\ 000$ /mikroliter maradt, nem voltak vérzéses események, illetve nem kellett semmilyen mentő kezelést sem igénybe venni                                           | 32 (30,5)               | (21,9; 40,2) | < 0,0001<br>*      | Igen        |
| 5. lépés: Azok a kezelés abbahagyása után a 12. hónaptól a 24. hónapig tartós választ elérő betegek, akiknél a vérlemezkesszám $\geq 30\ 000$ /mikroliter maradt, nem voltak vérzéses események, illetve nem kellett semmilyen mentő kezelést sem igénybe venni                            | 20 (19,0)               | (12,0; 27,9) |                    |             |

N: A kezelési csoportba tartozó betegek összesített száma. A százalékos arány (%) számításakor ez szerepel a nevezőben.

n: Az adott kategóriába tartozó betegek száma.

A gyakoriságeloszláshoz tartozó 95%-os CI számítása a Clopper–Pearson-féle egzakt módszerrel történt. Clopper–Pearson-tesztel állapították meg, hogy a terápiás választ adók aránya meghaladja-e a 15%-ot. A CI-t és a p-értékeket jelentették.

\* (Egy oldalú) statisztikai szignifikanciát jelez 0,05-ös szignifikanciaszinten.

A kezelés során adott terápiás válasz elemzése az ITP diagnózisa óta eltelt idő függvényében  
Az ITP diagnózisa óta eltelt időtartam szerinti ad hoc elemzést végeztek az n = 105 betegen, melynek célja az eltrombopagra adott korai válasz felmérése volt az ITP diagnózisa óta eltelt időtartam négy különböző kategóriájában (újonnan diagnosztizált, < 3 hónapja fennálló ITP, 3–< 6 hónapja perzisztáló ITP, 6–12 hónapja perzisztáló ITP, valamint krónikus, > 12 hónapja fennálló ITP). A betegek 49%-ánál (n = 51) < 3 hónapja, 20%-uknál (n = 21) 3–< 6 hónapja, 17%-uknál (n = 18) 6–< 12 hónapja, 14%-uknál (n = 15) pedig > 12 hónapja állapították meg ITP-t.

Az adatok lezárásáig (2021. okt. 22.) a betegek eltrombopag-expozíciójának medián (Q1–Q3) időtartama 6,2 hónap (2,3–12,0 hónap) volt. A medián (Q1–Q3) vérlemezkesszám kiindulási értéke  $16\ 000$ /mikroliter ( $7800$ – $28\ 000$ /mikroliter) volt.

A vérlemezkesszámban megnyilvánuló választ – meghatározása: a vérlemezkesszám  $\geq 50\ 000$ /mikroliter legalább egy alkalommal a 9. hétig anélkül, hogy mentő kezelést kellett volna alkalmazni – az újonnan diagnosztizált ITP-s betegek 84%-a (95%-os CI: 71%–93%), a 3–<6 hónapja diagnosztizált perzisztáló ITP-s betegek 91%-a (95%-os CI: 70%–99%), a 6–<12 hónapja diagnosztizált perzisztáló ITP-s betegek 94%-a (95%-os CI: 73%–100%) és a krónikus ITP-s betegek 87%-a (95%-os CI: 60%–98%) érte el.

A teljes válasz aránya (meghatározása: a vérlemezkeszám  $\geq 100\,000$ /mikroliter legalább egy alkalommal a 9. hétig anélkül, hogy mentő kezelést kellett volna alkalmazni) 75% volt az újonnan diagnosztizált ITP-s betegeknel (95%-os CI: 60%–86%), 76% volt a 3–<6 hónapja diagnosztizált perzisztáló ITP-s betegeknel (95%-os CI: 53%–92%), 72% volt a 6– $\leq$ 12 hónapja diagnosztizált perzisztáló ITP-s betegeknel (95%-os CI: 47%–90%) és 87% volt a krónikus ITP-s betegeknel (95%-os CI: 60%–98%).

A vérlemezkeszámban megnyilvánuló tartós válasz aránya (meghatározása: a vérlemezkeszám  $\geq 50\,000$ /mikroliter a vizsgálat első 6 hónapja során 8 egymást követő mérésből legalább 6 alkalommal anélkül, hogy mentő kezelést kellett volna alkalmazni) 71% volt az újonnan diagnosztizált ITP-s betegeknel (95%-os CI: 56%–83%), 81% volt a 3–<6 hónapja diagnosztizált perzisztáló ITP-s betegeknel (95%-os CI: 58%–95%), 72% volt a 6– $\leq$ 12 hónapja diagnosztizált perzisztáló ITP-s betegeknel (95%-os CI: 47%–90,3%) és 80% volt a krónikus ITP-s betegeknel (95%-os CI: 52%–96%).

A WHO szerinti vérzésskálával végzett értékelés során a 4. héten vérzéssel nem érintett, újonnan diagnosztizált és perzisztáló ITP-s betegek aránya 88% és 95% között alakult a kiindulási 37% és 57% közötti értékhez képest. Krónikus ITP-s betegeknel ez az arány 93% volt a kiindulási 73%-hoz képest.

Az eltrombopag biztonságossága konzisztens volt valamennyi ITP-kategóriában és összhangban volt az ismert biztonságossági profiljával.

Olyan klinikai vizsgálatokat, amelyekben az eltrombopagot más kezelési lehetőségekhez (pl. splenectomia) viszonyították, nem folytattak. A kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni az eltrombopag hosszú távú biztonságosságát.

*Gyermekek és serdülők (1 és betöltött 18. életév közötti életkorúak)*

Az eltrombopag biztonságosságát és hatásosságát gyermekeknel és serdülőknél 2 vizsgálatban értékelték.

TRA115450 (PETIT2):

Az elsődleges végpont a tartós válasz volt, amit a placebohoz viszonyítva azoknak az eltrombopagot kapó betegeknek az arányával definiáltak, akik a kettős vak, randomizált időszak alatt  $\geq 50\,000$ /mikroliteres thrombocytaszámot értek el az 5. és 12. hét között, a 8 hétből legalább 6 alatt („mentő” kezelés nélkül). A betegeket krónikus ITP-vel diagnosztizálták legalább egy éve és legalább egy korábbi ITP elleni kezelésre nem reagáltak, vagy a kezelés után állapotuk ismét súlyosbodott, vagy orvosi ok miatt nem kaphattak más ITP elleni kezelést, és a thrombocytaszámuk  $< 30\,000$ /mikroliter volt. Kilencvenkét beteget randomizáltak három életkori kohorsz réteg szerint (2:1) eltrombopagra ( $n = 63$ ) vagy placebo (n = 29). Az eltrombopag dózisát az individuális vérlemezkeszám alapján módosítani lehetett.

Összességében az eltrombopagot kapó betegek szignifikánsan nagyobb aránya (40%) érte el az elsődleges végpontot, mint placebo (3%) (esélyhányados: 18,0 [95%-os CI: 2,3, 140,9]  $p < 0,001$ ), ami mindhárom életkor kohorszban hasonló volt (6. táblázat).

**6. táblázat Tartós thrombocyta-válaszarányok életkor-kohorszonként a krónikus ITP-s gyermekeknél és serdülőknél**

|                       | Eltrombopag<br>n/N (%)<br>[95%-os CI] | Placebo<br>n/N (%)<br>[95%-os CI] |
|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 1. kohorsz (12–17 év) | 9/23 (39%)<br>[20%; 61%]              | 1/10 (10%)<br>[0%; 45%]           |
| 2. kohorsz (6–11 év)  | 11/26 (42%)<br>[23%; 63%]             | 0/13 (0%)<br>[N/A]                |
| 3. kohorsz (1–5 év)   | 5/14 (36%)<br>[13%; 65%]              | 0/6 (0%)<br>[N/A]                 |

A randomizált időszak alatt statisztikailag kevesebb eltrombopagot kapó betegnél volt szükség „mentő” kezelésre (rescue treatment), mint placebót kapó betegnél (19% [12/63] vs. 24% [7/29],  $p = 0,032$ ).

A vizsgálat megkezdésekor az eltrombopag-csoport betegeinek 71%-a és a placebocsoport betegeinek 69%-a számolt be valamilyen vérzésről (WHO 1–4. fokozat). A 12. héten a valamilyen vérzésről beszámoló, eltrombopagot kapó betegek aránya a kiindulási érték felére csökkent (36%). Összehasonlításképpen a 12. héten a placebót kapó betegek 55%-a számolt be valamilyen vérzésről.

A betegeknél csak a vizsgálat nyílt elrendezésű fázisa alatt csökkenthették vagy hagyhatták abba a kiindulási ITP elleni kezelést, és a betegek 53%-ánál (8/15) lehetett csökkenteni ( $n = 1$ ) vagy abbahagyni ( $n = 7$ ) a kiindulási ITP elleni kezelést, elsősorban a kortikoszteroidokat, anélkül, hogy „mentő” kezelésre lett volna szükségük.

#### TRA108062 (PETIT):

Az elsődleges végpont a randomizált időszak 1. és 6. hete között legalább egyszer  $\geq 50\,000$ /mikroliteres thrombocytaszámot elérő betegek aránya volt. A betegeknél ITP-t diagnosztizáltak legalább 6 hónapja, és nem reagáltak legalább egy megelőző ITP elleni kezelésre, vagy állapotuk súlyosbodott, vérlemezkeszámuk  $< 30\,000$ /mikroliter volt ( $n = 67$ ). A vizsgálat randomizált időszaka alatt a betegeket három életkori kohorsz réteg szerint (2:1) randomizálták eltrombopagra ( $n = 45$ ) vagy placebóra ( $n = 22$ ). Az eltrombopag dózisát az individuális vérlemezkeszám alapján módosítani lehetett.

Összességében az eltrombopagot kapó betegek szignifikánsan nagyobb hányada (62%) érte el az elsődleges végpontot, mint a placebót kapó betegé (32%) (esélyhányados: 4,3 [95%-os CI: 1,4, 13,3];  $p = 0,011$ ).

Tartós válasz alakult ki a kezdetben reagáló betegek 50%-ánál a 24 hétből 20 hétig a PETIT 2 vizsgálatban és 24 hétből 15 hétig a PETIT vizsgálatban.

#### Krónikus hepatitis C-hez kapcsolódó thrombocytopenia-vizsgálatok

Az eltrombopag biztonságosságát és hatásosságát thrombocytopeniás HCV-fertőzött betegeknél két, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték. Az ENABLE 1 peginterferon alfa-2a-t és ribavirint, míg az ENABLE 2 peginterferon alfa-2b-t és ribavirint alkalmazott antivirális terápiaként. A betegek nem kaptak közvetlenül ható antivirális szert. Mindkét vizsgálatba a  $< 75\,000$ /mikroliter vérlemezkeszámú betegeket válogatták be, és csoportosították őket a vérlemezkeszámuk alapján ( $< 50\,000$ /mikroliter és  $\geq 50\,000$ /mikrolitertől  $< 75\,000$ /mikroliterig), szűrték őket HCV RNS-re ( $< 800\,000$  NE/ml és  $\geq 800\,000$  NE/ml) és HCV genotípusra (2/3-as genotípus és 1/4/6-os genotípus).

A betegség kiindulási jellemzői hasonlóak voltak mindkét vizsgálatban, és összhangban voltak a kompenzált cirrhosisos HCV-betegpopulációéval. A betegek többsége HCV 1-es genotípusú volt (64%) és „bridging” fibrosisuk/cirrhosisuk volt. A betegek harmincegy százaléka korábban részesült

HCV-ellenes kezelésben, elsődlegesen pegilált interferon- és ribavirin-kezelésben. A medián kiindulási vérlemezkeszám 59 500/mikroliter volt mindkét csoportban: a beválogatott betegek 0,8%-ánál < 20 000/mikroliter, 28%-ánál < 50 000/mikroliter és 72%-ánál  $\geq$  50 000/mikroliter volt a vérlemezkeszám.

A vizsgálatoknak két fázisa volt – egy antivirális kezelés előtti fázis és egy antivirális kezelési fázis. Az antivirális kezelés előtti fázisban a betegek nyílt elrendezésben eltrombopagot kaptak annak érdekében, hogy a vérlemezkeszám  $\geq$  90 000/mikroliterre emelkedjen az ENABLE 1, illetve  $\geq$  100 000/mikroliterre emelkedjen az ENABLE 2 vizsgálatban. A  $\geq$  90 000/mikroliter (ENABLE 1) vagy  $\geq$  100 000/mikroliter (ENABLE 2) vérlemezkeszám célérték elérésének medián ideje 2 hét volt.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a tartós virológiai válasz (SVR) volt, azon betegek százalékában definiálva, akiknél a tervezett kezelési periódus vége után 24 héttel HCV-RNS nem volt kimutatható.

Mindkét HCV-vizsgálatban, a placebóval kezelt betegekhez viszonyítva (n = 65, 13%), az eltrombopaggal kezelt betegek jelentősen nagyobb arányánál (n = 201, 21%) jelentkezett tartós virológiai válasz (lásd 7. táblázat). A tartós virológiai választ mutató betegek arányában történt javulás következtében előfordult a randomizációs rétegek mindegyik alcsoportjában (kiindulási vérlemezkeszám (< 50 000 vs.  $\geq$  50 000), vírusterhelés (< 800 000 NE/ml vs.  $\geq$  800 000 NE/ml) és genotípus (2/3 vs. 1/4/6)).

**7. táblázat Az ENABLE 1 és az ENABLE 2 HCV-betegeinek virológiai válasza**

|                                                                                         | Összesített adatok                           |                | ENABLE 1 <sup>a</sup> |                | ENABLE 2 <sup>b</sup> |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| A vérlemezkeszám célértéket elérő és antivirális terápiát megkezdő betegek <sup>c</sup> | 1439/1520 (95%)                              |                | 680/715 (95%)         |                | 759/805 (94%)         |                |
|                                                                                         | <b>Eltrombopag</b>                           | <b>Placebo</b> | <b>Eltrombopag</b>    | <b>Placebo</b> | <b>Eltrombopag</b>    | <b>Placebo</b> |
| <b>Az antivirális kezelési fázisba belépő betegek teljes száma</b>                      | <b>n = 956</b>                               | <b>n = 485</b> | <b>n = 450</b>        | <b>n = 232</b> | <b>n = 506</b>        | <b>n = 253</b> |
|                                                                                         | <b>Virológiai választ mutató betegek %-a</b> |                |                       |                |                       |                |
| <b>Teljes SVR <sup>d</sup></b>                                                          | 21                                           | 13             | 23                    | 14             | 19                    | 13             |
| <i>HCV RNS genotípus</i>                                                                |                                              |                |                       |                |                       |                |
| 2/3-as genotípus                                                                        | 35                                           | 25             | 35                    | 24             | 34                    | 25             |
| 1/4/6-os genotípus <sup>e</sup>                                                         | 15                                           | 8              | 18                    | 10             | 13                    | 7              |
| <i>Albuminszintek <sup>f</sup></i>                                                      |                                              |                |                       |                |                       |                |
| $\leq$ 35g/l                                                                            | 11                                           | 8              |                       |                |                       |                |
| > 35g/l                                                                                 | 25                                           | 16             |                       |                |                       |                |
| <i>MELD-pontszám <sup>f</sup></i>                                                       |                                              |                |                       |                |                       |                |
| $\geq$ 10                                                                               | 18                                           | 10             |                       |                |                       |                |
| < 10                                                                                    | 23                                           | 17             |                       |                |                       |                |

a Eltrombopag kombinációban adva peginterferon alfa-2a-val (hetente egyszer 180 mikrogramm 48 héten át 1/4/6-os genotípus esetén; 24 héten át 2/3-as genotípus esetén) és ribavirinnel (napi 800-tól 1200 mg-ig, 2 adagra elosztva, *per os*)

b Eltrombopag kombinációban adva peginterferon alfa-2b-vel (hetente egyszer 1,5 mikrogramm/ttkg 48 héten át 1/4/6-os genotípus esetén; 24 héten át 2/3-as genotípus esetén) és ribavirinnel (napi 800-tól 1400 mg-ig, 2 adagra elosztva, *per os*)

c A vérlemezkeszám célértéke  $\geq$  90 000/mikroliter volt az ENABLE 1 esetén, és  $\geq$  100 000/mikroliter az ENABLE 2 esetén. Az ENABLE 1 esetén 682 beteget randomizáltak az antivirális kezelési szakaszba, azonban 2 beteg visszavonta a beleegyezését, mielőtt antivirális terápiában részesültek volna

d Eltrombopag esetén *p*-érték < 0,05 versus placebo

e Az ENABLE 1 és ENABLE 2-ben résztvevő betegek 64%-a 1-es genotípusú volt

f *Post hoc* analízisek

A vizsgálat egyéb másodlagos megfigyelései közé tartoztak a következők: a placebohoz viszonyítva szignifikánsan kevesebb eltrombopaggal kezelt beteg hagyta abba az antivirális terápiát idő előtt (45% vs 60%,  $p = < 0,0001$ ). Az eltrombopaggal kezelt betegek nagyobb hányadánál volt szükségtelen az antivirális szerek dóziscsökkentése a placebohoz viszonyítva (45% vs. 27%). Az eltrombopag-kezelés késleltette és csökkentette a peginterferon dóziscsökkentésének számát.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Farmakokinetika

A TRA100773A és TRA100773B vizsgálatokból 88 ITP-s beteg plazma-eltrombopag koncentráció-idő adatait vetették össze 111 egészséges felnőtt adataival egy populációs PK-elemzésben. Megadták az ITP-s betegek becsült plazma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$ - és  $C_{max}$ -értékeit (8. táblázat).

**8. táblázat ITP-s felnőttek steady-state plazma-eltrombopag farmakokinetikai paramétereinek mértani átlagértéke (95%-os konfidenciaintervallum)**

| Eltrombopag-dózis,<br>naponta egyszer | N  | $AUC_{(0-\tau)}$ <sup>a</sup> ,<br>mikrogramm×óra/ml | $C_{max}$ <sup>a</sup> , mikrogramm/ml |
|---------------------------------------|----|------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 30 mg                                 | 28 | 47 (39, 58)                                          | 3,78 (3,18; 4,49)                      |
| 50 mg                                 | 34 | 108 (88, 134)                                        | 8,01 (6,73; 9,53)                      |
| 75 mg                                 | 26 | 168 (143, 198)                                       | 12,7 (11,0; 14,5)                      |

a  $AUC_{(0-\tau)}$  és  $C_{max}$ , populációs PK *post hoc* becslés alapján.

A TPL103922/ENABLE 1 és TPL108390/ENABLE 2 III. fázisú vizsgálatokba beválogatott 590 HCV-s betegnél gyűjtött plazma-eltrombopag koncentráció-idő adatokat kiegészítették a TPL102357 II. fázisú vizsgálat HCV-betegeinek adataival, valamint egy populációs farmakokinetikai (PK)-analízis egészséges felnőtt alanyainak adataival. A III. fázisú vizsgálatokba bevont HCV-s betegek vonatkozó plazma-eltrombopag  $C_{max}$  és  $AUC_{(0-\tau)}$  becsült értékeit az összes dózissra vonatkozóan a 9. táblázat tartalmazza.

**9. táblázat A plazma-eltrombopag-szint dinamikus egyensúlyi farmakokinetikai paramétereinek mértani átlagértéke (95%-os CI) krónikus HCV-s betegeknél**

| Eltrombopag-dózis<br>(naponta egyszer) | N   | $AUC_{(0-\tau)}$<br>(mikrogramm×óra/ml) | $C_{max}$<br>(mikrogramm/ml) |
|----------------------------------------|-----|-----------------------------------------|------------------------------|
| 25 mg                                  | 330 | 118<br>(109, 128)                       | 6,40<br>(5,97; 6,86)         |
| 50 mg                                  | 119 | 166<br>(143, 192)                       | 9,08<br>(7,96; 10,35)        |
| 75 mg                                  | 45  | 301<br>(250, 363)                       | 16,71<br>(14,26; 19,58)      |
| 100 mg                                 | 96  | 354<br>(304, 411)                       | 19,19<br>(16,81; 21,91)      |

Mértani átlagként szerepeltetett adatok (95%-os CI).

$AUC_{(0-\tau)}$ - és  $C_{max}$ -értékek a populációs farmakokinetika alapján, *post hoc* becsléssel minden egyes beteg legnagyobb dózisához tartozó adatának figyelembe vételével.

### Felszívódás és biohasznosulás

Az eltrombopag *per os* alkalmazás után 2–6 órával kialakuló csúcskoncentrációval szívódik fel. Az eltrombopag egyidejű alkalmazása antacidokkal és egyéb polivalens kationokat tartalmazó termékekkel, így tejtermékekkel és ásványianyagpótló készítményekkel, jelentősen csökkenti az eltrombopag expozícióját (lásd 4.2 pont). Egy felnőttekkel végzett relatív biohasznosulási vizsgálatban az eltrombopag por belsőleges szuszpenzióhoz 22%-kal magasabb plazma  $AUC_{(0-\infty)}$ -t eredményezett,

mint a filmtabletta gyógyszerforma. Az abszolút orális biohasznosulást embernél nem határozták meg. A vizelettel történő kiválasztódás és a széklettel ürülő metabolitok alapján a gyógyszerrel kapcsolatos anyagok becsült *per os* abszorpciója 75 mg eltrombopag-oldat egyszeri alkalmazása után legalább 52% volt.

### Eloszlás

Az eltrombopag nagymértékben kötődik a humán plazmafehérjékhez (> 99,9%), elsősorban az albuminhoz. Az eltrombopag a BCRP-nek szubsztrátja, de nem szubsztrátja a P-glikoproteinek vagy az OATP1B1-nek.

### Biotranszformáció

Az eltrombopag elsősorban hasadással, oxidációval, illetve glükuronsavval, glutationnal vagy ciszteinnel történő konjugációval metabolizálódik. Egy humán radioizotópos vizsgálatban a plazma radiokarbon  $AUC_{0-\infty}$ -érték közel 64%-át az eltrombopag adta. Glükuronidációból és oxidációból származó kisebb metabolitokat is kimutattak. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a CYP1A2 és a CYP2C8 felelős az eltrombopag oxidatív metabolizmusáért. Az UDP-glükuronozil-transzferázok, az UGT1A1 és UGT1A3 felelősek a glükuronidációért, és a gyomor-bélrendszer alsó traktusában található baktériumok felelősek a hasadási útvonalért.

### Elimináció

A felszívódott eltrombopag nagymértékben metabolizálódik. Elsősorban a széklettel ürül (59%), az adag 31%-a jelenik meg a vizeletben metabolitok formájában. A változatlan anyavegyület (eltrombopag) nem mutatható ki a vizeletben. Az adag közel 20%-a ürül a széklettel változatlan formában. Az eltrombopag plazma eliminációs felezési ideje megközelítőleg 21-32 óra.

### Farmakokinetikai kölcsönhatások

Egy humán vizsgálat szerint, melyet radioizotóppal jelzett eltrombopaggal végeztek, a glükuronidáció csekély szerepet játszik az eltrombopag metabolizmusában. Emberi májmikroszómákkal végzett vizsgálatok az UGT1A1 és UGT1A3 izoenzimeket találták felelősnek az eltrombopag glükuronidációjáért. Az eltrombopag számos UGT enzim gátlószere volt *in vitro*. Glükuronidációval járó, klinikailag jelentős interakciók kialakulása nem várható, mivel az egyes UGT enzimek csekély szerepet játszanak az eltrombopag glükuronidációjában.

Az eltrombopag-dózis közel 21%-a mehet át oxidatív metabolizmuson. Emberi májmikroszómákkal végzett vizsgálatok a CYP1A2 és CYP2C8 izoenzimeket találták felelősnek az eltrombopag oxidációjáért. *In vitro* és *in vivo* adatok szerint az eltrombopag nem gátolja és nem is indukálja a CYP enzimeket (lásd 4.5 pont).

*In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy az eltrombopag az OATP1B1 transzporter és a BCRP transzporter gátlószere, továbbá egy klinikai gyógyszerkölcsönhatás vizsgálatban az eltrombopag növelte az OATP1B1 és BCRP-szubsztrát rozuvasztatin expozícióját (lásd 4.5 pont). Eltrombopaggal végzett klinikai vizsgálatokban a sztatinok dózisának 50%-os csökkentését javasolták.

Az eltrombopag kelátot képez a polivalens kationokkal, így a vassal, a kalciummal, a magnéziummal, az alumíniummal, a szelénnel és a cinkkel (lásd 4.2 és 4.5 pont).

*In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy az eltrombopag nem szubsztrátja az organikus anion-transzporter polipeptidnek, az OATP1B1-nek, de inhibitora annak ( $IC_{50}$ -érték: 2,7 mikromól/l [1,2 mikrogramm/ml]). *In vitro* vizsgálatokban azt is kimutatták, hogy az eltrombopag az emlőrák rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrátja és inhibitora ( $IC_{50}$ -érték: 2,7 mikromól/l [1,2 mikrogramm/ml]).

## Különleges betegcsoportok

### Vesekárosodás

Az eltrombopag farmakokinetikáját károsodott vesefunkciójú felnőtt betegeknél vizsgálták. Egyszeri 50 mg-os dózis adását követően az eltrombopag  $AUC_{0-\infty}$ -értéke közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél 32-36%-kal, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél 60%-kal volt alacsonyabb, mint az egészséges önkénteseknél. Nagyfokú változékonyság és jelentős átfedés volt az expozíciók terén a vesekárosodásban szenvedő betegek és az egészséges önkéntesek között. Plazmafehérjékhez nem kötött eltrombopag (aktív) koncentrációkat ennél a fehérjékhez nagymértékben kötődő gyógyszernél nem mértek. Károsodott vesefunkciójú betegeknél az eltrombopag körültekintően alkalmazandó, a beteg szoros megfigyelése mellett, pl. a szérum kreatininszintjének mérésével és/vagy vizeletvizsgálattal (lásd 4.2 pont). Az eltrombopag hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban és májkárosodásban egyaránt szenvedő beteg esetében.

### Májkárosodás

Az eltrombopag farmakokinetikáját májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél vizsgálták, eltrombopag alkalmazása után. Egyszeri 50 mg-os dózis adását követően az eltrombopag  $AUC_{0-\infty}$ -értéke enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél 41%-kal, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél 80-93%-kal volt magasabb, mint az egészséges önkénteseknél. Nagyfokú változékonyság és jelentős átfedés volt az expozíciók terén a májkárosodásban szenvedő betegek és az egészséges önkéntesek között. Plazmafehérjékhez nem kötött eltrombopag (aktív) koncentrációt ennél a fehérjékhez nagymértékben kötődő gyógyszernél nem mértek.

A májkárosodásnak az eltrombopag farmakokinetikájára gyakorolt, ismételt adagolást követő hatását egy populációs farmakokinetikai elemzés segítségével értékelték 28, egészséges önkéntesnél és 714 krónikus májkárosodásban szenvedő betegnél (673 HCV-s beteg és 41 egyéb etiológiájú krónikus májbetegségben szenvedő beteg). A 714 beteg közül 642-nél enyhe, 67-nél közepesen súlyos és 2-nél súlyos májkárosodás állt fenn. Egészséges önkéntesekkel összehasonlítva, az enyhe májkárosodásban szenvedő betegek plazma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$ -értékei hozzávetőleg 111%-kal (95%-os CI: 45%-283%), a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek plazma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$ -értékei hozzávetőleg 183%-kal (95%-os CI: 90%-459%) magasabbak voltak.

Ezért az eltrombopag nem adható májkárosodásban szenvedő ITP-s betegeknél (Child–Pugh pontszám  $\geq 5$ ), kivéve, ha a várható előny nagyobb, mint a vena portae thrombosis kimutatott kockázata (lásd 4.2 és 4.4 pont). A HCV-s betegeknél az eltrombopag-kezelést naponta egyszer 25 mg adaggal kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

### Rassz

A kelet-ázsiai etnikumhoz tartozás hatását az eltrombopag farmakokinetikájára 111 egészséges önkéntesnél (31 kelet-ázsiai) és 88 ITP-s betegnél (18 kelet-ázsiai) populációs farmakokinetikai elemzés segítségével értékelték. A populációs farmakokinetikai elemzés becslései alapján a kelet-ázsiai ITP-s betegek plazma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$ -értékei közel 49%-kal magasabbak voltak, összehasonlítva a nem kelet-ázsiai betegekkel, akik főként fehér bőrűek voltak (lásd 4.2 pont).

A kelet-/délkelet-ázsiai etnikumhoz tartozás hatását az eltrombopag farmakokinetikájára 635 HCV-s betegnél (145 kelet-ázsiai és 69 délkelet-ázsiai) populációs farmakokinetikai elemzés segítségével értékelték. A populációs farmakokinetikai elemzés becslései alapján a kelet-/délkelet-ázsiai betegek plazma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$ -értékei közel 55%-kal magasabbak voltak, összehasonlítva az egyéb rasszba tartozó betegekkel, akik főként fehér bőrűek voltak (lásd 4.2 pont).

## Nem

A nem hatását az eltrombopag farmakokinetikájára 111 egészséges önkéntesnél (14 nő) és 88 ITP-s betegnél (57 nő) populációs farmakokinetikai elemzés segítségével értékelték. A populációs farmakokinetikai elemzés becslései alapján az ITP-s nőbetegek plazma-eltrombopag-AUC<sub>(0-τ)</sub>-értékei közel 23%-kal magasabbak voltak, összehasonlítva a férfi betegekkel, ha a testtömegbeli különbségeket nem vesszük figyelembe.

A nem hatását az eltrombopag farmakokinetikájára 635 HCV-s betegnél (260 nő) populációs farmakokinetikai elemzés segítségével értékelték. A modell becslések alapján a HCV-s nőbetegeknél a plazma-eltrombopag-AUC<sub>(0-τ)</sub>-értékei közel 41%-kal magasabbak voltak, mint a férfi betegeknél.

## Életkor

Az életkornak az eltrombopag farmakokinetikájára gyakorolt hatását populációs farmakokinetikai elemzés segítségével értékelték 19–74 éves korú, 28 egészséges önkéntesnél, 673 HCV-s betegnél és 41 egyéb etiológiájú krónikus májbetegségben szenvedő betegnél. Nem állnak rendelkezésre az eltrombopag alkalmazására vonatkozó farmakokinetikai adatok a  $\geq 75$  korúak esetében. A modell becslések alapján az idősebb betegeknél ( $\geq 65$  éves) plazma-eltrombopag-AUC<sub>(0-τ)</sub>-értékei közel 41%-kal magasabbak voltak, mint a fiatalabb betegeknél (lásd 4.2 pont).

## Gyermekek és serdülők (1 és betöltött 18. életév közötti korúak)

A naponta egyszer adott eltrombopag farmakokinetikai tulajdonságait 168 ITP-s gyermeknél és serdülőnél értékelték két vizsgálatban, a TRA108062/PETIT-ben és a TRA115450/PETIT-2-ben. Szájon át történő alkalmazást követően az eltrombopag látszólagos plazma-clearance-e (CL/F) a testtömeg növekedésével együtt növekedett. A rassznak és a nemnek az eltrombopag látszólagos plazma-clearance számításokra gyakorolt hatása a gyermek- és serdülő korú, valamint a felnőtt betegeknél konzisztens volt. Az ITP-s kelet-/délkelet-ázsiai gyermekeknél és serdülőknél megközelítőleg 43%-kal magasabbak voltak a plazma-eltrombopag-AUC<sub>(0-τ)</sub>-értékek, mint a nem ázsiai betegeknél. Az ITP-s lány gyermekeknél és serdülőknél megközelítőleg 25%-kal magasabbak voltak a plazma-eltrombopag-AUC<sub>(0-τ)</sub>-értékek, mint a fiú betegeknél.

Az eltrombopag ITP-s gyermekeknél és serdülőknél észlelt farmakokinetikai paramétereit a 10. táblázat mutatja.

**10. táblázat A dinamikus egyensúlyi állapotú plazma-eltrombopag farmakokinetikai paramétereinek mértani átlaga (95%-os CI) ITP-s gyermekeknél és serdülőknél (napi egyszeri 50 mg-os adagolási rend)**

| Életkor           | C <sub>max</sub><br>(mikrogramm/ml) | AUC <sub>(0-τ)</sub><br>(mikrogramm×óra/ml) |
|-------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------|
| 12–17 év (n = 62) | 6,80<br>(6,17; 7,50)                | 103<br>(91,1; 116)                          |
| 6–11 év (n = 68)  | 10,3<br>(9,42; 11,2)                | 153<br>(137; 170)                           |
| 1–5 év (n = 38)   | 11,6<br>(10,4; 12,9)                | 162<br>(139; 187)                           |

Az adatok mértani átlagban (95%-os CI) vannak megadva. Az AUC<sub>(0-τ)</sub> és a C<sub>max</sub> populációs farmakokinetikai *post hoc* becsléseken alapul

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

#### Farmakológiai biztonságossági és ismételt adagolású dózistoxicitási jellemzők

Egyedülálló TPO-receptorspecifitása miatt az eltrombopag nem fokozza a vérlemezke-termelést egérnél, patkánynál vagy kutyánál. Ezért az ilyen állatokból származó adatok, beleértve a reprodukciós és karcinogenitási vizsgálatokat, nem teljesen modellezik az eltrombopag farmakológiájával kapcsolatos lehetséges mellékhatásokat emberben.

A kezeléssel összefüggésben lévő szürkehályogot észleltek rágcsálókban, mely adag- és időfüggő volt. Az AUC alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó, felnőtt ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció  $\geq 6$ -szorosánál, illetve 100 mg/nap adagot kapó, felnőtt HCV-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 3-szorosánál egereknél 6 hét után, patkányoknál 28 hét után figyeltek meg szürkehályogot. Az AUC alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció  $\geq 4$ -szeresénél, illetve 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 2-szeresénél egereknél 13 hét után, patkányoknál 39 hét után figyeltek meg szürkehályogot. Az AUC alapján az ITP-s gyermekeknél és serdülőknél a napi 75 mg-os, maximális humán klinikai expozíció 9-szeresének megfelelő, nem tolerálható dózisokban a 4. és 32. nap között (az adagolási időszak végén megközelítőleg egy két éves gyermeknek felel meg) adagolva, az elválasztás előtt álló fiatal patkányoknál ocularis opacitást észleltek (szöveti vizsgálatot nem végeztek). Ugyanakkor az AUC alapján az ITP-s gyermekeknél és serdülőknél a humán klinikai expozíció 5-szörösének megfelelő, tolerálható dózisokban fiatal patkányoknak adva cataractát nem figyeltek meg. Felnőtt kutyáknál 52 hét után nem észleltek szürkehályogot (az AUC alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülőkorú ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 2-szeresénél, amely egyenértékű a 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegeken alapuló humán klinikai expozícióval).

Legfeljebb 14 napig tartó vizsgálatokban renalis tubularis toxicitást figyeltek meg egereknél és patkányoknál, rendszerint megbetegedést és halált okozó expozícióknál. Tubularis toxicitást egy 2 éves orális karcinogenitási vizsgálatban is megfigyeltek egereknél, napi 25, 75 és 150 mg/ttkg adagoknál. Kisebb dózisoknál a hatások kevésbé voltak súlyosak, és azokat regeneratív elváltozások sora jellemezte. A legkisebb dózisonál az expozíció az AUC alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülőkorú ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 1,2-szerese vagy 0,8-szerese, illetve 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 0,6-szorosa volt. Nem tapasztaltak renális hatásokat patkányoknál 28 hét után, kutyáknál 52 hét után, az AUC alapján számított 75 mg/nap adagot kapó felnőtt ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 4- illetve 2-szeresénél, valamint gyermek- és serdülőkorú ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 3- illetve 2-szeresénél, amely egyenértékű a 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegeken alapuló humán klinikai expozícióval.

Hepatocita degenerációt és/vagy nekrozist figyeltek meg egereknél, patkányoknál és kutyáknál, gyakran a szérum-májenzimszintek emelkedésével együtt, megbetegedést vagy halált okozó, illetve rosszul tolerált dózisoknál. Tartós kezelés során patkányoknál (28 hét) illetve kutyáknál (52 hét) nem észleltek hepatikus hatásokat az AUC alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó felnőtt ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 4- illetve 2-szeresénél, valamint gyermek- és serdülőkorú ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 3- vagy 2-szeresénél, amely egyenértékű a 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegeken alapuló humán klinikai expozícióval.

Rövid távú vizsgálatokban, patkányoknál és kutyáknál, a rosszul tolerált dózisoknál (az AUC alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó felnőtt vagy gyermek és serdülő korú ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció több mint 10-szerese vagy több mint 7-szerese, illetve 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció  $> 4$ -szerese) a retikulocitaszám csökkenését és regeneratív csontvelő erythroid hyperplasiát (csak patkányoknál) figyeltek meg. Nem voltak figyelemre méltó hatások a vörösvértest tömeget és a retikulocitaszámot illetően patkányoknál legfeljebb 28 hétig tartó, kutyáknál legfeljebb 52 hétig tartó és egereknél legfeljebb 2 évig tartó kezelés során a legnagyobb tolerált adagoknál, melyek az AUC alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülőkorú ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció

2-4-szeresét, illetve 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció  $\leq 2$ -szeresét tették ki.

Egy 28 hetes toxicitási vizsgálatban endostealis hyperostosis figyeltek meg patkányoknál napi 60 mg/ttkg nem tolerált dózisnál (az AUC alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülőkorú ITP-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 6-szorosa vagy 4-szerese, illetve 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 3-szorosa). Élethosszig tartó (2 éves) expozíciónál csont elváltozásokat figyeltek meg egereknél, illetve patkányoknál az AUC alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülőkorú ITP-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 4-szeresénél vagy 2-szeresénél, illetve 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 2-szeresénél.

### Karcinogenitás és mutagenitás

Az eltrombopag nem volt karcinogén egérnél legfeljebb napi 75 mg/ttkg-os adagoknál és patkányoknál legfeljebb napi 40 mg/ttkg-os adagoknál (az AUC alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó felnőtt vagy gyermek és serdülő korú ITP-s betegekben alapuló humán klinikai expozíciók legfeljebb 4-szerese vagy 2-szerese, illetve 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 2-szerese). Az eltrombopag nem volt mutagén vagy klasztogén egy bakteriális mutációs kísérletsorozatban illetve két *in vivo* kísérletsorozatban patkányoknál (mikronucleus és nem betervezett DNS szintézis, a  $C_{max}$  alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülőkorú ITP-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 10-szeresénél vagy 8-szorosánál, illetve 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 7-szeresénél). Az *in vitro* egér limfóma tesztorozatban az eltrombopag marginálisan pozitív volt (a mutációk gyakoriságának kevesebb mint 3-szoros növekedése). Ezek az *in vitro* és *in vivo* hatások arra utalnak, hogy az eltrombopag nem jelent genotoxikus kockázatot az emberre.

### Reprodukciós toxicitás

Az eltrombopag nem befolyásolta a nőstény fertilitást, a korai embrionális fejlődést, vagy az embriofoetalis fejlődést patkányoknál, legfeljebb napi 20 mg/ttkg-os adagoknál (az AUC alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülőkorú (12–17 éves) ITP-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 2-szerese, amely egyenértékű a 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozícióval). Ugyancsak nem befolyásolta az embriofoetalis fejlődést nyulaknál legfeljebb napi 150 mg/ttkg-os adagoknál, amely a legnagyobb vizsgált dózis volt (az AUC alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó ITP-s és 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 0,3-0,5-szöröse). Mindazonáltal, az anyára nézve toxikus, napi 60 mg/ttkg dózisoknál (az AUC alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó ITP-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 6-szorosa, illetve 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 3-szorosa) az eltrombopag-kezelés patkányoknál az embrió elhalálózásával (megnövekedett pre- és post-implantációs veszteség), csökkent magzati testsúllyal és a terhes méh súlyának csökkenésével járt együtt a nőstény fertilitás vizsgálatban, és a nyaki borda ritka előfordulásával, valamint csökkent magzati testtömeggel járt együtt az embriofoetalis fejlődési vizsgálatban. Az eltrombopag csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha a kezelés várható előnye ellensúlyozza a magzatra vonatkozó lehetséges kockázatot (lásd 4.6 pont). Az eltrombopag nem befolyásolta a hím fertilitást patkányoknál legfeljebb napi 40 mg/ttkg-os adagoknál, amely a legnagyobb vizsgált dózis volt (az AUC alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó ITP-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 3-szorosa, illetve 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 2-szerese). Patkányoknál végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban nem toxikus anyai dózisoknál (napi 10 és 20 mg/ttkg) nem találtak nemkívánatos hatást az  $F_0$  nőstény patkányok vemhességére, ellésére és szoptatására, valamint az utódok ( $F_1$ ) növekedésére, fejlődésére, idegi-viselkedési vagy reprodukciós funkcióira. Az  $F_0$  anyáknál történő gyógyszeralkalmazást követően az eltrombopagot az összes  $F_1$  patkánykölyök plazmájában kimutatták a teljes 22 órás mintavételi idő alatt, ami arra utal, hogy a patkánykölyök eltrombopag-expozícióját valószínűleg a szoptatás eredményezte.

## Fototoxicitás

Az eltrombopaggal végzett *in vitro* vizsgálatok felvetik a fototoxicitás kockázatának lehetőségét; azonban rágcslóknál nem volt látható jele bőr-fototoxicitásnak (az AUC alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó felnőtt vagy gyermek és serdülő korú ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 10-szerese vagy 7-szerese, illetve 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 5-szöröse) vagy szem-fototoxicitásnak (az AUC alapján számított, 75 mg/nap adagot kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülőkorú ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció  $\geq$  4-szerese, illetve 100 mg/nap adagot kapó HCV-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 3-szorosa). Továbbá, egy klinikai farmakológiai vizsgálatban 36 személynél nem volt bizonyíték arra, hogy a fényérzékenység fokozódott volna 75 mg eltrombopag adagolása után. Ezt a késleltetett fototoxicitási index segítségével mérték. Mindazonáltal, a fényallergia potenciális kockázata nem zárható ki, mivel nem végezhető specifikus preklinikai vizsgálat.

## Fiatal állatokkal végzett vizsgálatok

Nem tolerálható dózisokban adagolva, az elválasztás előtt álló fiatal patkányoknál ocularis opacitást észleltek. Tolerálható dózisoknál nem figyeltek meg ocularis opacitást (lásd fent a „Farmakológiai biztonságossági és ismételt adagolású dózistoxicitási jellemzők” c. alpontot) Következésképpen, az AUC alapján meghatározott expozíciós határokat figyelembe véve az eltrombopaggal összefüggő szürkehályog kialakulásának kockázatát gyermekeknél és serdülőknél nem lehet kizárni. A fiatal patkányoknál nem észleltek arra utaló eredményeket, hogy az eltrombopag-kezelés mellett nagyobb a toxicitás kockázata az ITP-s gyermekeknél és serdülőknél, mint a felnőtteknél.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Eltrombopag Accord 12,5/25/50/75 mg filmtabletta

##### Tablettamag

mannit  
povidon  
mikrokristályos cellulóz  
karboximetil-keményítő-nátrium  
magnézium-sztearát  
izomalt (E953)  
kalcium-szilikát

##### Tablettabevonat

hipromellóz  
titán-dioxid (E171)  
triacetin  
vörös vas-oxid (E172)  
sárga vas-oxid (E172) [a 75 mg-os kivételével]

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

### 12,5 mg-os filmtabletta

14, 28 vagy 84 filmtablettát tartalmazó alumínium buboréksomagolás (OPA/Al/PVC//Al) dobozban és 84 (3, egyenként 28 darabos csomag) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás külső dobozban.

14 × 1, 28 × 1 vagy 84 × 1 filmtablettát tartalmazó adagonként perforált alumínium buboréksomagolás (OPA/Al/PVC//Al) dobozban és 84 × 1 (3, egyenként 28 × 1 darabos csomag) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás külső dobozban.

### 25 mg-os, 50 mg-os, 75 mg-os filmtabletta

14, 28 vagy 84 filmtablettát tartalmazó alumínium buboréksomagolás (OPA/Al/PVC//Al) dobozban és 84 (3 csomag 28 db-os) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás külső dobozban.

14 × 1, 28 × 1 vagy 84 × 1 filmtablettát tartalmazó adagonként perforált alumínium buboréksomagolás (OPA/Al/PVC//Al) dobozban és 84 × 1 (3 csomag 28 × 1 db-os) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás külső dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

## 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

### 12,5 mg-os filmtabletta

|                  |                                                                       |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| EU/1/24/1903/001 | 14 tablett                                                            |
| EU/1/24/1903/002 | 28 tablett                                                            |
| EU/1/24/1903/003 | 14 × 1 tablett (adagonként perforált)                                 |
| EU/1/24/1903/004 | 28 × 1 tablett (adagonként perforált)                                 |
| EU/1/24/1903/023 | 84 tablett                                                            |
| EU/1/24/1903/024 | 84 (3 × 28) tablett (gyűjtőcsomagolás)                                |
| EU/1/24/1903/025 | 84 × 1 tablett (adagonként perforált)                                 |
| EU/1/24/1903/026 | 84 × 1 (3 × 28 × 1) tablett (adagonként perforált) (gyűjtőcsomagolás) |

## 25 mg-os filmtabletta

|                  |                                                                       |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| EU/1/24/1903/005 | 14 tableta                                                            |
| EU/1/24/1903/006 | 28 tableta                                                            |
| EU/1/24/1903/007 | 84 (3 × 28) tableta (gyűjtőcsomagolás)                                |
| EU/1/24/1903/008 | 14 × 1 tableta (adagonként perforált)                                 |
| EU/1/24/1903/009 | 28 × 1 tableta (adagonként perforált)                                 |
| EU/1/24/1903/010 | 84 × 1 (3 × 28 × 1) tableta (adagonként perforált) (gyűjtőcsomagolás) |
| EU/1/24/1903/027 | 84 tableta                                                            |
| EU/1/24/1903/028 | 84 × 1 tableta (adagonként perforált)                                 |

## 50 mg-os filmtabletta

|                  |                                                                       |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| EU/1/24/1903/011 | 14 tableta                                                            |
| EU/1/24/1903/012 | 28 tableta                                                            |
| EU/1/24/1903/013 | 84 (3 × 28) tableta (gyűjtőcsomagolás)                                |
| EU/1/24/1903/014 | 14 × 1 tableta (adagonként perforált)                                 |
| EU/1/24/1903/015 | 28 × 1 tableta (adagonként perforált)                                 |
| EU/1/24/1903/016 | 84 × 1 (3 × 28 × 1) tableta (adagonként perforált) (gyűjtőcsomagolás) |
| EU/1/24/1903/029 | 84 tableta                                                            |
| EU/1/24/1903/030 | 84 × 1 tableta (adagonként perforált)                                 |

## 75 mg-os filmtabletta

|                  |                                                                       |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| EU/1/24/1903/017 | 14 tableta                                                            |
| EU/1/24/1903/018 | 28 tableta                                                            |
| EU/1/24/1903/019 | 84 (3 × 28) tableta (gyűjtőcsomagolás)                                |
| EU/1/24/1903/020 | 14 × 1 tableta (adagonként perforált)                                 |
| EU/1/24/1903/021 | 28 × 1 tableta (adagonként perforált)                                 |
| EU/1/24/1903/022 | 84 × 1 (3 × 28 × 1) tableta (adagonként perforált) (gyűjtőcsomagolás) |
| EU/1/24/1903/031 | 84 tableta                                                            |
| EU/1/24/1903/032 | 84 × 1 tableta (adagonként perforált)                                 |

## 9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 28 március 2025

## 10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN  
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64<sup>th</sup> Km National Road Athens,  
Lamia, Schimatari, 32009, Görögország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ, 12,5 MG**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Accord 12,5 mg filmtabletta  
eltrombopag

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12,5 mg eltrombopagot tartalmaz (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Izomaltot (E 953) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta  
14 tablettá  
28 tablettá  
14 × 1 tablettá  
28 × 1 tablettá  
84 tablettá  
84 × 1 tablettá

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eltrombopag Accord 12,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK A  
GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK ESETÉBEN**

**DOBOZ, 12,5 MG (84 TABLETTÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – BLUE  
BOX-SZAL)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Eltrombopag Accord 12,5 mg filmtabletta  
eltrombopag

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

12,5 mg eltrombopagot tartalmaz (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Izomaltot (E 953) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

84 (3, egyenként 28 darabos csomag) tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás

84 × 1 (3, egyenként 28 × 1 darabos csomag) tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS  
MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT  
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eltrombopag Accord 12,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÖZBENSŐ DOBOZ, 12,5 MG (GYŰJTŐCSOMAGOLÁS BLUE BOX NÉLKÜL)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Accord 12,5 mg filmtabletta  
eltrombopag

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12,5 mg eltrombopagot tartalmaz (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Izomaltot (E 953) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 tablett. Gyűjtőcsomagolás része, önállóan nem forgalmazható.

28 × 1 tablett. Gyűjtőcsomagolás része, önállóan nem forgalmazható.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eltrombopag Accord 12,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS/ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Eltrombopag Accord 12,5 mg filmtabletta  
eltrombopag

**2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Szájon át történő alkalmazásra.

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ, 25 MG**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Accord 25 mg filmtabletta  
eltrombopag

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg eltrombopagot tartalmaz (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Izomaltot (E 953) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 tablettá

28 tablettá

84 tablettá

14 × 1 tablettá

28 × 1 tablettá

84 × 1 tablettá

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eltrombopag Accord 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ CSOMAGOLÁSÁN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ, 25 MG (84 TABLETTÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – BLUE BOXSZAL)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Accord 25 mg filmtabletta  
eltrombopag

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg eltrombopagot tartalmaz (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Izomaltot (E 953) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

##### Filmtabletta

84 tablettát (3 csomag 28 db-os) tartalmazó gyűjtőcsomagolás

84 × 1 tablettát (3 csomag 28 × 1 db-os) tartalmazó gyűjtőcsomagolás

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eltrombopag Accord 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÖZBÜLSŐ DOBOZ, 25 MG (GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – BLUE BOX NÉLKÜL)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Accord 25 mg filmtabletta  
eltrombopag

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg eltrombopagot tartalmaz (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Izomaltot (E 953) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 tablett. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

28 × 1 tablett. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

#### 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eltrombopag Accord 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS/ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Eltrombopag Accord 25 mg filmtabletta  
eltrombopag

**2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Szájon át történő alkalmazásra.

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ, 50 MG**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Accord 50 mg filmtabletta  
eltrombopag

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg eltrombopagot tartalmaz (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Izomaltot (E 953) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 tablettá

28 tablettá

84 tablettá

14 × 1 tablettá

28 × 1 tablettá

84 × 1 tablettá

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eltrombopag Accord 50 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ CSOMAGOLÁSÁN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ, 50 MG (84 TABLETTÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – BLUE BOXSZAL)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Accord 50 mg filmtabletta  
eltrombopag

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg eltrombopagot tartalmaz (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Izomaltot (E 953) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

##### Filmtabletta

84 tablettát (3 csomag 28 db-os) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

84 ×1 tablettát (3 csomag 28 × 1 db-os) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eltrombopag Accord 50 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÖZBÜLSŐ DOBOZ, 50 MG (GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – BLUE BOX NÉLKÜL)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Accord 50 mg filmtabletta  
eltrombopag

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg eltrombopagot tartalmaz (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Izomaltot (E 953) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 tablett. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

28 × 1 tablett. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

#### 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eltrombopag Accord 50 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS/ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Eltrombopag Accord 50 mg filmtabletta  
eltrombopag

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Szájon át történő alkalmazásra.

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ, 75 MG**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Accord 75 mg filmtabletta  
eltrombopag

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg eltrombopagot tartalmaz (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Izomaltot (E 953) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 tablettá

28 tablettá

84 tablettá

14 × 1 tablettá

28 × 1 tablettá

84 × 1 tablettá

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eltrombopag Accord 75 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ CSOMAGOLÁSÁN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ, 75 MG (84 TABLETTÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – BLUE BOXSZAL)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Accord 75 mg filmtabletta  
eltrombopag

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg eltrombopagot tartalmaz (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Izomaltot (E 953) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

##### Filmtabletta

84 tablettát (3 csomag 28 db-os) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

84 ×1 tablettát (3 csomag 28 × 1 db-os) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eltrombopag Accord 75 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****KÖZBÜLSŐ DOBOZ, 75 MG (GYŰJTŐCSOMAGOLÁS BLUE BOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Eltrombopag Accord 75 mg filmtabletta  
eltrombopag

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

75 mg eltrombopagot tartalmaz (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Izomaltot (E 953) tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM****Filmtabletta**

28 tabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

28 × 1 tabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eltrombopag Accord 75 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS/ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Eltrombopag Accord 75 mg filmtabletta  
eltrombopag

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Szájon át történő alkalmazásra.

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**Eltrombopag Accord 12,5 mg filmdoboz**

**Eltrombopag Accord 25 mg filmdoboz**

**Eltrombopag Accord 50 mg filmdoboz**

**Eltrombopag Accord 75 mg filmdoboz**

eltrombopag

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Eltrombopag Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Eltrombopag Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Eltrombopag Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Eltrombopag Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer az Eltrombopag Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Eltrombopag Accord eltrombopagot tartalmaz, amely az úgynevezett *trombopoetinreceptor-agonista* gyógyszerek csoportjába tartozik. Alkalmazása segíti a vérlemezkék számának növelését a vérben. A vérlemezkék véresejtek, melyek csökkentik vagy megakadályozzák a vérzést.

- Az Eltrombopag Accord egy vérzési rendellenesség, az úgynevezett immun (primer) trombocitopénia (ITP) kezelésére alkalmazható azoknál az 1 éves vagy idősebb betegeknél, akiket már kezeltek más gyógyszerekkel (kortikoszteroidokkal vagy immunglobulinokkal), amelyek nem voltak hatásosak.

Az ITP-t az alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia) okozza. Az ITP-s embereknél fokozott a vérzés kockázata. Az ITP-s betegek a következő tüneteket tapasztalhatják: apró, tűszúrásnyi, lapos, kerek, vörös pontok a bőr alatt (petechiák), véraláfutás, orrvérzés, ínyvérzés, továbbá, ha megvágják magukat vagy megsérülnek, nem tudják elállítani a vérzést.

- Az Eltrombopag Accord alkalmazható még az alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia) kezelésére hepatitisz C-vírusfertőzésben (HCV) szenvedő felnőtt betegeknél, ha az interferon-kezelés alatt problémákat okoznak nekik a mellékhatások. Nagyon sok hepatitisz C-vírusfertőzésben szenvedő embernek alacsony a vérlemezkeszáma, nemcsak a betegség következtében, hanem a betegség kezelésére alkalmazott bizonyos vírusellenes gyógyszerek miatt is. Az eltrombopag szedése megkönnyítheti Önnek, hogy a vírusellenes gyógyszerrel (peginterferon és ribavirin) végzett teljes kúrát befejezze.

## 2. Tudnivalók az Eltrombopag Accord szedése előtt

### Ne szedje az Eltrombopag Accord-ot

- ha **allergiás** az eltrombopagra vagy a gyógyszer (a 6. pontban, a „**Mit tartalmaz az Eltrombopag Accord?**” cím alatt felsorolt) egyéb összetevőjére.  
➔ **Beszélje meg kezelőorvosával**, ha ezek bármelyike érvényes Önre.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Eltrombopag Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha **májbetegsége** van. Azoknál az embereknél, akiknek alacsony a vérlemezkeszáma, valamint előrehaladott krónikus (hosszan tartó) májbetegségük is van, nagyobb a mellékhatások kockázata, beleértve az életveszélyes májkárosodást és a vérrögzépződést is. Ha kezelőorvosa úgy gondolja, hogy az Eltrombopag Accord szedésével járó előnyök felülmúlják a kockázatokat, akkor Önt gondosan ellenőrizni fogják a kezelés alatt.
- ha fennáll a **vérrögzépződés** kockázata a vénákban és az artériákban, vagy tud róla, hogy családjában gyakori a vérrögzépződés előfordulása.  
**A vérrögzépződés kockázata fokozódhat** a következő esetekben:
  - ha Ön időskorú,
  - ha hosszú ideje ágyhoz kötött,
  - ha rosszindulatú megbetegedése van,
  - ha fogamzásgátló tablettát szed vagy hormonpótló kezelést kap,
  - ha nemrégiben sebészeti beavatkozást végeztek Önnél vagy fizikai sérülés érte,
  - ha erősen túlsúlyos,
  - ha dohányzik,
  - ha előrehaladott krónikus májbetegsége van.➔ Ha a fentiek közül bármelyik érvényes Önre, kérjük, **mondja el kezelőorvosának** a kezelés megkezdése előtt. Nem szedhet Eltrombopag Accord-ot, kivéve, ha kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy a kezelés várható kedvező hatása nagyobb, mint a vérrögzépződés kockázata.
- ha **szürkehályogja** van (a szemlencse elhomályosodása),
- ha más **vérkép-rendellenesség** áll fenn Önnél, mint például a **mielodiszpláziás szindróma (MDS)**. Mielőtt elkezdi szedni az Eltrombopag Accord-ot, kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze nem áll fenn Önnél ilyen vérkép-rendellenesség. Ha Önnél MDS áll fenn és Eltrombopag Accord-ot szed, az MDS súlyosbodhat Önnél.  
➔ Mondja el kezelőorvosának, ha ezek bármelyike érvényes Önre.

### Szemészeti vizsgálatok

Kezelőorvosa javasolni fogja, hogy a szürkehályog ellenőrzést is végezzék el Önnél. Ha nem végeznek Önnél rutin szemészeti vizsgálatokat, kezelőorvosának gondoskodnia kell a rendszeres vizsgálatról. Úgyszintén ellenőrizhetik Önnél, hogy előfordulnak-e vérzések a retinában (ideghártya, a szemfenéken lévő, fényérzékeny idegsejtekből álló hártya) vagy a retina körül.

### Rendszeres vizsgálatokra lesz szüksége

Mielőtt elkezdené szedni az Eltrombopag Accord-ot, kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni a vérsejtek, köztük a vérlemezkek ellenőrzése céljából. Ezeket a vizsgálatokat a gyógyszer szedése alatt időnként megismétlik.

### Májfunkciós vérvizsgálatok

Az Eltrombopag Accord olyan vérvizsgálati eredményeket okozhat, amelyek májkárosodás jelei lehetnek – egyes májenzimek szintjének emelkedése, különös tekintettel a bilirubinszintre és glutamát-piruvát-/glutamát-oxálacetát-transzaminázok szintjére. Ha Ön interferon alapú kezelésben részesül Eltrombopag Accord-dal együtt alkalmazva, a hepatitisz C által okozott alacsony vérlemezkeszám kezelésére, bizonyos májproblémák súlyosbodhatnak.

Az Eltrombopag Accord szedése előtt és alatt időről időre vért vesznek Öntől a májfunkció ellenőrzése céljából. Lehet, hogy abba kell hagynia az Eltrombopag Accord szedését, ha ezeknek az anyagoknak a mennyisége nagyon megemelkedik, vagy ha májkárosodás egyéb tünetei mutatkoznak.

➔ Olvassa el a „Májproblémák” szakaszt a betegtájékoztató 4. pontjában.

### Vérlemezkeszám-vérvizsgálatok

Ha abbahagyja az Eltrombopag Accord szedését, az Ön vérlemezkeszáma valószínűleg néhány napon belül újra alacsony lesz. Rendszeresen ellenőrizni fogják a vérlemezkeszámát, és kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a szükséges óvintézkedéseket.

A nagyon magas vérlemezkeszám fokozhatja a vérrögképződés kockázatát. Mindamellettt vérrög képződhet normális vagy akár alacsony vérlemezkeszám mellett is. Kezelőorvosa olyan Eltrombopag Accord adagot állít be Önnél, ami biztosítja, hogy vérlemezkeszáma ne emelkedjen meg túlságosan.



**Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a vérrögképződés bármely alábbi jelét tapasztalja:**

- **duzzanat, fájdalom**, vagy érzékenység az **egyik lábban**;
- **hirtelen jelentkező légszomj**, különösen heves mellkasi fájdalommal és/vagy gyors légzéssel együtt;
- hasi fájdalom, a hasi duzzanat, vér a székletben.

### A csontvelőt ellenőrző vizsgálatok

Azoknál a betegeknél, akiknek csontvelőproblémáik vannak, az Eltrombopag Accord-hoz hasonló gyógyszerek súlyosbíthatják ezeket a problémákat. A csontvelő elváltozásaira a rossz vérképeredményekből derülhet fény. Az Eltrombopag Accord-kezelés alatt kezelőorvosa olyan vizsgálatokat is elvégezhet, melyek segítségével közvetlenül ellenőrizni tudja a csontvelőjét.

### Emésztőrendszeri vérzések vizsgálata

Ha Ön az Eltrombopag Accord-dal együtt alkalmazott, interferon alapú kezelésben részesül, az Eltrombopag Accord szedésének abbahagyása után ellenőrizni fogják Önnél a gyomorból vagy belekből eredő vérzésre utaló tüneteket.

### A szív működés ellenőrzése

Kezelőorvosa szükségesnek tarthatja, hogy az Eltrombopag Accord-kezelés alatt ellenőrizze az Ön szív működését és EKG-vizsgálatot végezzen.

### Idősek (65 éves és idősebb)

65 éves és idősebb betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az Eltrombopag Accord alkalmazásával kapcsolatban. Fokozott körültekintéssel kell eljárni, ha az Eltrombopag Accord-ot 65 éves vagy idősebb betegeknél alkalmazzák.

### Gyermekek és serdülők

Az Eltrombopag Accord 1 évesnél fiatalabb, ITP-s gyermekek számára nem javasolt. Nem javasolt továbbá olyan 18 évesnél fiatalabb embereknek, akiknél az alacsony vérlemezkeszámot hepatitisz C okozza.

### Egyéb gyógyszerek és az Eltrombopag Accord

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a recept nélkül kapható gyógyszerekre és a vitaminokra is vonatkozik.

**Egyes naponta szedett gyógyszerek**, beleértve a vényköteles és vény nélküli készítményeket és ásványi anyagokat is, **kölcsönhatásba lépnek az Eltrombopag Accord-dal**. Ezek közé tartoznak:

- a savlekötő gyógyszerek, amelyek **emésztési zavarok, gyomorégés** vagy **gyomorfekély** kezelésére szolgálnak (lásd még 3. pont, „**Mikor kell bevenni?**”);
- a sztatínoknak nevezett gyógyszerek, amelyek a **koleszterinszint csökkentésére** szolgálnak;
- egyes, a **HIV-fertőzést** kezelő gyógyszerek, mint például a lopinavir és/vagy ritonavir;
- **transzplantációk** és **immunbetegségek** esetén alkalmazott ciklosporin;

- ásványi anyagok, mint a vas, a kalcium, a magnézium, az alumínium, a szelén és a cink, amelyek **vitaminkészítményekben és ásványianyag-pótló készítményekben** fordulhatnak elő (lásd még 3. pont, „**Mikor kell bevenni?**”);
- a **rosszindulatú betegségek** kezelésében alkalmazott gyógyszerek, például a metotrexát és a topotekán.
- ➔ **Tájékoztassa kezelőorvosát**, ha ezek közül valamelyiket szedi. Közülük néhány nem alkalmazható együtt az Eltrombopag Accord-dal, vagy esetleg módosítani kell az adagot, vagy módosítani kell a bevitelük idejét. Kezelőorvosa felülvizsgálja az Ön által szedett gyógyszereket, és szükség esetén megfelelő helyettesítő kezelést javasol.

Ha a vérrögződés megelőzésére kapott gyógyszereket is szed, nagyobb a vérzés kockázata. Kezelőorvosa ezt meg fogja Önnel beszélni.

Ha **kortikoszteroidokat, danazolt és/vagy azatioprint** szed, lehet, hogy ezekből kisebb adagot kell kapnia, vagy szedésüket abba kell hagynia az Eltrombopag Accord egyidejű alkalmazása esetén.

#### **Az étel és az ital hatása az Eltrombopag Accord-ra**

Ne vegye be az Eltrombopag Accord-ot tejterméket tartalmazó ételekkel vagy italokkal, mivel a tejtermékekben lévő kalcium befolyásolja a gyógyszer felszívódását. További információért lásd a 3. pontot, „**Mikor kell bevenni?**”.

#### **Terhesség és szoptatás**

**Ne alkalmazza az Eltrombopag Accord-ot, ha terhes, kivéve, ha kezelőorvosa ezt kifejezetten javasolja.** Az Eltrombopag Accord hatása a terhesség alatt nem ismert.

- **Mondja el kezelőorvosának, ha Ön terhes, fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.**
- **Használjon megbízható fogamzásgátló módszert** mialatt az Eltrombopag Accord-ot szedi, hogy elkerülje a teherbeesést.
- **Ha az Eltrombopag Accord-dal végzett kezelés során teherbe esik, tájékoztassa kezelőorvosát.**

**Ne szoptasson, mialatt az Eltrombopag Accord-ot szedi.** Nem ismert, hogy az eltrombopag kiválasztódik-e az anyatejbe.

➔ **Ha szoptat, vagy szoptatást tervez, tájékoztassa kezelőorvosát.**

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

**Az Eltrombopag Accord szédülést okozhat, és egyéb mellékhatásai lehetnek, amelyek hatására kevésbé lesz éber.**

➔ **Ne vezessen gépjárművet vagy kezeljen gépeket, kivéve, ha meggyőződött arról, hogy a készítmény Önre nincs ilyen hatással.**

#### **Az Eltrombopag Accord nátriumot és izomaltot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A készítmény izomaltot (E 953) is tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **3. Hogyan kell szedni az Eltrombopag Accord-ot?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ne változtasson az Eltrombopag Accord adagján vagy az adagoláson, csak akkor, ha kezelőorvosa vagy gyógyszerésze azt tanácsolja Önnek. Miközben Ön Eltrombopag Accord-ot szed, egy olyan szakorvos fogja gondozni, aki jártas a betegség kezelésében.

## Mennyit kell bevenni

### ITP esetén

**Felnőttek és gyermekek, illetve serdülők** (6 és betöltött 18. életév közötti életkorúak) – a szokásos kezdő adag ITP-ben naponta **egy darab 50 mg-os** Eltrombopag Accord **tabletta**. Ha Ön kelet-/délkelet-ázsiai származású, kezelését esetleg **kisebb, 25 mg-os adaggal** kell kezdeni.

**Gyermekek** (1–5 éves) — ITP esetén a szokásos kezdő adag naponta **egy 25 mg-os** Eltrombopag Accord **tabletta**.

### Hepatitisz C esetén

**Felnőttek** – a szokásos kezdő adag hepatitisz C-ben naponta **egy darab 25 mg-os** Eltrombopag Accord **tabletta**. Ha Ön kelet-/délkelet-ázsiai származású, kezelését ugyancsak **25 mg-os adaggal** kell kezdeni.

Egy-két hétig is tarthat, amíg az Eltrombopag Accord hatni kezd. Az Eltrombopag Accord-ra adott válaszreakciója alapján kezelőorvosa javasolhatja a napi adag megváltoztatását.

## Hogyan kell a tablettát bevenni?

A tablettát egészben, kevés vízzel kell lenyelni.

## Mikor kell bevenni?

Gondoskodjon arról, hogy –

- az Eltrombopag Accord bevételét **megelőző 4 órában**
- és az Eltrombopag Accord bevételét **követő 2 órában**

az alábbiak egyikét **se** fogyassza:

- **tejterméket tartalmazó ételek**, például sajt, vaj, joghurt vagy fagylalt;
- **tej vagy tejes turmixok**, tejjel, joghurttal vagy tejszínnel készült italok;
- **savlekötők**, amelyek **emésztési zavarok és gyomorégés** kezelésére szolgáló gyógyszerek;
- egyes **ásványianyag-pótló és vitaminpótló készítmények**, beleértve a vasat, a kalciumot, a magnéziumot, az alumíniumot, a szelént és a cinket.

Ha mégis ezt teszi, a gyógyszer nem fog megfelelően felszívódni a szervezetébe.

### Az Eltrombopag Accord bevétele

**4 órával az**  
**Eltrombopag**  
**Accord bevétele**  
**előtt...**



**... és 2 órán**  
**keresztül utána**

**NE fogyasszon tejterméket, savlekötő**  
**vagy ásványianyag-pótló**  
**készítményeket.**

**Kérjen további tájékoztatást kezelőorvosától a megfelelő ételekkel és italokkal kapcsolatban.**

**Ha az előírtnál több Eltrombopag Accord-ot vett be**

**Azonnal forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez.** Lehetőség szerint mutassa meg nekik a csomagolást vagy ezt a betegtájékoztatót.

Megfigyelés alatt fogják Önt tartani, hogy nem jelentkeznek-e a mellékhatásokra utaló tünetek vagy jelek, hogy adott esetben haladéktalanul megkaphassa a megfelelő kezelést.

#### **Ha elfelejtette bevenni az Eltrombopag Accord-ot**

A következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Egy nap alatt ne vegyen be egynél több Eltrombopag Accord-adagot.

#### **Ha idő előtt abbahagyja az Eltrombopag Accord szedését**

Ne hagyja abba az Eltrombopag Accord szedését anélkül, hogy megbeszélte volna kezelőorvosával. Ha kezelőorvosa azt javasolja, hogy hagyja abba a kezelést, négy hétig minden héten ellenőrizni fogják a vérlemezkeszámát. Lásd még a „**Vérzés vagy véraláfutás, miután abbahagyta a kezelést**” részt a 4. pontban.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Tünetek, amelyekre oda kell figyelnie: forduljon orvoshoz**

Az ITP vagy hepatitisz C miatti alacsony vérlemezkeszám kezeléseként Eltrombopag Accord-ot szedő embereknél kialakulhatnak esetlegesen súlyos mellékhatások. **Fontos, hogy mondja el orvosnak, ha Önnél ezek a tünetek jelentkeznek.**

#### **Vérrögzépződés fokozott kockázata**

Egyes betegeknél magasabb lehet a vérrögzépződés kockázata, és az Eltrombopag Accord-hoz hasonló gyógyszerek súlyosbíthatják ezt a problémát. A vérerek vérrög által történő hirtelen elzáródása egy nem gyakori mellékhatás, amely 100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet.



**Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha vérrögzépződés jeleit vagy tüneteit tapasztalja, például:**

- **duzzanat, fájdalom, melegség, kivörösödés vagy érzékenység az egyik lábban;**
- **hirtelen jelentkező légszomj,** ha heves mellkasi fájdalommal és/vagy gyors légzéssel jár együtt;
- hasi fájdalom, hasi duzzanat, vér a székletében.

#### **Májproblémák**

Az Eltrombopag Accord a vérvizsgálati eredményekben kimutatható elváltozásokat okozhat, amelyek májkárosodásra utalhatnak. Gyakran fordulnak elő májrendellenességek (a vérvizsgálatok által kimutatott emelkedett enzimszintek), ezek 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek. Egyéb májproblémák nem gyakran fordulnak elő, és 100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek.

Ha a májkárosodásra utaló alábbi tünetek bármelyike jelentkezik Önnél:

- a bőr vagy a szemfehérje **sárgás elszíneződése** (sárgaság);
- szokatlanul **sötét színű vizelet**;
- ➔ **azonnal mondja el kezelőorvosának.**

#### **Vérzés vagy véraláfutás, miután abbahagyta a kezelést**

Az Eltrombopag Accord abbahagyása után két héten belül az Ön vérlemezkeszáma rendszerint visszaesik az Eltrombopag Accord-kezelés elkezdése előtti értékre. Az alacsonyabb vérlemezkeszám fokozhatja a vérzés vagy véraláfutások kockázatát. Miután abbahagyta az Eltrombopag Accord szedését, kezelőorvosa legalább 4 hétig ellenőrizni fogja az Ön vérlemezkeszámát.

- ➔ Azonnal **szóljon kezelőorvosának**, ha bármilyen vérzést vagy véraláfutást észlel miután abbahagyta az Eltrombopag Accord szedését.

Egyes betegek esetében **vérzés** fordul elő **az emésztőrendszerben** a peginterferon, ribavirin és az Eltrombopag Accord szedésének abbahagyását követően. A tünetek közé tartozik:

- fekete, szurokszínű a széklet (a széklet elszíneződése nem gyakori mellékhatás, 100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet);
  - vér található a székletében;
  - vért hány vagy kávézaccra hasonlít a hányadék.
- ➔ Azonnal **szóljon kezelőorvosának**, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

**Az alábbi mellékhatásokat ITP-s felnőtt betegek eltrombopag-kezelésével összefüggésben jelentették:**

#### **Nagyon gyakori mellékhatások**

Ezek **10 beteg közül több mint 1-et érinthetnek:**

- megfázás;
- hányinger;
- hasmenés;
- köhögés;
- fertőzés az orrüregben, orrmelléküregekben, garatban és a felső légutakban (felső légúti fertőzés);
- hátfájás.

#### **Vérvizsgálattal kimutatható nagyon gyakori mellékhatások:**

- májenzimek (glutámát-piruvát-transzamináz, GPT/ALAT) szintjének emelkedése.

#### **Gyakori mellékhatások**

Ezek **10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek:**

- izomfájdalom, izomgörcs, izomgyengeség;
- csontfájdalom;
- bő menstruációs vérzés;
- torokfájás vagy kellemetlen érzés nyelés közben;
- szemproblémák, így a szemészeti vizsgálat kóros eredményei, szemszárazság, szemfájdalom és homályos látás;
- hányás;
- influenza;
- megfázás;
- tüdőgyulladás;
- az arcüregek irritációja és gyulladása (duzzanata);
- a mandulák gyulladása (duzzanata) és fertőzése;
- a tüdő, az arcüregek, az orr és a torok fertőzése;
- ínygyulladás;
- étvágytalanság;
- bizsergő, szurkáló érzés vagy zsibbadás, ezt gyakran tűszúrásszerű érzésnek nevezik;
- csökkent érzékelés a bőrön;
- álmoság;
- fül-fájdalom;
- az egyik láb (általában a vádli) fájdalma, duzzanata és nyomásérzékenysége az érintett területen a bőr melegségével (ezek az egyik mélyvénában kialakult vérrög jelei);
- vérrel teli helyi duzzanat egy ér sérülése következtében (vérömleny);
- hóhullámok;
- szájproblémák, így szájszárazság, szájszég, érzékeny nyelv, ínyvérzés, szájfekély;
- orrfolyás;
- fogfájás;
- hasi fájdalom;
- rendellenes májműködés;

- bőrelváltozások, köztük erős izzadás, viszkető, göbös kiütés, vörös foltok, a bőr küllemének megváltozása;
- hajhullás;
- habos, zavaros vagy buborékos kinézetű vizelet (a vizeletben jelenlévő fehérje jelei);
- magas testhőmérséklet, melegségérzés;
- mellkasi fájdalom;
- gyengeségérzés;
- alvászavar, depresszió;
- migrén;
- látáscsökkenés;
- forgó jellegű szédülés (vertigó);
- fokozott bélgázképződés.

#### **Vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások:**

- a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység);
- a vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia);
- a fehérvérsejtek számának csökkenése;
- csökkent hemoglobinszint;
- az eozinofil sejtek számának növekedése;
- a fehérvérsejtek számának növekedése (leukocitózis);
- a húgysavszint növekedése;
- a káliumszint csökkenése;
- a kreatininszint növekedése;
- az alkalikus-foszfátaszint növekedése;
- a májenzimek (glutamát-oxálacetát-transzamináz, GOT/ALAT) szintjének növekedése;
- a vér bilirubinszintjének növekedése (a bilirubin a máj által termelt anyag);
- egyes fehérjék szintjének növekedése.

#### **Nem gyakori mellékhatások**

Ezek **100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek:**

- allergiás reakció;
- a vérellátás zavara a szív egy részében;
- hirtelen kialakuló légszomj, különösen, ha éles mellkasi fájdalom és/vagy gyors légzés kíséri, amely a tüdőben lévő vérrögre utalhat (lásd a „**Vérrögződés fokozott kockázata**”, feljebb, a 4. pontban);
- a tüdő egy részének működéskiesése, a tüdőverőér elzáródása miatt;
- lehetséges fájdalom, duzzanat és/vagy bőrpír egy véna környékén, amelyek vérrög kialakulását jelezhetik egy vénában;
- a bőr besárgulása és/vagy hasi fájdalom, amely az epevezeték elzáródását, a májat érintő elváltozást vagy a máj gyulladás miatti károsodását jelezheti (lásd „**Májproblémák**”, feljebb, a 4. pontban);
- gyógyszer okozta májkárosodás;
- gyorsabb szívverés, szabálytalan szívverés, a bőr kékes elszíneződése, szívritmuszavarok (a QT-szakasz megnyúlása), amelyek a szívvel és a vérerekkel kapcsolatos rendellenességet jelezhetnek;
- vérrög;
- kipirulás;
- az ízületek fájdalmas megduzzadása, amit a húgysav okoz (köszvény);
- az érdeklődés hiánya, hangulatváltozások, sírás, amelyet a beteg nehezen tud abbahagyni vagy váratlanul tör rá;
- egyensúlyzavar, beszédzavar és idegműködési zavarok, remegés;
- fájdalmas vagy rendellenes érzés a bőrön;
- a test egyik oldalának bénulása;
- aurás migrén;
- idegkárosodás;

- a vérerek fejfájást eredményező tágulata vagy duzzanata;
- szemproblémák, köztük fokozott könnytermelés, a szemlencsehomály (szürkehályog), retinavérzés, száraz szem;
- orrbetegségek, torokbetegségek, arcüregbetegségek, légzési zavarok alvás közben;
- fekélyek/hólyagok a szájbán és a torokban;
- étvágytalanság;
- emésztőrendszeri zavarok, gyakori székletürítés, ételmérgezés, véres széklet, vérhányás;
- végbélvérzés, a széklet színének megváltozása, puffadás, székrekedés;
- szájüregi problémák, köztük száraz vagy fájdalmas szájnyálkahártya, a nyelv fájdalma, ínyvérzés, kellemetlen érzés a szájbán;
- napégés;
- melegségérzet, idegesség;
- sebek körüli bőrpír és duzzanat;
- vérzés a bőrbe szúrt katéter (ha van ilyen) körül,
- idegentestérzés;
- veseproblémák, köztük vesegyulladás, nagy mennyiségű éjszakai vizeletürítés, veseelégtelenség, húgyúti fertőzés, fehérvérsejtek jelenléte a vizeletben;
- hideg veritékezés;
- általános rossz közérzet;
- bőrfertőzés;
- bőrelváltozások, beleértve a bőr elszíneződését, hámlás, bőrpír, viszketés és izzadás;
- izomgyengeség;
- végbélrák és vastagbélrák.

#### **Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható nem gyakori mellékhatások:**

- a vörösvértestek alakjának változásai;
- olyan fehérvérsejtek jelenléte, amelyek bizonyos betegségeket jelezhetnek;
- megnövekedett vérlemezkeszám;
- csökkent kalciumszint;
- csökkent vörösvértestszám (vérszegénység), amelyet a vörösvértestek fokozott szétesése okoz (hemolitikus anémia);
- megnövekedett mielocitaszám;
- az éretlen neutrofil sejtek számának növekedése;
- megnövekedett karbamidszint a vérben;
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben;
- megnövekedett albuminszint a vérben;
- az összfehérjeszint növekedése;
- csökkent albuminszint a vérben;
- a vizelet pH-jának növekedése;
- megnövekedett hemoglobinszint.

#### **A következő további mellékhatásokat az eltrombopag-kezeléssel összefüggésben jelentették, ITP-s (1 és betöltött 18. életév közötti életkorú) gyermekeknél és serdülőknél:**

Ha ezek a mellékhatások súlyosak, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### **Nagyon gyakori mellékhatások**

Ezek **10 beteg közül több mint 1-et** érinthetnek:

- fertőzés az orrüregben, orrmelléküregekben, garatban és a felső légutakban, megfázás (felső légúti fertőzés);
- hasmenés;
- hasi fájdalom;
- köhögés;
- magas testhőmérséklet;
- hányinger.

### **Gyakori mellékhatások**

Ezek **10 beteg közül legfeljebb 1-et** érinthetnek:

- álmatlanság (inszomnia);
- fogfájás;
- fájdalom az orrüregben és a torokban;
- viszkető orr, orrfolyás vagy orrdugulás;
- torokfájás, orrfolyás, orrdugulás és tüsszögés;
- szájproblémák, így szájszárazság, szájszég, érzékeny nyelv, ínyvérzés, szájfekély.

**Az alábbi mellékhatásokat a peginterferon és ribavirin terápiával kombinációban alkalmazott eltrombopag-kezeléssel összefüggésben jelentették, hepatitisz C-ben szenvedő betegeknél:**

### **Nagyon gyakori mellékhatások**

Ezek **10 beteg közül több mint 1-et** érinthetnek:

- fejfájás;
- étvágytalanság;
- köhögés;
- hányinger, hasmenés;
- izomfájdalom, izomgyengeség;
- viszketés;
- fáradtság;
- láz;
- szokatlan hajhullás,
- gyengeségérzés;
- influenzaszerű megbetegedés;
- duzzanat a kézen vagy a lábon ;
- hidegrázás.

### **Vérvizsgálattal kimutatható nagyon gyakori mellékhatások:**

- a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység).

### **Gyakori mellékhatások**

Ezek **10 beteg közül legfeljebb 1-et** érinthetnek:

- húgyúti fertőzés;
- az orrjáratok, a torok és a szájüreg gyulladása, influenzaszerű tünetek, szájszárazság, fájdalmas vagy gyulladt szájüreg, fogfájás;
- testtömegcsökkenés;
- alvászavar, kóros álmoság, depresszió, szorongás;
- szédülés, a figyelem és a memória zavara, hangulatváltozás;
- májkárosodás következtében csökkent agyműködés;
- a kezek vagy a lábak bizsergése vagy zsibbadása;
- láz, fejfájás;
- szemproblémák, köztük homályos vagy kevésbé tiszta látás (szürkehályog), szemszárazság, kis sárga lerakódások a retinán, a szemfehérje sárgás elszíneződése;
- vérzés a retinában;
- forgó jellegű szédülés (vertigó);
- gyors vagy szabálytalan szívverés (palpitáció), légszomj;
- köpetürítéssel járó köhögés, orrfolyás, influenza, ajakherpesz, torokfájás vagy kellemetlen érzés nyelés közben;
- emésztőrendszeri problémák, köztük hányás, gyomorfájdalom, emésztési zavar, székrekedés, a puffadás, ízérzési zavar, aranyeres panaszok, fájdalom/kellemetlen érzés a gyomorban, duzzadt vérerek és vérzés a nyelőcsőben;
- fogfájás;

- májproblémák, köztük májdaganat, a szemfehérje vagy a bőr besárgulása (sárgaság), gyógyszer okozta májkárosodás (lásd korábban, 4. pont, „**Májproblémák**”),
- bőrelváltozások, köztük kiütés, bőrszárazság, ekcéma, bőrpír, viszketés, erős izzadás, szokatlan bőrkinövés, hajhullás;
- ízületi fájdalom, hátfájás, csontfájdalom, végtagfájdalom (a kar, a láb, a kéz vagy a lábfej fájdalma), izomgörcsök;
- ingerlékenység, általános rossz közérzet, bőrreakció, például bőrpír vagy duzzanat és fájdalom az injekció beadási helyén, kellemetlen érzés vagy fájdalom a mellkasban, folyadék felhalmozódása a testben vagy a végtagokban, amely duzzanatot idéz elő;
- fertőzés az orrüregben, orrmelléküregekben, garatban és a felső légutakban, megfázás (felső légúti fertőzés), a hörgők nyálkahártyájának gyulladása;
- depresszió, szorongás, alvási problémák, idegesség.

#### **Vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások:**

- emelkedett vércukor- (glükóz) szint;
- csökkent fehérvérsejtszám;
- a neutrofil sejtek számának csökkenése;
- csökkent albuminszint a vérben;
- csökkent hemoglobinszint;
- emelkedett bilirubinszint (egy, a májban termelt anyag);
- a véralvadást szabályzó enzimekben bekövetkező változás.

#### **Nem gyakori mellékhatások**

Ezek **100 beteg közül legfeljebb 1-et** érinthetnek:

- fájdalmas vizeletürítés;
- szívritmuszavarok (a QT-szakasz megnyúlása);
- emésztési panaszok (gasztroenteritisz), torokfájás;
- hólyagok/fekélyek a szájban, gyomorhurut;
- bőrelváltozások: színváltozás, hámlás, bőrpír, viszketés, elváltozás és éjszakai izzadás;
- vérrögök egy vénában, amely a májhoz vezet (májkárosodás és/vagy emésztőrendszeri károsodás lehetséges);
- rendellenes vérrögződés kis vérerekben, veseelégtelenség mellett;
- bőrkkiütés, véraláfutás az injekció beadásának helyén, mellkasi kellemetlen érzet;
- csökkent vörösvértestszám (vérszegénység), amelyet a vörösvértestek fokozott szétesése okoz (hemolitikus anémia);
- zavartság, nyugtalanság;
- májelégtelenség.

#### **Az alábbi mellékhatásokat súlyos aplasztikus anémiában (SAA-ban) szenvedő betegek eltrombopag-kezelésével összefüggésben jelentették:**

Ha ezek a mellékhatások súlyosak, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### **Nagyon gyakori mellékhatások**

Ezek **10 beteg közül több mint 1-et** érinthetnek:

- köhögés;
- fejfájás;
- szájfájdalom és torokfájdalom;
- hasmenés;
- hányinger;
- ízületi fájdalom (artralgia);
- végtagfájdalmak (karok, lábak, kezek, lábfejek);
- szédülés;
- erős fáradtságérzet;
- láz;

- hidegrázás;
- szemviszketés;
- hólyagok a szájüregben;
- ínyvérzés;
- hasi fájdalom;
- izomgörcsök.

#### **Vérvizsgálattal kimutatható nagyon gyakori mellékhatások:**

- a csontvelőben lévő sejtek kóros elváltozásai;
- a májenzimek (glutamát-oxálacetát-transzamináz, GOT/ASAT) szintjének növekedése.

#### **Gyakori mellékhatások**

Ezek **10 beteg közül legfeljebb 1-et** érinthetnek:

- szorongás;
- depresszió;
- hidegérzet;
- általános rossz közérzet;
- szempanaszok, köztük látásproblémák, homályos látás, a szemlencse elhomályosodása (szürkehályog), foltok vagy lerakódások a szemben (üvegtesti homályok), szemszárazság, szemviszketés, a szemfehérje vagy a bőr besárgulása;
- orrvérzés;
- emésztési panaszok, köztük nyelési nehézség, szájfájdalom, duzzadt nyelv, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom/kellemetlen hasi érzés, puffadás, fokozott bélgázképződés, székrekedés, a bélmozgások zavara, amely székrekedést, puffadást, hasmenést és/vagy a fent felsorolt tüneteket okozhatja, a széklet színének megváltozása;
- ájulás;
- bőrproblémák, köztük apró vörös vagy lila foltok, amelyeket a bőr bevérvései okoznak (petechia), bőrkütiés, viszketés, csalánkiütés, bőrelváltozás;
- hátfájás;
- izomfájdalom;
- csontfájdalom;
- gyengeség (asztéria);
- folyadékfelhalmozódás miatt a szövetek duzzanata az alsó végtagokban;
- szokatlan színű vizelet;
- a lép vérrellátásának megszűnése (lépinfarktus);
- orrfolyás.

#### **Vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások**

- izomleépülés miatt emelkedett enzimszintek (kreatin-foszfokináz);
- vasfelhalmozódás a szervezetben (vastülterhelés);
- vércukorszint csökkenése (hipoglikémia);
- emelkedett bilirubinszint a vérben (egy, a máj által termelt anyag);
- csökkent fehérvérsejtszám.

#### **Nem ismert gyakoriságú mellékhatások**

A gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg:

- a bőr elszíneződése;
- a bőr besötétedése;
- gyógyszer okozta májkárosodás.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön

is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Eltrombopag Accord-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Eltrombopag Accord?**

A készítmény hatóanyaga az eltrombopag.

#### **12,5 mg filmtabletta**

12,5 mg eltrombopagot tartalmaz eltrombopag-olamin formájában filmtablettánként.

#### **25 mg filmtabletta**

25 mg eltrombopagot tartalmaz eltrombopag-olamin formájában filmtablettánként.

#### **50 mg filmtabletta**

50 mg eltrombopagot tartalmaz eltrombopag-olamin formájában filmtablettánként.

#### **75 mg filmtabletta**

75 mg eltrombopagot tartalmaz eltrombopag-olamin formájában filmtablettánként.

Egyéb összetevők: mannit, povidon, mikrokristályos cellulóz, karboximetil-keményítő-nátrium, magnézium-sztearát, izomalt (E953), kalcium-szilikát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), triacetin, vörös vas-oxid (E172) és sárga vas-oxid (E172) [a 75 mg-os kivételével].

### **Milyen az Eltrombopag Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

#### Eltrombopag Accord 12,5 mg filmtabletta

Narancsosbarna színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tablettá, az egyik oldalán mélynyomású „I” jelzéssel és megközelítőleg 5,5 mm-es átmérővel.

#### Eltrombopag Accord 25 mg filmtabletta

Sötét rózsaszínű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tablettá, az egyik oldalán mélynyomású „II” jelzéssel és megközelítőleg 8 mm-es átmérővel.

#### Eltrombopag Accord 50 mg filmtabletta

Rózsaszínű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tablettá, az egyik oldalán mélynyomású „III” jelzéssel és megközelítőleg 10 mm-es átmérővel.

#### Eltrombopag Accord 75 mg filmtabletta

Pirosasbarna színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tablettá, az egyik oldalán mélynyomású „IV” jelzéssel és megközelítőleg 12 mm-es átmérővel.

Alumínium buboréksomagolásban (OPA/Al/PVC//Al), 14, 28 vagy 84 tablettát tartalmazó dobozban és 84 (3 csomag 28 db-os) tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban vagy adagonként perforált alumínium buboréksomagolásban (OPA/Al/PVC//Alu) 14 × 1, 28 × 1 vagy 84 × 1 tablettát tartalmazó dobozban és 84 × 1 (3 csomag 28 × 1 db-os) tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

**Gyártó**

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

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64<sup>th</sup> Km National Road Athens,  
Lamia, Schimatari, 32009, Görögország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.