

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Eltrombopag Viatris 12,5 mg filmtabletta

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

Eltrombopag Viatris 25 mg filmtabletta

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

Eltrombopag Viatris 50 mg filmtabletta

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

Eltrombopag Viatris 75 mg filmtabletta

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Eltrombopag Viatris 12,5 mg filmtabletta

Fehér vagy törtfehér színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmtabletta (megközelítőleg 6 mm átmérőjű), egyik oldalán mélynyomású „L” jelzéssel.

Eltrombopag Viatris 25 mg filmtabletta

Fehér vagy törtfehér színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmtabletta (megközelítőleg 7 mm átmérőjű), egyik oldalán mélynyomású „25” jelzéssel.

Eltrombopag Viatris 50 mg filmtabletta

Barna színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmtabletta (megközelítőleg 10 mm átmérőjű), egyik oldalán mélynyomású „50” jelzéssel.

Eltrombopag Viatris 75 mg filmtabletta

Rózsaszín színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmtabletta (megközelítőleg 11 mm átmérőjű), egyik oldalán mélynyomású „75” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

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

Az Eltrombopag Viatris felnőtteknél a thrombocytopenia kezelésére javallott olyan krónikus hepatitis C-fertőzésben (HCV) szenvedő betegeknek, 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 eltrombopagot tartalmazó gyógyszerek por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformában más kereskedelmi neveken is kaphatók. Ezt figyelembe kell venni azon betegek esetében, akiknek nehézséget okoz a tablettás készítmény lenyelése, például a gyermeknél és serdülőknél. A por belsőleges szuszpenzióhoz magasabb eltrombopag-expozíciót okozhat, mint a tablettás gyógyszerforma (lásd 5.2 pont). A tablettás és a por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformák közötti váltáskor a thrombocytaszámot 2 hétig hetente monitorozni kell.

Immun (primer) thrombocytopenia

$\geq 50\,000$ /mikroliteres vérlemezkeszám eléréséhez és fenntartásához szükséges legalacsonyabb eltrombopag-dózist 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 dózisa naponta egyszer 50 mg. Kelet-/délkelet-ázsiai származású betegeknek a kezelést csökkentett dózissal, napi egyszeri 25 mg-mal kell kezdeni (lásd 5.2 pont).

1–5 éves gyermekek

Az eltrombopag javasolt kezdő dózisa naponta egyszer 25 mg.

Monitorozás és dózisbeállítás

Az eltrombopag-kezelés megkezdése után a dózist úgy kell beállítani, hogy a vérlemezkeszám $\geq 50\,000$ /mikroliter legyen, ami a vérzés kockázatának csökkentéséhez szükséges érték. A napi dózis 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 dózisának módosítása ITP-s betegeknél

Vérlemezkeszám	Dózismódosítás vagy válasz
< 50 000/mikroliter legalább 2 hetes kezelés után	A napi dózist 25 mg-mal kell emelni, legfeljebb napi 75 mg-ig*.
$\geq 50\,000$ /mikroliter - $\leq 150\,000$ /mikroliter	Az eltrombopagnak és/vagy az ITP kezelésére együtt adott gyógyszereknek azt a legkisebb dózisát kell alkalmazni, amellyel fenntartható a vérzés elkerüléséhez vagy csökkentéséhez szükséges vérlemezkeszám.
> 150 000/mikroliter - $\leq 250\,000$ /mikroliter	25 mg-mal csökkenteni kell a napi dózist. 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. Ha a vérlemezkeszám $\leq 100\,000$ /mikroliter, 25 mg-mal csökkentett napi dózissal 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, vagy alternatív megoldásként a másnaponkénti 25 mg-os dózis adását.	

Az eltrombopag az ITP kezelésére alkalmazott más gyógyszerekkel együtt is adható. Az ITP-re egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek dózisát 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 a dózismódosítás hatása a beteg vérlemezke-válaszára, mielőtt újabb dózismódosítás 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 rendszeresen 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 legkisebb 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 dózisbeállítás

Az eltrombopag napi dózisát 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 50 000–70 000/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 dózis csökkentése 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 dózist nem szabad túllépni.

2. táblázat Az eltrombopag dózisának módosítása HCV-s betegeknél antivirális terápia mellett

Vérlemezkeszám	Dózismódosítás vagy válasz
< 50 000/mikroliter legalább 2 hetes kezelés után	A napi dózist 25 mg-mal kell emelni, legfeljebb napi 100 mg-ig.
≥ 50 000/mikroliter - ≤ 100 000/mikroliter	Az eltrombopag legkisebb szükséges dózisát kell alkalmazni, hogy a peginterferon dóziscsökkentése elkerülhető legyen.
> 100 000/mikroliter - ≤ 150 000/mikroliter	A napi dózist 25 mg-mal kell csökkenteni. Várni kell 2 hétig, hogy ennek és valamennyi ezt követő dózismódosításnak a hatását értékelni lehessen*.
> 150 000/mikroliter	Az eltrombopag adását le kell állítani; a vérlemezkeszámot gyakrabban, hetente kétszer kell ellenőrizni. Ha a vérlemezkeszám ≤ 100 000/mikroliter, 25 mg-mal csökkentett napi dózissal újra kell kezdeni a kezelést*.
* A naponta egyszer 25 mg-ot szedő betegeknél megfontolandó a minden második nap szedett 25 mg-os dózissal 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 betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél 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 betegeknél (Child–Pugh pontszám ≥ 5), kivéve ha a várható előny nagyobb mint a vena portae thrombosis kimutatott kockázata (lásd 4.4 pont).

Amennyiben májkárosodásban szenvedő ITP-s betegeknél az eltrombopag alkalmazását szükségesnek ítélik, a kezdő adag naponta egyszer 25 mg kell, hogy legyen. 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 ≤ 6) szenvedő betegeknél. A krónikus HCV-s, valamint az olyan betegeknél, akiknek májkárosodása is van, az eltrombopag-kezelést naponta egyszer 25 mg dózissal kell kezdeni (lásd 5.2 pont). A májkárosodásban szenvedő betegeknél 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 betegeknél (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 betegeknél elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Kelet-/délkelet-ázsiai betegek

Kelet-/délkelet-ázsiai származású felnőtt, valamint gyermek és serdülő korú betegeknél – 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 Viatrix nem javasolt 1 éves kor alatti, ITP-s gyermekek számára, mivel nincs elegendő adat a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozóan. Az eltrombopag biztonságosságát és

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

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettát polivalens kationokat (pl. vas, kalcium, magnézium, alumínium, szelén és cink) tartalmazó készítmények, például antacidok, tejtermékek (vagy egyéb, kalciumot tartalmazó élelmiszerek) vagy ásványianyag-pótló készítmények 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 segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Azoknál az előrehaladott krónikus májbetegségben szenvedő és thrombocytopeniás HCV-s betegeknél (definíciója: ≤ 35 g/l-nél alacsonyabb albuminszint vagy ≥ 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 ≤ 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 betegeknél 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 dózisbeállítás időszakában kéthetente, majd a stabil dózis megállapítása után havonta. Az eltrombopag gátolja az UGT1A1-et és OATP1B1-et, amely indirekt hyperbilirubinaemiát eredményezhet. Emelkedett bilirubinszint esetén frakcionálást kell végezni. Az eltérést mutató májfunkciós értékeket 3-5 napon belül 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 bizonyítékai is fennállnak.

Óvatosan kell eljárni, ha az eltrombopagot májbetegeknél alkalmazzák. Májkárosodásban szenvedő ITP-s és SAA-s betegeknél eltrombopag alkalmazásakor kisebb kezdő dózis 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 (≤ 35 g/l) vagy ≥ 10 kiindulási MELD-pontszám áll fenn.

A májcirrhosisban szenvedő krónikus HCV-betegeknél alfa interferon-kezelés esetén fokozott a hepaticus dekompenzáció kockázata. Két, thrombocytopeniás HCV-beteg 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 (≤ 35 g/l) vagy ≥ 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 nemkívánatos 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 ≤ 35 g/l), a teljes csoporttal összehasonlítva (lásd 5.1 pont). Ezeknél a betegeknél az eltrombopag csak a várható előnyök és kockázatok körütekintő mérlegelése után alkalmazható. Az ezekkel a jellemzőkkel bíró betegeket gondosan monitorozni kell a hepaticus dekompenzációra utaló jelek és tünetek észlelése érdekében. 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-beteggel 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 (≤ 35 g/l) vagy ≥ 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 körütekintő mérlegelése után alkalmazható. A betegeket gondosan monitorozni kell a TEE-re utaló jelek és tünetek észlelése érdekében.

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 vérlemezkeszámmal és az eltrombopag utolsó dózisától 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 ismert előfordulnak thromboembolára hajlamosító kockázati tényezők, beleértve, de nem kizárólagosan, az öröklött (pl.

V. vagy Leiden faktor) vagy szerzett (pl. ATIII-hiány, antifoszfolipid szindróma) kockázati tényezők, 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 ≥ 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 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 thrombocytaaggregáció-gátló szerek adásának leállítása, a véralvadásgátlás felfüggesztése vagy a thrombocyta pótlás. Az eltrombopag leállítása után a vérlemezkeszámot 4 hétig hetente monitorozni kell.

HCV klinikai vizsgálatokban peginterferon, ribavirin és eltrombopag leállítása után nagyobb gyakorisággal jelentettek gastrointestinalis vérzést, beleértve a súlyos és halálos eseteket is. A kezelés leállítása után, a betegeket gondosan monitorozni kell a gastrointestinalis vérzésre utaló jelek és tünetek észlelése érdekében.

Retikulinképződés a csontvelőben és a csontvelőfibrózis kockázata

Az eltrombopag fokozhatja a csontvelőben a retikulínrostok 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 displasiás 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 vérlemezkék termelődéséhez vezetnek. A TPO-R főként a myeloid sejtvonal sejtjeinek 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

Ismert, 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 dózissra) végzett II. fázisú, refrakter SAA klinikai vizsgálatban (ELT112523) az új cytogenetikai rendellenességek incidenciája 17,1% volt (7/41 felnőtt beteg, akik közül 4-nél a 7-es kromoszóma elváltozása 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 a 7-es kromoszóma elváltozása 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 rágesáloknál szürkehályogot okozott (lásd 5.3 pont). Interferon alapú kezelésben részesülő, thrombocytopeniás HCV-s betegekkel végzett kontrollós 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. Retinabevérzéseket, 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

(preretinálisan), a retina alatt (subretinálisan) vagy a retina szövetén belül. Ajánlott a betegek rutinszerű szemészeti vizsgálata.

QT/QTc-megnyúlás

Egy egészséges önkénteseket bevonó QTc-vizsgálat, amelyben napi 150 mg eltrombopagot adagoltak, nem mutatott a cardialis repolarisációra gyakorolt, klinikailag számottevő hatást. QTc-megnyúlásról számoltak be ITP-s és thrombocytopeniás HCV-betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során. Ezen QTc-megnyúlások klinikai jelentősége nem ismert.

Az eltrombopagra adott terápiás válasz megszűnése

Ha megszűnik a terápiás válasz, vagy ha az ajánlott dózistartományban adott eltrombopag-kezeléssel nem sikerül a vérlemezkesszámban kialakuló választ fenntartani, mielőbb meg kell keresni a kiváltó tényezőket, beleértve a retikulin felszaporodását a csontvelőben.

Gyermekek és serdülők

Az ITP-vel kapcsolatos fenti figyelmeztetések és óvintézkedések érvényesek gyermekek esetében is.

Laboratóriumi vizsgálatokra gyakorolt hatás

Az eltrombopag erőteljesen színezett, így bizonyos laboratóriumi vizsgálatokra hatással lehet. Eltrombopagot szedő betegeknél arról számoltak be, hogy a gyógyszer a szérum elszíneződését okozhatja, és zavarhatja az összbilirubint illetve a kreatinint mérő laborvizsgálatokat. Amennyiben a laboratóriumi eredmények és a klinikai megfigyelések inkonzisztensek, egy ismételt vizsgálat más módszerrel történő elvégzése segíthet meghatározni az eredmény validitását.

Nátriumtartalom

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az eltrombopag hatása más gyógyszerekre

HMG CoA-reduktáz-gátlók

Napi egyszeri 75 mg eltrombopag az OATP1B1 és BCRP-szubsztrát rozuvasztatin egyszeri 10 mg dóziséval együtt adva 5 napon át 39 egészséges felnőttnek, 103%-kal növelte a plazma rozuvasztatin C_{max} -értékét (90%-os CI: 82%, 126%) és 55%-kal az $AUC_{0-\infty}$ -értékét (90%-os konfidencia intervallum [CI]: 42%, 69%). Kölcsönhatásokra számítani lehet más HMG-CoA-reduktáz-gátlókkal is, beleértve az atorvasztatint, fluvasztatint, lovasztatint, pravasztatint és a szimvasztatint. Eltrombopaggal történő egyidejű alkalmazás esetén mérlegelni kell a sztatinok dózisének csökkentését, és gondosan monitorozni kell a beteget a sztatinok mellékhatásainak észlelése érdekében (lásd 5.2 pont).

OATP1B1- és BCRP-szubsztrátok

Eltrombopag és OATP1B1- (pl. metotrexát), valamint BCRP- (pl. topotekán és metotrexát) szubsztrátok együttes alkalmazásakor körültekintően kell eljárni (lásd 5.2 pont).

Citokróm P450-szubsztrátok

Emberi májmikroszómákkal végzett vizsgálatokban az eltrombopag (100 μ M-ig) *in vitro* nem gátolta az 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, és 4A9/11 CYP450 enzimeket, továbbá paklitaxel és diklofenák teszt szubsztrátok 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) teszt szubsztrátok metabolizmusát embernél. Az eltrombopag és a CYP450-szubsztrátok egyidejű alkalmazása esetén nem várható klinikailag jelentős kölcsönhatás (lásd 5.2 pont).

HCV-proteáz-gátlók

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 $AUC_{(0-7)}$ -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 dózisének 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 dózis 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 dózist 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-proteáz-gátlók

Egy gyógyszer–gyógyszer farmakokinetikai interakciós 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 együttdadása nem befolyásolta jelentős mértékben az eltrombopag plazmaexpozícióját.

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-re 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 adása, 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 kalóriájú, 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 dózisú 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 dózisú 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 alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Az eltrombopag nem javasolt fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknek.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eltrombopag/az eltrombopag metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az állatokkal végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy az eltrombopag valószínűleg kiválasztódik az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizár. Az eltrombopag alkalmazása előtt el kell dönteni, 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 észlelhető 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 nem, vagy csak 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 (például szédülés, éberség csökkenése).

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 betegeknek (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 legfeljebb 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 gyermekek és serdülők körében a leggyakoribb mellékhatások (legalább 3%, és gyakoribb, 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 betegeknel

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 betegeknel, 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 betegeknel

Az eltrombopag biztonságosságát SAA-s felnőtteknel 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.

Súlyos aplasticus anaemia gyermekeknel és serdülőknél

Az eltrombopag biztonságosságát relabáló/refrakter (A kohorsz; n = 14) vagy még nem kezelt (B kohorsz; n = 37) SAA-s gyermekeknel és serdülőknél egy folyamatban levő, nyílt elrendezésű, nem kontrollos, intraindividuális dóziseszkálációs vizsgálatban értékelték (összesen N = 51) (a vizsgálat részleteit lásd még az 5.1 pontban). A következő, különös figyelmet igénylő nemkívánatos eseményekről számoltak be: akut vesekárosodás 29 betegnel (56,9%), hepatotoxicitás 39 betegnel (76,5%), thromboemboliás események 2 betegnel (3,9%), valamint klonális evolúció vagy citogenetikai rendellenesség 1 betegnel (2,0%). Összességében az SAA-s gyermekeknel és serdülőknél eltrombopag alkalmazásakor megfigyelt mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága konzisztens volt az SAA-s felnőtt betegeknel megfigyelttel.

A mellékhatások felsorolása

Az ITP-s felnőttekkel végzett (n = 763), az ITP-s gyermekekkel és serdülőkkel végzett (n = 171), valamint a HCV- (n = 1520), a felnőttekkel végzett SAA-vizsgálat (n = 43), a gyermekekkel és serdülőkkel végzett SAA-vizsgálat (N = 51) során, továbbá a forgalombahozatalt követő jelentésekben előforduló mellékhatások az alábbiakban a MedDRA szerinti szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra (3., 4. és 5. táblázat). Az egyes szervrendszeri kategóriákban 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).

3. táblázat Mellékhatások az ITP vizsgálati csoportban

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	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 vérlemezkeszám, emelkedett hemoglobinszint
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenység
Anyagsere- 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, aluszékonyosság, migrén
	Nem gyakori	Tremor, egyensúlyzavar, dysaesthesia, hemiparesis, aurával járó migrén, perifériás neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia, beszédzavar, toxikus neuropathia, vascularis fejfájás
Szembetegségek és szemészeti 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 egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Fülfájás, vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Tachycardia, akut myocardialis infarctus, cardiovascularis betegségek, cyanosis, sinus tachycardia, QT-megnyúlás az EKG-n

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
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 * nagyon gyakori ITP-s gyermekeknél
	Nem gyakori	Szájszárazság, a nyelv fájdalma, a has nyomásérzékenysége, a széklet elszíneződése, ételmérgezés, gyakori székletürítés, haematemesis, oralis diszkomfort
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint [†]
	Gyakori	Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint [†] , hyperbilirubinaemia, kóros májfunkció
	Nem gyakori	Cholestasis, hepaticus laesio, hepatitis, gyógyszer okozta májkárosodás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Börkiütés, alopecia, hyperhydrosis, generalizált pruritus, petechiák
	Nem gyakori	Urticaria, dermatosis, hideg verejték, erythema, melanosis, pigmentációs zavarok, a bőr elszíneződése, bőrhámlás
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Hátfájás
	Gyakori	Myalgia, izomgörcs, musculoskeletalis fájdalmak, csontfájdalom
	Nem gyakori	Izomgyengeség
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Proteinuria, a kreatininszint emelkedése a vérben, thromboticus microangiopathia veseelégtelenséggel [‡]
	Nem gyakori	Veseelégtelenség, leukocyturia, lupus nephritis, éjszakai vizelés, a karbamidszint emelkedése a vérben, a protein/kreatinin arány emelkedése a vizeletben
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Menorrhagia

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Láz*, mellkasi fájdalom, asthenia *Nagyon gyakori ITP-s gyermekeknél
	Nem gyakori	Forróságérzés, vérzés az érfalszúrás helyén, idegesség, sebgyulladás, rossz közérzet, idegentest érzés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett szérumszén-dioxid szint
	Nem gyakori	Emelkedett szérumszén-dioxid szint, emelkedett összfehérjészint, csökkent szérumszén-dioxid szint, emelkedett vizelet pH
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	Napégés
♦ A gyermek és serdülő korú betegek vizsgálataiban megfigyelt további mellékhatások (1–17 éves korig). † Az alanin-aminotranszferáz-szint és az aszpartát-aminotranszferáz-szint emelkedése előfordulhat párhuzamosan, habár kisebb gyakorisággal. ‡ Csoportosított kifejezés az akut vesekárosodás és a veseelégtelenség preferált kifejezések alapján.		

4. táblázat Mellékhatások a HCV vizsgálati csoportban (antivirális interferonnal és ribavirin-kezeléssel kombinációban)

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	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, krónikus 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 szemészeti tünetek	Gyakori	Szürkehályog, retinális exsudáció, száraz szem, ocularis icterus, retina vérzés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Palpitatio

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
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, puffadás, fogfájás, stomatitis, gastrooesophagealis reflux betegség, aranyér, hasi diszkomfort, oesophagus varixok
	Nem gyakori	Oesophagus varix vérzés, gastritis, stomatitis aphthosa
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Hyperbilirubinaemia, sárgaság, 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, bőrszíneződés, 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 [†] , 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, mellkasi diszkomfortérzés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett bilirubinszint a vérben, testtömegcsökkenés, csökkent fehérvérsejtszám, csökkent hemoglobinszint, csökkent neutrofilszám, megemelkedett INR („international normalised ratio”, nemzetközi normalizált arány), megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő, vércukorszint emelkedés, csökkent albuminszint a vérben
	Nem gyakori	QT-megnyúlás az EKG-n
† Csoportosított kifejezés az oliguria, veseelégtelenség és vesekárosodás preferált kifejezések alapján		

5. táblázat Mellékhatások az SAA vizsgálati populációban

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 szemészeti 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, hasi fájdalom
	Gyakori	Szájnyálkahártya felhólyagosodása, szájüregi fájdalom, hányás, hasi diszkomfort, székrekedés, ínyvérzés, puffadás, 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
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Petechia, bőrkiütés, pruritus, urticaria, bőrlaesio, 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 kiválasztott 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 placebokontrollos 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 vérlemezkesszámnál.

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

Thrombocytopeniás HCV-betegekkel végzett kontrollos 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 (≤ 35 g/l) vagy ≥ 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 (≤ 35 g/l) vagy ≥ 10 kiindulási MELD pontérték 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. Ezeknél a betegeknél az eltrombopag csak a várható előnyök és kockázatok körültekintő mérlegelése után alkalmazható. Az ezekkel a jellemzőkkel bíró betegeket gondosan monitorozni kell a hepaticus dekompenzációra utaló jelek és tünetek észlelése érdekében (lásd 4.4 pont).

Hepatotoxicitás

A kontrollos, eltrombopaggal végzett krónikus ITP klinikai vizsgálatokban a szérum GPT-, GOT- és bilirubinszintek 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 ≥ 3 -szorosát elérő GPT-szintről számoltak be az eltrombopag-csoport 4,7%-ánál, míg a placebocsoportban ez 0% volt.

Két kontrollos, 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 peginterferonnal/ribavirinnel kombinációban alkalmazó 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 kontrollált ITP vizsgálatban megfigyelték, hogy a kezelés befejezését követően a vérlemezkeszám átmenetileg a kiindulási érték alá csökkent az eltrombopag-csoport 8%-ánál és a placebo-csoport 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 retikulinnal miatt szakították meg (lásd 4.4 pont).

Cytogenetikai rendellenességek

Az 50 mg/nap eltrombopag kezdő dózissal (amelyet 2 hetente növeltek maximum 150 mg/nap dózissal) végzett II. fázisú, refrakter SAA klinikai vizsgálatban (ELT112523) az új cytogenetikai rendellenességek incidenciája 17,1% volt (7/41 felnőtt beteg, akik közül 4-nél a 7-es kromoszóma elváltozása 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 a 7-es kromoszóma elváltozása 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 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a vérlemezkeszám rendkívüli módon megemelkedhet, és ez thromboticus/thromboemboliás szövődményekhez vezethet. Túlادagolás 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 vérlemezkeszámot. 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 vérlemezkeszám 672 000/mikroliter volt a gyógyszer bevétele utáni 18. napon, a legmagasabb vérlemezkeszám 929 000/mikroliter volt. A mellékhatások kezelés után következmények nélkül megszűntek.

Mivel az eltrombopag renálisan 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 thrombopoietinéhoz (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 egy karos, II. fázisú vizsgálatban az eltrombopag biztonságosságát és hatásosságát, valamint a kezelés abbahagyása utáni tartós válasz kiváltása iránti képességét tanulmányozták 105 olyan felnőtt 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 placebo-csoportban 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 ($p < 0,001$) (6. táblázat). Az eltrombopaggal kezelt betegek 54%-a 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.

6. táblázat A RAISE vizsgálat másodlagos hatékonysági eredményei

	Eltrombopag n = 135	Placebo n = 62
A legfontosabb másodlagos végpontok		
Kumulatív hetek száma ≥ 50 000–400 000/mikroliter vérlemezkeszámmal, átlagérték (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Betegek, akiknél a mért értékek ≥ 75%-a a megcélzott tartományban (50 000–400 000/mikroliter) volt, n (%) <i>p</i> -érték ^a	51 (38)	4 (7)
	< 0,001	
Betegek, akiknél vérzés jelentkezett (WHO 1–4. fokozat) bármikor a 6 hónap során, n (%) <i>p</i> -érték ^a	106 (79)	56 (93)
	0,012	
Betegek, akiknél vérzés jelentkezett (WHO 2–4. fokozat) bármikor a 6 hónap során, n (%) <i>p</i> -érték ^a	44 (33)	32 (53)
	0,002	
Mentő terápiát igénylő betegek, n (%) <i>p</i> -érték ^a	24 (18)	25 (40)
	0,001	
A vizsgálat megkezdésekor ITP miatt kezelést kapott betegek (n)	63	31
A vizsgálat megkezdésekor kapott gyógyszerek csökkentését vagy abbahagyását megpróbáló betegek, n (%) ^b <i>p</i> -érték ^a	37 (59)	10 (32)
	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 megkezdésekor 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 vérlemezkeszáma $\geq 50\,000$ /mikroliter értékre emelkedett a 43. napon a kiinduláskor mért $< 30\,000$ /mikroliterről; a vizsgálatból $200\,000$ /mikroliternél magasabb vérlemezkeszám miatt idő előtt kivont betegeket válaszadónak tekintették, azokat, akik más okból léptek ki vizsgálatból, választ nem adóknak tekintették, tekintet nélkül a vérlemezkeszáma. Összesen 114, korábban ITP miatt kezelt beteget randomizáltak 2:1 arányban eltrombopagra ($n = 76$) és placebo ($n = 38$) (7. táblázat).

7. táblázat A TRA100773B vizsgálat hatékonysági eredményei

	Eltrombopag n = 76	Placebo n = 38
A legfontosabb elsődleges végpontok		
Hatékonysági analízisre alkalmas, n	73	37
Legfeljebb 42 napos adagolás után $\geq 50\ 000$ /mikroliter vérlemezkesszámot elérő betegek (a kiindulási < 30 000/mikroliter értékhez képest), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -érték ^a	< 0,001	
A legfontosabb másodlagos végpontok		
Betegek, akiket a 43. napon vérzés szempontjából értékelték, n	51	30
Vérzés (WHO 1–4. fokozat) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -érték ^a	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, ismételt dózisu vizsgálat (6 hetes kezelés 4 hét szünettel 3 ciklusban) azt mutatta, hogy a többszöri eltrombopag-kezelés kúra epizódyszerű 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 egy karos, 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 dózisát 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

abbaahagyására azoknál a betegeknel, 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 abbaahagyása 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 abbaahagyását követően, a 12. hónapig.

A fokozatos dóziscsökkentés időtartamát egyénileg állapították meg a kezdő dózis és a beteg terápiás válasza függvényében. A fokozatos dóziscsökkentés ütemterve 2 hetenként 25 mg-os dóziscsökkentést ajánlott abban az esetben, ha a vérlemezkeszám stabil volt. Miután a napi dózist 2 hétre 25 mg-ra csökkentették, a kezelés abbaahagyásáig már csak minden második napon adtak 25 mg-os dózist 2 hétig. Kelet- vagy délkelet-ázsiai felmenőkkel rendelkező betegeknel 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 betegeknek 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, 8. táblázat), 65 betegnel (61,9%) pedig legalább 2 hónapig fennmaradt a tartós válasz anélkül, hogy a vérlemezkeszám $70\,000$ /mikroliter alá csökkent volna (2. lépés, 8. táblázat). Negyvennégy betegnel (41,9%) sikerült a fokozatos csökkentést követően abbaahagyni 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, 8. táblázat).

A vizsgálat igazolta, hogy az eltrombopag tartós választ tudott indukálni vérzéses események vagy mentő kezelés alkalmazása nélkül, a kezelés abbaahagyása után a 12. hónapig a 105 beválasztott beteg közül 32 főnel (30,5%; $p < 0,0001$; 95%-os CI: 21,9; 40,2), és ezzel elérte elsődleges célját (4. lépés, 8. táblázat). A 24. hónapig a 105 beválasztott beteg közül 20 főnel (19,0%; 95%-os CI: 12,0; 27,9) maradt fenn tartós válasz vérzéses események vagy mentő kezelés alkalmazása nélkül a kezelés abbaahagyása után (5. lépés, 8. táblázat).

A kezelés abbaahagyása utáni tartós válasz medián időtartama a 12. hónapig 33,3 hét volt (szélsőértékek: 4 és 51 hét), a kezelés abbaahagyása 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 abbaahagyása után 12 betegnel szűnt meg a terápiás válasz; 8-an közülük újakezdték az eltrombopag alkalmazását, 7 főnel pedig helyre is állt a terápiás válasz.

A 2 éves követés ideje alatt 105-ből 6 betegnel (5,7%) léptek fel thromboemboliás események: közülük 3 betegnel (2,9%) mélyvénás thrombosis, 1 betegnel (1,0%) felszíni vénás thrombosis, 1 betegnel (1,0%) sinus cavernosus thrombosis, 1 betegnel (1,0%) cerebrovascularis törtézés, 1 betegnel (1,0%) pedig pulmonalis embolia alakult ki. A 6 beteg közül 4 főnel léptek fel 3. vagy magasabb fokozatúnak jelentett thromboemboliás események, 4 betegnel 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 dóziscsökkentést megkezdő 65 beteg közül 5 betegnel (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 abbaahagyó 44 beteg közül 2 betegnel (4,5%) léptek fel enyhe vagy közepesen súlyos vérzéses események a kezelés abbaahagyását követően, a 12. hónapig. Nem számoltak be súlyos vérzésről ebben az időszakban. Az eltrombopag-kezelést abbaahagyó 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.

8. 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 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 csökkent $70\,000$ /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)	$< 0,0001^*$	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 fennálló ITP, $6-12$ hónapja fennálló 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 az 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 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 két 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 (9. táblázat).

9. táblázat Tartós thrombocyta-válaszarányok életkor-kohorszonként a krónikus ITP-s gyermekeknel és serdülőknél

	Eltrombopag n/n (%) [95%-os CI]	Placebo n/n (%) [95%-os CI]
1. kohorsz (12–betöltött 18. életév)	9/23 (39%) [20%; 61%] 11/26 (42%)	1/10 (10%) [0%; 45%] 0/13 (0%)
2. kohorsz (6–11 év)	[23%; 63%] 5/14 (36%)	[N/A] 0/6 (0%)
3. kohorsz (1–5 év)	[13%; 65%]	[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 cirrhotikus HCV-betegpopulációéval. A betegek többsége HCV 1-es genotípusú volt (64%) és „bridging” fibrosisuk/cirrrosisuk volt. A betegek 31%-a 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 10. táblázat). A tartós virológiai választ mutató betegek arányában történt javulás következetesen előfordult a randomizációs rétegek mindegyik alcsoportjában (kiindulási vérlemezkeszám (< 50 000 vs. > 50 000), vírusterhelés (< 800 000 NE/ml vs. ≥ 800 000 NE/ml) és genotípus (2/3 vs. 1/4/6)).

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

	Összesített adatok		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
A vérlemezkeszám célértéket elérő és antivirális terápiát megkezdő betegek ^c	1439/1520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
	g		g		g	
Az antivirális kezelési fázisba belépő betegek teljes száma	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
	Virológiai választ mutató betegek %-a					
Teljes SVR ^d	21	13	23	14	19	13
HCV RNS genotípus						
2/3-as genotípus	35	25	35	24	34	25
1/4/6-os genotípus ^e	15	8	18	10	13	7
Albuminszintek ^f						
≤ 35 g/l	11	8				
> 35 g/l	25	16				
MELD-pontszám ^f						
≥ 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 ≥ 90 000/mikroliter volt az ENABLE 1 esetén, és ≥ 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 <i>P</i> -érték < 0,05 versus placebo						
^e Az ENABLE 1 és ENABLE 2-ben résztvevő betegek 64%-a 1-es genotípusú volt						
^f <i>Post hoc</i> analízisek						

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

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség felmentette az eltrombopaggal végzett vizsgálatok eredményeinek benyújtása alól a másodlagos thrombocytopenia gyermekpopulációjának valamennyi alcsoportját (a gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazással kapcsolatos információkért lásd: 4.2 pont).

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-τ)- és C_{max}-értékeit (11. táblázat).

11. táblázat ITP-s felnőttek steady-state plazma-eltrombopag farmakokinetikai paramétereinek mértani átlagértéke (95%-os konfidencia intervallum)

Eltrombopag-dózis, naponta egyszer	n	AUC _(0-τ) ^a , μg×óra/ml	C _{max} ^a , μg/ml
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0; 14,5)
^a AUC _(0-τ) és C _{max} , populációs PK <i>post hoc</i> 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 felnőtt betegek vonatkozó plazma-eltrombopag C_{max} és AUC_(0-τ) becsült értékeit az összes dózisra vonatkozóan a 12. táblázat tartalmazza.

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

Eltrombopag-dózis (naponta egyszer)	n	AUC _(0-τ) (μg×óra/ml)	C _{max} (μg/ml)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97; 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96; 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26; 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81; 21,91)
AUC _(0-τ) - és C _{max} -értékek a populációs farmakokinetika alapján, <i>post hoc</i> becsléssel minden egyes beteg legmagasabb 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 készítményekkel, így tejtermékekkel és ásványianyag-pótló 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-∞)-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-∞}-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 transferázok, 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%), dózis 31%-a jelenik meg a vizeletben metabolitok formájában. A változatlan anyavegyület (eltrombopag) nem mutatható ki a vizeletben. A dózis 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-expozíciót (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 (IC₅₀-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 (IC₅₀-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. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél az eltrombopag körültekintően alkalmazandó, a beteg szoros megfigyelése mellett, pl. a szérum kreatininszint 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 betegeken 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 ≥ 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 dózissal kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

Rassz

A kelet-ázsiai etnikumhoz tartozás hatását az eltrombopag farmakokinetikájára 111 egészséges önkéntes (31 kelet-ázsiai) és 88 ITP-s betegen (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 betegekkal, akik főként fehér bőrűek voltak (lásd 4.2 pont).

A kelet-/délkelet-ázsiai etnikumhoz tartozás hatását az eltrombopag farmakokinetikájára 635 HCV-s betegen (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 betegekkal, akik főként fehér bőrűek voltak (lásd 4.2 pont).

Nem

A nem hatását az eltrombopag farmakokinetikájára 111 egészséges önkéntesen (14 nő) és 88 ITP-s betegen (57 nő) populációs farmakokinetikai elemzés segítségével értékelték. A populációs farmakokinetikai elemzés becslései alapján az ITP-s nők plazma-eltrombopag-AUC_(0-τ)-értékei közel 23%-kal magasabbak voltak, összehasonlítva a férfiakkal, ha a testtömegek különbségei nem vesszük figyelembe.

A nem hatását az eltrombopag farmakokinetikájára 635 HCV-s betegen (260 nő) populációs farmakokinetikai elemzés segítségével értékelték. A modell becslések alapján a HCV-s nőbetegek plazma-eltrombopag-AUC_(0-τ)-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 ≥ 75 éves korúak esetében. A modell becslések alapján az idősebb betegek (≥ 65 éves) plazma-eltrombopag-AUC_(0-τ)-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_(0-τ)-értékek, mint a nem ázsiai betegeknél. Az ITP-s lány gyermekeknél és serdülőknél megközelítőleg 25%-kal magasabbak voltak a plazma-eltrombopag-AUC_(0-τ)-értékek, mint a fiú betegeknél.

Az eltrombopag ITP-s gyermekeknél és serdülőknél észlelt farmakokinetikai paramétereit a 13. táblázat mutatja.

13. 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 _{max} (μg/ml)	AUC _(0-τ) (μg×óra/ml)
12–17 év (n = 62)	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6–11 év (n = 68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1–5 év (n = 38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)
Az adatok mértani átlagban (95%-os CI) vannak megadva. Az AUC _(0-τ) és a C _{max} populációs farmakokinetikai <i>post hoc</i> becsléseken alapul		

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Farmakológiai biztonságosság és ismételt adagolású dózistoxicitás

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 embernél.

A kezeléssel összefüggésben lévő szürkehályogot észleltek rágcslóknál, mely dózis- és idő-függő volt. Az AUC alapján számított, 75 mg/nap dózist kapó, felnőtt ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció ≥ 6 -szorosánál, illetve 100 mg/nap dózist 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 dózist kapó ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció ≥ 4 -szeresénél, illetve 100 mg/nap dózist 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 kutyánál 52 hét után nem észleltek szürkehályogot (az AUC alapján számított, 75 mg/nap dózist kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülő korú ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 2-szeresénél, amely egyenértékű a 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegeken alapuló humán klinikai expozícióval).

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

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

Rövid távú vizsgálatokban, patkányoknál és kutyánál, a rosszul tolerált dózisoknál (az AUC alapján számított, 75 mg/nap dózist 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 dózist 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 patkánynál legfeljebb 28 hétig tartó, kutyánál legfeljebb 52 hétig tartó és egérnél legfeljebb 2 évig tartó kezelés során a legnagyobb tolerált dózisoknál, melyek az AUC alapján számított, 75 mg/nap dózist kapó felnőtt vagy

gyermek és serdülő korú ITP-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 2-4-szeresét, illetve 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció $\leq$ 2-szeresét tették ki.

Egy 28 hetes toxicitási vizsgálatban endostealis hyperostosis-t figyeltek meg patkányoknál napi 60 mg/ttkg nem tolerált dózisonál (az AUC alapján számított, 75 mg/nap dózist kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülő korú ITP-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 6-szorosa vagy 4-szerese, illetve 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 3-szorosa). Élethosszig tartó (2 éves) expozíciónál csontelváltozásokat figyeltek meg egérnél illetve patkánynál az AUC alapján számított, 75 mg/nap dózist kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülő korú ITP-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 4-szeresénél vagy 2-szeresénél, illetve 100 mg/nap dózist 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 dózisoknál és patkánynál legfeljebb napi 40 mg/ttkg-os dózisoknál (az AUC alapján számított, 75 mg/nap dózist kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülő korú ITP-s betegekben alapuló humán klinikai expozíciók legfeljebb 4-szerese vagy 2-szerese, illetve 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 2-szerese). Az eltrombopag nem volt mutagén vagy klasztogén egy bakteriális mutációs kísérlet-sorozatban illetve két *in vivo* kísérlet-sorozatban patkányoknál (mikronucleus és nem betervezett DNS szintézis, a C_{max} alapján számított, 75 mg/nap dózist kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülő korú ITP-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 10-szeresénél vagy 8-szorosánál, illetve 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 7-szeresénél). Az *in vitro* egér limfóma teszt-sorozatban 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 dózisoknál (az AUC alapján számított, 75 mg/nap dózist kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülőkorú (12 és betöltött 18. életév közötti életkorúak) ITP-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 2-szerese, amely egyenértékű a 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozícióval). Ugyancsak nem befolyásolta az embriofoetalis fejlődést nyulakban legfeljebb napi 150 mg/ttkg-os dózisoknál, amely a legnagyobb vizsgált dózis volt (az AUC alapján számított, 75 mg/nap dózist kapó ITP-s és 100 mg/nap dózist 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 dózist kapó ITP-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 6-szorosa, illetve 100 mg/nap dózist 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 dózisoknál, amely a legnagyobb vizsgált dózis volt (az AUC alapján számított, 75 mg/nap dózist kapó ITP-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 3-szorosa, illetve 100 mg/nap dózist 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 patkánykölykök eltrombopag-expozícióját valószínűleg a szoptatás eredményezte.

Fototoxicitás

Az eltrombopaggal végzett *in vitro* vizsgálatok felvetik a fototoxicitás kockázatának lehetőségét; azonban rágszálóknál nem volt látható jele bőr-fototoxicitásnak (az AUC alapján számított, 75 mg/nap dózist kapó felnőtt vagy gyermek és serdülő korú ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 10-szerese vagy 7-szerese, illetve 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 5-szöröse) vagy szem-fototoxicitásnak (az AUC alapján számított, 75 mg/nap dózist kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülő korú ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció ≥ 4 -szerese, illetve 100 mg/nap dózist 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 biztonságosság és ismételt adagolású dózistoxicitás” 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 Viatris 12,5 mg filmtabletta

Tablettamag

magnézium-sztearát
mannit (E421)
mikrokristályos cellulóz (E463)
povidon
karboximetil-keményítő-nátrium
hidroxi-propil-cellulóz

Tablettabevonat

hipromellóz (E464)
makrogol 3350 (E1521)
titán-dioxid (E171)
talkum (E553b)

Eltrombopag Viatris 25 mg filmtabletta

Tablettamag

magnézium-sztearát
mannit (E421)
mikrokristályos cellulóz (E463)
povidon
karboximetil-keményítő-nátrium
hidroxi-propil-cellulóz

Tablettabevonat

hipromellóz (E464)
makrogol 3350 (E1521)
titán-dioxid (E171)
talkum (E553b)

Eltrombopag Viatris 50 mg filmtabletta

Tablettamag

magnézium-sztearát
mannit (E421)
mikrokristályos cellulóz (E463)
povidon
karboximetil-keményítő-nátrium
hidroxi-propil-cellulóz

Tablettabevonat

hipromellóz (E464)
makrogol 3350 (E1521)
titán-dioxid (E171)
talkum (533b)
vörös vas-oxid (E172ii)
sárga vas-oxid (E172iii)
indigókármin (E132)

Eltrombopag Viatris 75 mg filmtabletta

Tablettamag

magnézium-sztearát
mannit (E421)
mikrokristályos cellulóz (E463)
povidon
karboximetil-keményítő-nátrium
hidroxi-propil-cellulóz

Tablettabevonat

hipromellóz (E464)
makrogol 3350 (E1521)
titán-dioxid (E171)
talkum (533b)
vörös vas-oxid (E172ii)
indigókármin (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Filmtabletta

14, 28 vagy 84 filmtablettát tartalmazó alumínium buboréksomagolás (PA/Al/PVC/Al) dobozban, és 84 (3 csomagolásban× 28) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás dobozban vagy 14 x 1 vagy 28 x 1 adagonként perforált filmtablettát tartalmazó alumínium buboréksomagolás 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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Eltrombopag Viartis 12,5 mg filmtabletta

EU/1/24/1869/001
EU/1/24/1869/002
EU/1/24/1869/003
EU/1/24/1869/004
EU/1/24/1869/017
EU/1/24/1869/018

Eltrombopag Viartis 25 mg filmtabletta

EU/1/24/1869/005
EU/1/24/1869/006
EU/1/24/1869/007
EU/1/24/1869/008
EU/1/24/1869/019
EU/1/24/1869/020

Eltrombopag Viartis 50 mg filmtabletta

EU/1/24/1869/009
EU/1/24/1869/010
EU/1/24/1869/011
EU/1/24/1869/012
EU/1/24/1869/021
EU/1/24/1869/022

Eltrombopag Viatris 75 mg filmtabletta

EU/1/24/1869/013

EU/1/24/1869/014

EU/1/24/1869/015

EU/1/24/1869/016

EU/1/24/1869/023

EU/1/24/1869/024

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. december 12.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: [ÉÉÉÉ. hónap NN.]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[ÉÉÉÉ. hónap]

A gyógyszeréről 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

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.
Marathonos Ave. 95
Pikermi
Attiki
19009
Greece

Viatriis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v.d. Hohe
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hohe
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának 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 – 14, 28, 84, 84 (3 csomag× 28) filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Viatris 12,5 mg filmtabletta

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 filmtabletta

28 filmtabletta

84 filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás, amely 84 (3 csomag x 28) filmtablettát tartalmaz

14 x 1 filmtabletta

28 x 1 filmtabletta

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

Felhasználható:

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

Viatis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1869/001 (14 filmtabletta)
EU/1/24/1869/002 (28 filmtabletta)
EU/1/24/1869/003 (84 filmtabletta)
EU/1/24/1869/004 {gyűjtőcsomagolás 84 (3 × 28) filmtabletta}
EU/1/24/1869/017 (14 x 1 filmtabletta)
EU/1/24/1869/018 (28 x 1 filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

eltrombopag Viatis 12,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz 12,5 MG – gyűjtőcsomagolás 84 (3 csomag× 28) filmtablettával – blue box nélkül

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Viatris 12,5 mg filmtabletta

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta. 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, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1869/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buboréksomagolás, 12,5 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Viatris 12,5 mg tabletta

eltrombopag

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

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 – 14, 28, 84, 84 (3 csomag× 28) filmdoboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Viatris 25 mg filmdoboz

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

14 filmdoboz

28 filmdoboz

84 filmdoboz

Gyűjtőcsomagolás, amely 84 (3 csomag x 28) filmdobozt tartalmaz

14 x 1 filmdoboz

28 x 1 filmdoboz

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján 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

Felhasználható:

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

Viatis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1869/005 (14 filmtabletta)
EU/1/24/1869/006 (28 filmtabletta)
EU/1/24/1869/007 (84 filmtabletta)
EU/1/24/1869/008 {gyűjtőcsomagolás 84 (3 × 28) filmtabletta}
EU/1/24/1869/019 (14 x 1 filmtabletta)
EU/1/24/1869/020 (28 x 1 filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

eltrombopag Viatis 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz, 25 mg – gyűjtőcsomagolás 84 (3 csomag× 28) filmtablettával – blue box nélkül

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Viatris 25 mg filmtabletta

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta. 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

Felhasználható:

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1869/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buboréksomagolás, 25 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Viatris 25 mg tabletta

eltrombopag

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

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– 14, 28, 84, 84 (3 csomag x 28) filmdoboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Viatris 50 mg filmdoboz

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

14 filmdoboz

28 filmdoboz

84 filmdoboz

Gyűjtőcsomagolás, amely 84 (3 csomagolásban 28) filmdobozt tartalmaz

14 x 1 filmdoboz

28 x 1 filmdoboz

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

Felhasználható:

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

Viatis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1869/009 (14 filmdoboz)
EU/1/24/1869/010 (28 filmdoboz)
EU/1/24/1869/011 (84 filmdoboz)
EU/1/24/1869/012 {gyűjtőcsomagolás 84 (3 × 28) filmdoboz}
EU/1/24/1869/021 (14 x 1 filmdoboz)
EU/1/24/1869/022 (28 x 1 filmdoboz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

eltrombopag Viatis 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz, 50 mg – gyűjtőcsomagolás 84 (3 csomag x 28) filmtablettával – blue box nélkül

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Viatris 50 mg filmtabletta

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta. 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, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 4
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1869/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buboréksomagolás, 50 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Viatris 50 mg tabletta

eltrombopag

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

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 – 14, 28, 84, 84 (3 csomag x 28) filmdoboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Viatris 75 mg filmdoboz

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

14 filmdoboz

28 filmdoboz

84 filmdoboz

Gyűjtőcsomagolás, amely 84 (3 csomag x 28) filmdobozt tartalmaz

14 x 1 filmdoboz

28 x 1 filmdoboz

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján 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

Felhasználható:

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

Viatis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1869/013 (14 filmtabletta)
EU/1/24/1869/014 (28 filmtabletta)
EU/1/24/1869/015 (84 filmtabletta)
EU/1/24/1869/016 {gyűjtőcsomagolás 84 (3 × 28) filmtabletta}
EU/1/24/1869/023 (14 x 1 filmtabletta)
EU/1/24/1869/024 (28 x 1 filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

eltrombopag Viatis 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz, 75 mg – gyűjtőcsomagolás 84 (3 csomag x 28) filmtablettával – blue box nélkül

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Viatris 75 mg filmtabletta

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta. 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

Felhasználható:

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1869/016

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buboréksomagolás, 75 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eltrombopag Viatris 75 mg tabletta

eltrombopag

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Szájon át történő alkalmazásra

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Eltrombopag Viatris 12,5 mg filmtabletta

Eltrombopag Viatris 25 mg filmtabletta

Eltrombopag Viatris 50 mg filmtabletta

Eltrombopag Viatris 75 mg filmtabletta

eltrombopag

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, 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 Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Az ebben a betegájékoztatóban lévő információ Önnek vagy az Ön gyermekének szól – de a betegájékoztatóban minden esetben csak „Ön” szerepel.

A betegájékoztató tartalma:

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

1. Milyen típusú gyógyszer az Eltrombopag Viatris és milyen betegségek esetén alkalmazható?

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

- Az Eltrombopag Viatris 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 Viatris 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. A Eltrombopag Viatris szedése megkönnyítheti Önnek, hogy a vírusellenes gyógyszerrel (peginterferon és ribavirin) végzett teljes kúrát befejezze.

2. Tudnivalók az Eltrombopag Viatris szedése előtt

Ne szedje az Eltrombopag Viatris-t

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Eltrombopag Viatris szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha **májbetegsége** van. Azoknál az embereknél, akiknek alacsony a vérlemezkesszáma, valamint előrehaladott, krónikus (hosszan tartó) májbetegségük is van, nagyobb a mellékhatások kockázata, beleértve az életveszélyes májkárosodást és a vérrögképződést is. Ha kezelőorvosa úgy gondolja, hogy az Eltrombopag Viatris szedésével járó előnyök felülmúlják a kockázatokat, akkor az Ön állapotát gondosan ellenőrizni fogják a kezelés alatt.
- ha fennáll a **vérrögképződés** kockázata a vénákban és az artériákban, vagy tud róla, hogy családjában gyakori a vérrögképződés előfordulása.

A **vérrögképződés kockázata fokozódhat** a következő esetekben:

- ha Ön időskorú,
- ha hosszú ideje ágyhoz kötött,
- ha rosszindulatú betegsége 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 Viatris-t, kivéve, ha kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy a kezelés várható kedvező hatása nagyobb, mint a vérrögképződés 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 Viatris-t, kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze nem áll-e fenn Önnél ilyen vérkép-rendellenesség. Ha Önnél MDS áll fenn és Eltrombopag Viatris-t 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. Úgyisntén 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 elkezdi szedni az Eltrombopag Viatris-t, kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni a vérsejtek, köztük a vérlemezkék ellenőrzése céljából. Ezeket a vizsgálatokat a gyógyszer szedése alatt időnként megismétlik.

Májfunkciós vérvizsgálatok

Az Eltrombopag Viatris olyan vérvizsgálati eredményeket okozhat, amelyek májkárosodás jelei lehetnek – egyes májenzimek szintjének emelkedése, különös tekintettel a glutamát-piruvát-/glutamát-oxalacetát-transzaminázokra, és a bilirubinszintnek az emelkedése. Ha Ön interferon alapú kezelésben részesül Eltrombopag Viatris-szal együtt alkalmazva, a hepatitisz C által okozott alacsony vérlemezkesszám kezelésére, bizonyos májproblémák súlyosbodhatnak.

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

→ **Olvassa el a „Májproblémák” szakaszt a betegtájékoztató 4. pontjában.**

Vérlemezkeszám-vérvizsgálatok

Ha abbahagyja az Eltrombopag Viatris 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 Viatris 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, hasi duzzanat, vér a székletben.

A csontvelőt ellenőrző vizsgálatok

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

Emésztőrendszeri vérzések vizsgálata

Ha Ön az Eltrombopag Viatris-szal együtt alkalmazott interferon alapú kezelésben részesül, az Eltrombopag Viatris szedésének abbahagyása után ellenőrizni fogják az Ön állapotát a gyomorból vagy belekből eredő vérzésre utaló tünetek észlelése érdekében.

A szív működés ellenőrzése

Kezelőorvosa szükségesnek tarthatja, hogy az Eltrombopag Viatris-kezelés alatt ellenőrizze az Ön szív működését és elektrokardiogram- (EKG) vizsgálatot végezzen.

Idősek (65 éves és idősebb)

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

Gyermekek és serdülők

Az Eltrombopag Viatris 1 évesnél fiatalabb, ITP-s gyermekek számára nem javasolt. Nem javasolt továbbá olyan 18 évesnél fiatalabb serdülőknél, akiknél az alacsony vérlemezkeszámot hepatitisz C vagy súlyos aplasztikus vérszegénység okozza.

Egyéb gyógyszerek és az Eltrombopag Viatris

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a vény 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 Viatris-szal**. Ezek közé tartoznak:

- a savlekötő gyógyszerek, amelyek **emésztési zavarok, gyomorégés** vagy **gyomorfekély** kezelésére szolgálnak (lásd még 3. pont, „*Mikor kell bevenni?*”),
- a sztatinoknak nevezett gyógyszerek, amelyek a **koleszterinszint csökkentésére** szolgálnak,

- egyes, a **HIV-fertőzést** kezelésére szolgáló 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 ásványi anyag-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 Viatris-szal, 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 Viatris egyidejű alkalmazása esetén.

Az étel és az ital hatása az Eltrombopag Viatris-ra

Ne vegye be az Eltrombopag Viatris-t 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 Viatris-t, ha terhes, kivéve, ha kezelőorvosa ezt kifejezetten javasolja. Az Eltrombopag Viatris 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 Viatris-t szedi, hogy elkerülje a teherbeesést.
- **Ha az Eltrombopag Viatris-szal végzett kezelés során teherbe esik**, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ne szoptasson, mialatt az Eltrombopag Viatris-t szedi. Nem ismert, hogy az Eltrombopag Viatris kiválasztódik-e az anyatejbe.

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Eltrombopag Viatris 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 Viatris nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kell szedni az Eltrombopag Viatris-t?

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 Viatris adagján vagy az adagoláson, csak akkor, ha kezelőorvosa vagy gyógyszerésze azt tanácsolja Önnek. Miközben Ön Eltrombopag Viatris-t szed, egy olyan szakorvos fogja gondozni, aki jártas a betegsége 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 Viatris **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 Viatris **tabletta**.

Hepatitisz C esetén

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

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

Hogyan kell a tablettát szedni?

A tablettát egészben, kevés vízzel kell lenyelni.

Mikor kell bevenni?

Gondoskodjon arról, hogy

- az Eltrombopag Viatris bevitelét **megelőző 4 órában**
- és az Eltrombopag Viatris bevitelét **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 vitamin-pótló 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.



Kérjen további tájékoztatást kezelőorvosától a megfelelő ételekkel és italokkal kapcsolatban.

Ha az előírtnál több Eltrombopag Viatris-t vett be

Azonnal forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez. Lehetőség szerint mutassa meg nekik a dobozt vagy ezt a betegájékoztatót.

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 Viatris-t

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

Ha idő előtt abbahagyja az Eltrombopag Viatris szedését

Ne hagyja abba az Eltrombopag Viatris 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 Viatris-t szedő betegeknél kialakulhatnak esetlegesen súlyos mellékhatások. **Fontos, hogy mondja el orvosnak, ha Önnek ezek a tünetek jelentkeznek.**

Vérrögzépződés fokozott kockázata

Egyes betegeknél nagyobb lehet a vérrögzépződés kockázata, és az Eltrombopag Viatris-hoz hasonló gyógyszerek súlyosbíthatják ezt a problémát. A véregek 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 Viatris 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 Önnek:

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

→ Azonnal **szóljon kezelőorvosának**, ha bármilyen vérzést vagy véraláfutást észlel, miután abbahagyta az Eltrombopag Viatris szedését.

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

- fekete, szurokszínű a széklete (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 Viatris-kezelésével összefüggésben jelentették:

Nagyon gyakori mellékhatások

10 beteg közül több mint 1-et érinthet:

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

Vérvizsgálattal kimutatható nagyon gyakori mellékhatások:

- a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) májenzim szintjének emelkedése.

Gyakori mellékhatások

10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet:

- izomfájdalom, izomgörcs, izomgyengeség,
- csontfájdalom,
- bőrvérzések,
- torokfájás vagy kellemetlen érzés nyelés közben,
- szemproblémák, így a szemvizsgálat kóros eredményei, szemszárazság, szemfájdalom és homályos látás,
- hányás,
- influenza,
- ajakherpesz,
- 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,
- fülfájdalom,
- 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),
- hőhullámok,
- szájproblémák, így szájszárazság, szájseb, 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),
- puffadás.

Vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások:

- a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység),
- a vérlemezék 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 glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) májenzim szintjének növekedése,
- emelkedett bilirubinszint a vérben (a bilirubin a máj által termelt anyag),
- egyes fehérjék szintjének növekedése.

Nem gyakori mellékhatások

100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet:

- 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 vérrög utalhat (lásd a „*Vérrögekpződés 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 elsárgulása 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 szemlencse homály (szürkehályog), retinavérzés, száraz szem,
- orrbetegségek, torokbetegségek, arcüregbetegségek, légzési zavarok alvás közben,
- fekélyek/hólyagok a szájban és a torokban,
- étvágytalanság,
- emésztőrendszeri zavarok, gyakori székletürítés, gyomorrontás, véres széklet, vérhányás,
- végbélvérzés, a széklet színének megváltozása, puffadás, székrekedés,
- szájüregi problémák, köztük száraz vagy fájdalmas szájnyálkahártya, a nyelv fájdalma, ínyvérzés, kellemetlen érzés a szájban,
- napégés,
- melegségérzet, szorongás,
- sebek körüli bőrpír és duzzanat,
- vérzés a bőrbe szúrt katéter (ha van ilyen) körül,
- idegentestérzés,
- veseproblémák, köztük vesegyulladás, nagy mennyiségű éjszakai vizeletürítés, veseelégtelenség, fehérvérsejtek jelenléte a vizeletben,
- hideg verítékezés,
- általános rosszullét,
- bőrfertőzés,
- bőrelváltozások, beleértve a bőr elszíneződését, hámlás, bőrpír, viszketés és izzadás,
- izomgyengeség,
- végbél és vastagbél rosszindulatú betegsége.

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 Viatris-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

10 beteg közül több mint 1-et érinthet:

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

Gyakori mellékhatások

10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet:

- alvászavar (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 Viatris-kezeléssel összefüggésben jelentették, hepatitisz C-ben szenvedő betegeknél:

Nagyon gyakori mellékhatások

10 beteg közül több mint 1-et érinthet:

- 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

10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet:

- húgyúti fertőzés,
- az orrjáratok, a torok és a szájüreg gyulladása, influenzaszerű tünetek, szájszárazság, fájdalmas vagy gyulladt szájnyálkakártya, 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 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, puffadás, ízérzési zavar, aranyeres csomók, fájdalom/kellemetlen érzet a gyomorban, duzzadt vérerek és nyelőcsővi vérzés,
- fogfájás,
- májproblémák, köztük májdaganat, a szemfehérje vagy a bőr besárgulása (sárgaság), gyógyszeresedés miatti májkárosodás (lásd korábban, 4. pont, „**Májproblémák**”),
- bőrelváltozások, köztük kiütés, bőrszárazság, ekcéma, bőrpír, viszketés, erős izzadás, szokatlan bőrkínövések, 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 orrüregekben, 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 a vérben (a bilirubin a máj által termelt anyag),
- a véralvadást szabályzó enzimekben bekövetkező változás.

Nem gyakori mellékhatások

100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet:

- fájdalmas vizeletürítés,
- szívritmuszavarok (a QT-szakasz megnyúlása),
- gyomorhurut, bélhurut (gasztroenteritisz), torokfájás,
- hólyagok/fekélyek a szájbán, gyomorhurut,
- bőrelváltozások: színváltozás, hámlás, bőrpír, viszketés, elváltozás és éjszakai izzadás,
- vérrögök egy vénában, amely a májhoz vezet (máj- és/vagy emésztőrendszeri károsodás lehetséges),
- rendellenes vérrögződés kis vérerekben, veseelégtelenség mellett,
- bőrkiütés, véraláfutás az injekció beadásának helyén, mellkasi kellemetlen érzés,
- 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 Viatrix-kezelésével összefüggésben jelentették:

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

Nagyon gyakori mellékhatások

10 beteg közül több mint 1-et érinthet:

- köhögés,
- fejfájás,
- szájfájdalom és torokfájdalom,
- hasmenés,
- hányinger,
- ízületi fájdalom (artralgia),
- végtagfájdalmak (kar, lábak, kezek, lábfejek),
- szédülés,
- erős fáradtságérzet,
- láz,
- hidegrázás,
- szemviszketés,
- hólyagok a szájüregben,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök.

Vérvizsgálattal kimutatható nagyon gyakori mellékhatások:

- a csontvelőben lévő sejtek kóros elváltozásai,
- a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) májenzim szintjének növekedése.

Gyakori mellékhatások

10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet:

- szorongás,
- depresszió,
- hidegérzet,
- általános rossz közérzet,
- szemproblémák, 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), bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, bőrelváltozás,
- ínyvérzés,
- hátfájás,
- izomfájdalom,
- csontfájdalom,
- gyengeség (aszténia),
- folyadékfelhalmozódás miatt a szövetek duzzanata a lábban,
- kóros színű vizelet,
- a lép vérrellátásának zavara (lépinfarktus),
- orrfolyás.

Vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások

- izomleépülés miatt emelkedett enzimszintek (kreatin-foszfokináz),
- vasfelhalmozódás a szervezetben (vastűlterhelés),
- vércukorszint csökkenése (hipoglikémia),
- emelkedett bilirubinszint a vérben (a bilirubin 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 Önél 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 Viatris-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) 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 gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Eltrombopag Viatris?

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: hipromellóz (E464), makrogol 3350 (E1521), magnézium-sztearát, mannit (E421), mikrokristályos cellulóz (E463), povidon, karboximetil-keményítő-nátrium, titán-dioxid (E171), hidroxipropil-cellulóz, talkul (E553b).

Az Eltrombopag Viatris 50 mg filmtabletta vörös vas-oxidot (E172ii), sárga vas-oxidot (E172iii) és indigókármint (E132) is tartalmaz.

Az Eltrombopag Viatris 75 mg filmtabletta vörös vas-oxidot (E172ii) és indigókármint (E132) is tartalmaz.

Milyen az Eltrombopag Viatris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Eltrombopag Viatris 12,5 mg filmtabletta fehér vagy törtfehér színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tablettát (tablettát), az egyik oldalán mélynyomású „L” jelzéssel.

Az Eltrombopag Viatris 25 mg filmtabletta fehér vagy törtfehér színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tablettát (tablettát), az egyik oldalán mélynyomású „25” jelzéssel.

Az Eltrombopag Viatris 50 mg filmtabletta barna színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tablettát (tablettát), az egyik oldalán mélynyomású „50” jelzéssel.

Az Eltrombopag Viatris 75 mg filmtabletta rózsaszínű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tablettát (tablettát), az egyik oldalán mélynyomású „75” jelzéssel.

Alumínium buborékcsoomagolás, 14 vagy 28 filmtablettát tartalmazó dobozban vagy 84 (3 × 28) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban vagy 14 x 1 vagy 28 x 1 adagonként perforált filmtablettát tartalmazó dobozban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN, Írország

Gyártó

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.
Marathonos Ave. 95, Pikermi, Attiki, 19009, Görögország

Viatris Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v.d. Hohe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Hohe,
Németország

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

ViatriS ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

ViatriS Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

ViatriS OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

ViatriS Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

ViatriS Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

ViatriS Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

ViatriS Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

ViatriS Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

ViatriS Italia S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

ViatriS SIA
Tel: +371 676 055 80

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: +356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

ViatriS AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

ViatriS Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

ViatriS Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: +351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

ViatriS d.o.o.
Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika

ViatriS Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

ViatriS Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

ViatriS AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: [ÉÉÉÉ. hónap]

Egyéb információforrások

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