

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revolade 12,5 mg filmtabletta
Revolade 25 mg filmtabletta
Revolade 50 mg filmtabletta
Revolade 75 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Revolade 12,5 mg filmtabletta

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

Revolade 25 mg filmtabletta

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

Revolade 50 mg filmtabletta

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

Revolade 75 mg filmtabletta

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Revolade 12,5 mg filmtabletta

Fehér színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmtabletta (megközelítőleg 7,9 mm átmérőjű), egyik oldalán mélynyomású „GS MZ1” és „12,5” jelzéssel.

Revolade 25 mg filmtabletta

Fehér színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmtabletta (megközelítőleg 10,3 mm átmérőjű), egyik oldalán mélynyomású „GS NX3” és „25” jelzéssel.

Revolade 50 mg filmtabletta

Barna színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmtabletta (megközelítőleg 10,3 mm átmérőjű), egyik oldalán mélynyomású „GS UFU” és „50” jelzéssel.

Revolade 75 mg filmtabletta

Rózsaszín színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmtabletta (megközelítőleg 10,3 mm átmérőjű), egyik oldalán mélynyomású „GS FFS” és „75” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

A Revolade 6 hónapja vagy annál hosszabb ideje fennálló primer immun thrombocytopenia (ITP) kezelésére javallott olyan 1 évesnél idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akik más kezelésekre (pl. kortikoszteroidok, immunglobulinok) nem reagálnak (lásd 4.2 és 5.1 pont).

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

A Revolade felnőtteknél a súlyos, szerzett aplasticus anaemia (SAA) kezelésére javallott a korábbi immunszuppresszív kezelésre refrakter vagy a jelentős mértékben előkezelt és haemopoetikus összejt transzplantációra nem alkalmas felnőtt betegeknél (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az eltrombopag-kezelést a haematológiai betegségek vagy a krónikus hepatitis C és szövődményeinek kezelésében jártas szakorvos 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.

A por belsőleges szuszpenzióhoz magasabb eltrombopag-expozíciót okozhat, mint a tabletta gyógyszerforma (lásd 5.2 pont). A tabletta és a por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformájú készítmények közötti váltáskor a thrombocytaszámot 2 hétig hetente monitorozni kell.

Immun (primer) thrombocytopenia

A $\geq 50\,000$ /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 betegeknél 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 monitorozni 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 dózisének 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 másik 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.

Súlyos aplasticus anaemia

Kezdő adagolási rend

Az eltrombopag-kezelést naponta egyszer 50 mg-mal kell indítani. Kelet-/délkelet-ázsiai származású betegeknél az eltrombopag-kezelést naponta egyszer 25 mg-os, csökkentett dózissal kell kezdeni (lásd 5.2 pont). A kezelés nem kezdhető el abban az esetben, ha a betegnél 7-es kromoszóma cytogenetikai rendellenesség áll fenn.

Monitorozás és dózismódosítás

A haematológiai válasz függvényében dózistitrlás szükséges, általában legfeljebb 150 mg-ig, amely az eltrombopag-kezelés megkezdését követően legfeljebb 16 hetet vehet igénybe (lásd 5.1 pont). Az eltrombopag dózisát 50 mg-onként kell módosítani minden második héten, szükség szerint addig, hogy a $\geq 50\,000$ /mikroliteres vérlemezkeszám célérték elérésre kerüljön. A naponta egyszer 25 mg-ot szedő betegeknél, a dózis 50 mg-onkénti emelése előtt a dózist napi 50 mg-ra kell növelni. Ne lépje túl a napi 150 mg-os dózist. Az eltrombopag-kezelés alatt mindvégig rendszeresen ellenőrizni kell a klinikai haematológiai állapotot és a májfunkciós eredményeket, és az eltrombopag adagolási rendjét a 3. táblázatban ismertetett módon, a vérlemezkeszám alapján kell módosítani.

3. táblázat Az eltrombopag dózisének módosítása súlyos aplasticus anaemiában

Vérlemezkeszám	Dózismódosítás vagy válasz
< 50 000/mikroliter legalább 2 hetes kezelés után	A napi dózist 50 mg-mal kell emelni, legfeljebb napi 150 mg-ig. Naponta 25 mg-ot szedő betegeknél emelje a dózist napi 50 mg-ra, mielőtt elkezdene az 50 mg-onkénti dózismódosítást.
$\geq 50\,000$ /mikroliter - $\leq 150\,000$ /mikroliter	Az eltrombopag legkisebb szükséges dózisát kell alkalmazni, amely a vérlemezkeszám fenntartásához szükséges.
$> 150\,000$ /mikroliter - $\leq 250\,000$ /mikroliter	A napi dózist 50 mg-mal kell csökkenteni. Várni kell 2 hétig, hogy ennek és valamennyi ezt követő dózismódosításnak a hatását értékelni lehessen
$> 250\,000$ /mikroliter	Az eltrombopag adását le kell állítani legalább egy hétre. Ha a vérlemezkeszám $\leq 100\,000$ /mikroliter, 50 mg-mal kisebb napi dózissal újra kell kezdeni a kezelést.

A dózis csökkentése három sejtvonalban (fehérvérsejt, vörösvértest és vérlemezke) terápiás választ adóknál

Azoknál a betegeknél – beleértve a transzfúzióra nem szoruló betegeket is – akik legalább 8 héten át tartó három sejtvonalban választ mutatnak, az eltrombopag dózisa 50%-kal csökkenthető.

Ha a vérkép csökkentett dózis mellett 8 hét után is stabil marad, az eltrombopag-kezelést abba kell hagyni, és a vérképet rendszeresen ellenőrizni kell. Ha a vérlemezkeszám $30\,000$ /mikroliter alá, a hemoglobinszint 9 g/dl alá csökken, illetve az abszolút neutrofilszám (ANC) $0,5 \times 10^9/\text{l}$ alá csökken, az eltrombopag-kezelés a korábbi hatásos dózissal újakezdhető.

A kezelés abbahagyása

Ha 16 hetes eltrombopag-kezelés után nem következik be haematológiai válasz, a kezelést abba kell hagyni. Új cytogenetikai rendellenességek észlelésekor értékelni kell, hogy helyes-e az eltrombopag-kezelés folytatása (lásd 4.4 és 4.8 pont). Túlzott vérlemezkeszám válaszok (amint a 3. táblázat mutatja) vagy a májfunkciós vizsgálati eredmények jelentős eltérései szintén szükségessé teszik az eltrombopag-kezelés abbahagyását (lásd 4.8 pont).

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-kezelés megkezdését követően a dózis emelése előtt 3 hétig megfigyelés alatt kell tartani.

Nem szükséges dózismódosítás a krónikus HCV-ben és enyhe májkárosodásban (Child–Pugh pontszám ≤ 6) szenvedő betegeknél. A krónikus HCV-s, valamint az olyan SAA-s betegeknél, akiknek májkárosodása is van, az eltrombopag-kezelést naponta egyszer 25 mg dózissal kell kezdeni (lásd 5.2 pont). A májkárosodásban szenvedő betegeket az eltrombopag-kezelés megkezdését követően a dózis emelése előtt 2 hétig megfigyelés alatt kell tartani.

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 és SAA-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 serdülőkorú 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

A Revolade 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 eltrombopag biztonságosságát és hatásosságát SAA-ban szenvedő (18 év alatti) gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

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-betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban nagyobb gyakorisággal fordult elő hepaticus dekompenzáció (ascites, hepaticus encephalopathia, varix vérzés, spontán bakteriális peritonitis) az eltrombopag-karon (11%), mint a placebokaron (6%). Azoknál a betegeknél, akiknél alacsony albuminszint (≤ 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 körültekintő 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-betegekkel végzett kontrollos vizsgálatokban (n = 1439), 955, eltrombopaggal kezelt beteg közül 38-nál (4%), illetve 484, placebóval 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 placebocsoportban). 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 körültekintő 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 placebocsoportban a 145 beteg közül kettőnél (1%) tapasztaltak thromboemboliás eseményt (egy a portalis vénás rendszerben és egy myocardialis infarctus). A 6 eltrombopaggal kezelt beteg közül ötnél alakult ki thromboticus szövődmény > 200 000/mikroliter vérlemezkeszámnál és az eltrombopag utolsó 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 ismerten előfordulnak thromboembolára hajlamosító kockázati tényezők, beleértve, de nem kizárólagosan, az öröklött (pl. V. vagy Leiden faktor) vagy szerzett (pl. ATIII-hiány, antifosfolipid 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 leállítását követően

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 thrombocyt-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 thrombocyt-aggregáció-gátló szerek adásának leállítása, a véralvadásgátlás felfüggesztése vagy a thrombocyt 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 csontvelőfibrozis kockázata

Az eltrombopag fokozhatja a csontvelőben a retikulinstok 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 vizsgálatát, a fehérvérsejtszám minőségi összetételének meghatározásával. Ha éretlen vagy dysplasiás sejtek láthatók, meg kell vizsgálni a perifériás vérkenetet az új vagy súlyosbodó kóros morfológiai eltérések (pl. könnycsepp 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 betegségeket, pl. az MDS progresszióját. A TPO-R-agonisták növekedési faktorok, melyek a thrombopoietikus progenitor sejtek expanziójához, differenciálódásához és vérlemezke-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 idősebb 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.

A Revolade hatásosságát és biztonságosságát az MDS miatt kialakult thrombocytopenia kezelésében nem igazolták. A Revolade 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 dózissá) végzett II. fázisú, refrakter SAA klinikai vizsgálatban (ELT112523) az új cytogenetikai rendellenességek incidenciája 17,1% volt (7/41 felnőtt beteg, akik közül 4-nél 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 rágeszélőknél szürkehályogot okozott (lásd 5.3 pont). Interferon alapú kezelésben részesülő, thrombocytopeniás HCV-s betegekkel végzett kontrollos vizsgálatokban (n = 1439), az eltrombopaggal kezelt csoportba tartozók 8%-ánál, illetve a placebóval kezelt csoportba tartozók 5%-ánál jelentették a meglévő szürkehályog progresszióját vagy következményes szürkehályogot. 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. A 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 vérlemezkeszámban 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 és serdülők esetében is.

Laboratóriumi vizsgálatokra gyakorolt hatás

Az eltrombopag erőteljesen színezett, így bizonyos laboratóriumi vizsgálatokra hatással lehet. Revolade-et 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 dózisával 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 dózisának 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 tesztsubsztrátok 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) tesztsubsztrátok 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 $AUC_{(0-\tau)}$ -értékét, azonban a $C_{\max}$ -ot 20%-kal növelte, míg a $C_{\min}$ -t 32%-kal csökkentette. A $C_{\min}$ csökkenésének klinikai jelentőségét nem igazolták. A HCV-szuppresszió fokozott klinikai és laboratóriumi ellenőrzése javasolt.

Egyéb gyógyszerek hatása az eltrombopagra

Ciklosporin

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

Polivalens kationok (kelátképzés)

Az eltrombopag kelátot képez a polivalens kationokkal, így a vassal, a kalciummal, a magnéziummal, az alumíniummal, a szelénnel és a cinkkel. Egyetlen 75 mg-os eltrombopag 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 dózisát 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 együttes adása 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 együttadása 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). Embereknél a lehetséges kockázat mértéke nem ismert.

A Revolade nem javasolt terhesség alatt.

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A Revolade nem javasolt fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknek.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eltrombopag ill. metabolitjai kiválasztódnak-e az emberi anyatejbe. Az állatokkal végzett kísérletek arra utalnak, hogy az eltrombopag valószínűleg kiválasztódik az anyatejbe (lásd 5.3 pont); ezért a szoptatott csecsemőre vonatkozó kockázat nem zárható ki. A Revolade 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 észlelhetővel hasonló expozíciók mellett nem tapasztaltak a hím vagy nőstény patkányok termékenységre gyakorolt hatást. Mindamellett az emberekre gyakorolt kockázat nem zárható ki (lásd 5.3 pont).

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

Az eltrombopag elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A beteg ítélőképességét, motorikus és kognitív képességeit igénylő tevékenységek elvégzésének megítélésakor 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, a Revolade biztonságosságát felnőtt betegeknél (N = 763) az összesített, kettős vak, placebokontrollos TRA100773A és B, TRA102537 (RAISE) és TRA113765 vizsgálatok alapján értékelték, amelyekben 403 beteg kapott Revolade-et, 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.

A Revolade 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 Revolade (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 Revolade (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 betegeknél

Az ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 főt kezeltek eltrombopaggal) és az ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálatok voltak, a Revolade hatásosságának és biztonságosságának értékelésére, HCV-fertőzésben szenvedő thrombocytopeniás betegeknél, akik egyébként alkalmasak az antivirális terápia megkezdésére. A HCV-vizsgálatokban a biztonságossági populáció magában foglalt minden olyan beteget, aki az ENABLE 1 vizsgálat 2. részében (Revolade-kezelés n = 450, placebokezelés n = 232) és az ENABLE 2 (Revolade-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, Revolade n = 955 és placebo n = 484). A legjelentősebb súlyos mellékhatások a hepatotoxicitás, illetve a thromboticus/thromboemboliás események voltak. A leggyakoribb (a betegek legalább 10%-ánál előforduló) mellékhatások a fejfájás, anaemia, étvágycsökkenés, köhögés, hányinger, hasmenés, hyperbilirubinaemia, alopecia, viszketés, izomfájdalom, láz, fáradtság, influenzaszerű megbetegedés, gyengeség, hidegrázás és oedema voltak.

Súlyos aplasticus anaemia felnőtt betegeknél

A Revolade biztonságosságát SAA-s felnőtteknél 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 gyermekeknél és serdülőknél

A Revolade biztonságosságát relabáló/refrakter (A kohorsz; n = 14) vagy még nem kezelt (B kohorsz; n = 37) SAA-s gyermekeknél és serdülőknél nyílt elrendezésű, nem kontrollós, intraindividuális dózisszkalációs 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 betegnél (56,9%), hepatotoxicitás 39 betegnél (76,5%), thromboemboliás események 2 betegnél (3,9%), valamint klonális evolúció vagy citogenetikai rendellenesség 1 betegnél (2,0%). Összességében az SAA-s gyermekeknél 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 forgalomba hozatalt követő jelentésekben előforduló mellékhatások az alábbiakban a MedDRA szerinti szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra (4., 5. és 6. 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).

4. táblázat Mellékhatások az ITP vizsgálati csoportban

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

Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Paraesthesia, hypaesthesia, aluszékonyság, migrén
	Nem gyakori	Tremor, egyensúlyzavar, dysaesthesia, hemiparesis, aurával járó migrén, perifériás neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia, beszédzavar, toxikus neuropathia, vascularis fejfájás
Szembetegségek és 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 egyensúlyérzékelő 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
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Mélyvénás thrombosis, haematoma, hóhullámok
	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, orális diszkomfortérzés
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	Bőrkiütés, alopecia, hyperhidrosis, generalizált pruritus, petechiák
	Nem gyakori	Urticaria, dermatosis, hideg verejték, erythema, melanosus, 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
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, idegentestérzés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett szérumszint alkalikus-foszfátáz-szint
	Nem gyakori	Emelkedett szérumszint albuminszint, emelkedett összfehérjesszint, csökkent szérumszint albuminszint, emelkedett vizelet pH
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	Napégés
♦ A gyermek- és serdülőkorú betegek vizsgálataiban megfigyelt további mellékhatások (1 és betöltött 18. életév közötti életkorúak). † A glutamát-piruvát-transzamináz-szint és a glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint emelkedése előfordulhat egyszerre, habár kisebb gyakorisággal. ‡ Csoportosított kifejezés az akut vesekárosodás és a veseelégtelenség preferált kifejezések alapján.		

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

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Gyakori	Húgyúti fertőzés, felső légúti fertőzés, bronchitis, nasopharyngitis, influenza, orális herpes
	Nem gyakori	Gastroenteritis, pharyngitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Gyakori	A máj malignus daganata
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anaemia
	Gyakori	Lymphopenia
	Nem gyakori	Haemolyticus anaemia
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Csökkent étvágy
	Gyakori	Hyperglykaemia, kóros testtömegcsökkenés
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Depressio, szorongás, alvászavar
	Nem gyakori	Zavartság, agitáció

Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Szédülés, figyelemzavar, ízérzékelési zavar, hepaticus encephalopathia, levertség, memóriazavar, paraesthesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Szürkehályog, retinális exszudáció, száraz szem, ocularis icterus, retina vérzés
A fül és az egyensúlyérzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Palpitációk
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Köhögés
	Gyakori	Dyspnoe, oropharyngealis fájdalom, terhelésre jelentkező dyspnoe, produktív köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger, hasmenés
	Gyakori	Hányás, ascites, hasi fájdalom, gyomortáji fájdalom, dyspepsia, szájszárazság, székrekedés, puffadás, fogfájás, stomatitis, gastrooesophagealis reflux betegség, aranyér, hasi diszkomfortérzés, oesophagus varixok
	Nem gyakori	Oesophagus varix vérzés, gastritis, stomatitis aphthosa
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Hyperbilirubinaemia, sárgaság, gyógyszer okozta májkárosodás
	Nem gyakori	Vena portae thrombosis, májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Pruritus
	Gyakori	Bőrkiütés, bőrszárazság, ekcéma, viszkető bőrkiütés, erythema, hyperhidrosis, generalizált pruritus, alopecia
	Nem gyakori	Bőrelváltozás, bőrelszíneződés, bőr hyperpigmentatio, éjszakai izzadás
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Myalgia
	Gyakori	Arthralgia, izomgörcs, hátfájás, végtagfájdalom, musculoskeletalis fájdalom, csontfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	Thromboticus microangiopathia akut veseelégtelenséggel [†] , 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.		

6. 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 diszkomfortérzés, 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, bőrküítés, pruritus, urticaria, bőrlaesusio, maculosus bőrküítés
	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 kontrollos és két nem kontrollos 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-betegnek 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 körütekintő 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 kontrollos ITP-vizsgálatban megfigyelték, hogy a kezelés befejezését követően a vérlemezkesszám átmenetileg a kiindulási érték alá csökkent az eltrombopag-csoport 8%-ánál és a placebocsoport 8%-ánál (lásd 4.4 pont).

Retikulinfelszaporodás a csontvelőben

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

Cytogenetikai rendellenességek

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

Túladagolás esetén a vérlemezkeszám rendkívüli módon megemelkedhet, és ez thromboticus/thromboemboliás szövődményekhez vezethet. Túladagolás esetén mérlegelni kell valamilyen fémkation-tartalmú készítmény, pl. kalcium-, alumínium- vagy magnézium-készítmények *per os* adagolását, hogy kelátot képezzen az eltrombopaggal, és így csökkentse a felszívódást. Gondosan ellenőrizni kell a 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 csúcscértéke 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 egykaros, 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 ($p < 0,001$) (7. 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.

7. táblázat A RAISE vizsgálat másodlagos hatásossági 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%) véglegesen 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 $< 30\,000$ /mikroliter-ől; a vizsgálatból $200\,000$ /mikroliternél magasabb vérlemezkeszám miatt idő előtt kivont betegeket válaszadónak tekintették, azokat, akik más okból léptek ki vizsgálatból, választ nem adónak tekintették, tekintet nélkül a vérlemezkeszáma. Összesen 114, korábban ITP miatt kezelt beteget randomizáltak 2:1 arányban eltrombopagra (n = 76) és placebo (n = 38) (8. táblázat).

8. táblázat A TRA100773B vizsgálat hatásossági eredményei

	Eltrombopag N = 76	Placebo N = 38
A legfontosabb elsődleges végpontok		
Hatásossági analízisre alkalmas, n	73	37
Legfeljebb 42 napos adagolás után ≥ 50 000/mikroliter vérlemezkesszámot elérő betegek (a kiindulási < 30 000/mikroliter értékhez képest), n (%) <i>p</i> -érték ^a	43 (59)	6 (16)
	< 0,001	
A legfontosabb másodlagos végpontok		
Betegek, akiket a 43. napon vérzés szempontjából értékeltek, n	51	30
Vérzés (WHO 1–4. fokozat) n (%) <i>p</i> -érték ^a	20 (39)	18 (60)
	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 alcsoporthoz tartoztak, 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 dózisz vizsgálat (6 hetes kezelés 4 hét szünettel 3 ciklusban) azt mutatta, hogy a többszöri eltrombopag-kezelés 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 egykaros, II. fázisú vizsgálatban olyan ITP-s betegek vettek részt, akiket eltrombopaggal kezelték az első vonalban alkalmazott kortikoszteroidok kudarcát követően, a diagnózis óta eltelt időre való tekintet nélkül. Összesen 105 beteget vontak be a vizsgálatba, akik naponta egyszer 50 mg dózissal kezdték meg az eltrombopag-kezelést (a dózis naponta egyszer 25 mg volt a kelet- vagy délkelet-ázsiai felmenőkkel rendelkező betegeknél). A kezelési időszak során az adott beteg vérlemezkesszáma szerint módosították az eltrombopag dózist azzal a céllal, hogy a vérlemezkesszám elérje vagy meghaladja a $100\ 000$ /mikrolitert.

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

A kezelés abbahagyása után fennmaradó tartós válasz elemzése

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

A fokozatos dóziscsökkentés időtartamát egyénileg állapították meg a 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 abbahagyásáig már csak minden második napon adtak 25 mg-os dózist 2 hétig. Kelet- vagy délkelet-ázsiai felmenőkkel rendelkező betegeknél kisebb – minden második héten $12,5\text{ mg-os}$ – lépésekkel végezték a fokozatos dóziscsökkentést. Amennyiben relapszus (meghatározása: $30\,000$ /mikroliter alatti vérlemezkeszám) következett be, a betegeknél újabb eltrombopag-kezelést ajánlottak fel, amelyet a megfelelő kezdődózissal indítottak.

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

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

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

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

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

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

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

9. 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 $n = 105$ beteggel, 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) vérlemezkeszám kiindulási értéke 16 000/mikroliter (7800–28 000/mikroliter) volt.

A vérlemezkeszámban megnyilvánuló választ – meghatározása: a vérlemezkeszám $\geq 50\,000$ /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 betegekénél (95%-os CI: 60%–86%), 76% volt a 3–<6 hónapja diagnosztizált perzisztáló ITP-s betegekénél (95%-os CI: 53%–92%), 72% volt a 6– ≤ 12 hónapja diagnosztizált perzisztáló ITP-s betegekénél (95%-os CI: 47%–90%) és 87% volt a krónikus ITP-s betegekénél (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 betegekénél (95%-os CI: 56%–83%), 81% volt a 3–<6 hónapja diagnosztizált perzisztáló ITP-s betegekénél (95%-os CI: 58%–95%), 72% volt a 6– ≤ 12 hónapja diagnosztizált perzisztáló ITP-s betegekénél (95%-os CI: 47%–90,3%) és 80% volt a krónikus ITP-s betegekénél (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 betegekénél 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 gyermekeknél 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-ra ($n = 29$). Az eltrombopag dózisát az individuális vérlemezkeszám alapján módosítani lehetett.

Összességében az eltrombopagot kapó betegek szignifikánsan nagyobb aránya (40%) érte el az elsődleges végpontot, mint placebót kapó betegekénél (3%) (esélyhányados: 18,0 [95%-os CI: 2,3, 140,9] $p < 0,001$), ami mindhárom életkor kohorszban hasonló volt (10. táblázat).

10. táblázat Tartós thrombocyta-válaszarányok életkor-kohorszonként a krónikus ITP-s gyermekeknél 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 korábbi 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 11. táblázat). A tartós virológiai választ mutató betegek arányában történt javulás következetesen előfordult a randomizációs rétegek mindegyik alcsoportjában (kiindulási vérlemezkeszám (< 50 000 vs. $\geq$ 50 000), vírusterhelés (< 800 000 NE/ml vs. $\geq$ 800 000 NE/ml) és genotípus (2/3 vs. 1/4/6)).

11. 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
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						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/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 mg-tól 1200 mg-ig, 2 adagra elosztva, <i>per os</i>)					
^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 mg-tól 1400 mg-ig, 2 adagra elosztva, <i>per os</i>)					
^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 placebohoz 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 placebohoz viszonyítva (45% vs. 27%). Az eltrombopag-kezelés késleltette és csökkentette a peginterferon dóziscsökkentésének számát.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az eltrombopag vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől szekunder thrombocytopeniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Súlyos aplasticus anaemia

Az eltrombopagot egy egykaros, egy központos, nyílt elrendezésű vizsgálatban tanulmányozták 43 SAA-ban szenvedő, refrakter thrombocytopeniás betegnél, akik korábban legalább egy immunszuppresszív kezelésben (IST) részesültek, és vérlemezkeszámuk $\leq 30\,000$ /mikroliter volt.

A betegek többségét (33 főt; 77%) „primer refrakter betegségben” szenvedőnek tekintették, melynek meghatározása, hogy nincs a korábbi immunszuppresszív kezelésre adott megfelelő terápiás válasz egyetlen sejtvonalon sem. A fennmaradó 10 beteg nem adott kielégítő thrombocyta válaszreakciót a korábbi kezelésekre. Korábban mind a 10 beteg legalább 2 immunszuppresszív kezelést kapott, 50%-uk pedig legalább 3 korábbi immunszuppresszív kezelésben részesült. Kizárták a résztvevők köréből a Fanconi anaemiával diagnosztizált, valamint a megfelelő kezelésre nem reagáló fertőzésben szenvedő betegeket és azokat, akiknél a neutrophil sejtekben a PNH klón aránya 50% vagy afeletti volt.

A kiindulási időpontban a vérlemezkeszám medián értéke 20 000/mikroliter, a hemoglobinszint 8,4 g/dl, az abszolút neutrofil sejt szám $0,58 \times 10^9/l$ és az abszolút reticulocytaszám $24,3 \times 10^9/l$ volt. A betegek 86%-a volt vörösvértest transzfúzió-dependens, míg 91%-a vérlemezke transzfúzió-dependens. A betegek többsége (84%) korábban legalább 2 immunszuppresszív kezelésben részesült. A kiindulási időpontban három betegnél állt fenn cytogenetikai rendellenesség.

Az elsődleges végpont a 12 hetes eltrombopag-kezelést követő haematológiai válasz volt. A haematológiai választ az alábbi kritériumok egyikének vagy többnek a teljesüléseként definiálták: 1) a vérlemezkeszám a kiindulási értékhez 20 000/mikroliterrel nagyobb értékre emelkedik vagy a vérlemezkeszám transzfúziós szükséglet nélkül legalább 8 héten át stabil; 2) a hemoglobinszint legalább 1,5 g/dl-rel emelkedik vagy a vörösvértest transzfúziók száma ≥ 4 egységgel csökken 8 egymást követő héten; 3) az abszolút neutrofil sejt szám (ANC) 100%-os növekedése, vagy $0,5 \times 10^9/l$ fölé való emelkedése.

A haematológiai válaszarány 40% volt (17/43 beteg; 95%-os CI 25, 56), a válaszreakciók többsége egy sejtvonalas válaszreakció volt (13/17, 76%) míg volt három esetben két sejtvonalas és egy esetben három sejtvonalas válaszreakció a 12. héten. Az eltrombopag adását 16 hét után abbahagyták, ha nem észleltek haematológiai válaszreakciót vagy a beteget nem lehetett függetleníteni a transzfúzióktól. A válaszreakciót mutató betegek a vizsgálat kiterjesztett fázisában folytatták a kezelést. Összesen 14 beteg lépett be a vizsgálat kiterjesztett fázisába. Ezek közül a betegek közül 9 ért el több sejtvonalra kiterjedő válaszreakciót, a 9 közül 4 kapta tovább a kezelést, 5-nél fokozatosan csökkentették az eltrombopag dózisát, és fennmaradt a válaszreakció (medián követés: 20,6 hónap, tartomány: 5,7-22,5 hónap). A fennmaradó 5 betegnél abbahagyták a kezelést, háromnál a kiterjesztés 3. hónapjában végzett vizit alkalmával észlelt relapszus miatt.

Az eltrombopag-kezelés során a betegek 59%-ánál (23/39) vált szükségtelessé a transzfúzió (28 nap vérlemezke transzfúzió nélkül), míg 27% (10/37) esetében a vörösvértest transzfúziót lehetett elhagyni (56 nap vörösvértest transzfúzió nélkül). A kezelésre nem reagálóknál a leghosszabb thrombocyta-transzfúzió-mentes időszak 27 nap volt (medián érték). A kezelésre reagálóknál a leghosszabb thrombocyta-transzfúzió-mentes időszak 287 nap volt (medián érték). A kezelésre nem reagálóknál a leghosszabb vörösvértest-transzfúzió-mentes időszak 29 nap volt (medián érték). A kezelésre reagálóknál a leghosszabb vörösvértest-transzfúzió-mentes időszak 266 nap volt (medián érték).

A kiindulási időpontban transzfúzió-dependens, majd terápiás választ mutatók több mint 50%-ánál mind a vérlemezke, mind pedig a vörösvértest transzfúzió szükséglet több mint 80%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest.

Egy refrakter, szerzett aplasticus anaemiás betegekkkel végzett, folyamatban lévő, nem randomizált, II. fázisú, egykaros, nyílt elrendezésű, szupportív jellegű vizsgálat (ELT116826-vizsgálat) előzetes eredményei konzisztens eredményeket mutattak. Az adatok a tervezett 60 beteg közül 21-re korlátozódnak, akiknek az 52%-ánál jelentettek haematológiai válaszreakciót a 6. hónapban. Több sejtvonalra kiterjedő válaszreakciót a betegek 45%-ánál jelentettek.

Gyermekek és serdülők

A *per os* adott eltrombopag hatásosságát refrakter/relabáló SAA-ban szenvedő (A kohorsz; n = 14) vagy még nem kezelt SAA-ban szenvedő (B kohorsz; n = 37), 2–17 éves gyermek- és serdülőkorú betegeknek nyílt elrendezésű, nem kontrolllos, intraindividuális dóziseszkalációs vizsgálatban tanulmányozták (összesített N = 51) (CETB115E2201 vizsgálat) (lásd még: 4.2 pont). Az A kohorszt alkotó 14 beteg közül 6 betegnél refrakter SAA, míg 8 betegnél relabáló SAA állt fenn. Ezek a betegek az alábbi két kezelési protokoll egyike szerinti kezelésben részesültek: 1) eltrombopag és ló eredetű anti-thymocyt globulin (horse anti-thymocyte globulin, hATG) /ciklosporin A (CsA) kombinációja vagy 2) eltrombopag és CsA kombinációja. A B kohorszban 37 immunszuppresszív terápiában nem részesült SAA-s beteget kezeltek hATG és CsA kombinációjával, eltrombopag alkalmazása mellett. A kezelés 26 hétig tartott, amely után még egy 52 hetes követési időszakra és hosszú távú, akár három évig tartó követési időszakra került sor.

Az eltrombopag kezdődózisa napi 25 mg volt az 1–< 6 éves betegeknek, valamint napi 50 mg volt a 6–< 18 éves betegeknek, etnikai hovatartozásukra való tekintet nélkül. Intraindividuális dóziseszkalációra 2 hetenként kerülhetett sor mindaddig, amíg a beteg el nem érte vagy a célzott vérlemezkeszámot, vagy a maximális (150 mg-os) dózist.

A vizsgálat elsődleges célja az eltrombopag farmakokinetikájának jellemzése volt a legnagyobb egyéni dózis dinamikus egyensúlyi állapotában (lásd 5.2 pont). A másodlagos hatásossági célok az összesített válaszarány (overall response rate, ORR) és a thrombocytá válaszarány (platelet response rate, PRR) meghatározása, illetve a vérlemezke- és vörösvértest-transzfúzió szükségtelessé válásának értékelése voltak.

Az összesített válaszarányt azon betegek arányaként definiálták, akik teljes választ (complete response, CR) vagy részleges választ (partial response, PR) értek el. A teljes választ az alábbi kritériumok teljesüléseként definiálták: nincs szükség vérlemezke- és vörösvértest-transzfúzióra; normál, életkornak megfelelő hemoglobinszint; a vérlemezkeszám $> 100 \times 10^9/l$; és az abszolút neutrofilszám $> 1,5 \times 10^9/l$. A részleges választ az alábbi kritériumok közül legalább kettőnek vagy többnek a teljesüléseként definiálták: az abszolút reticulocytaszám $> 30 \times 10^9/l$; a vérlemezkeszám $> 30 \times 10^9/l$; az abszolút neutrofilszám $> 0,5 \times 10^9/l$ értékkel a kiindulási érték feletti, legalább 28 napos thrombocytatranszfúzió-mentes időszak és 56 napos vörösvértesttranszfúzió-mentes időszak mellett. A thrombocytá válaszarányt szintén azon betegek arányaként definiálták, akik teljes választ (complete response, CR) vagy részleges választ (partial response, PR) értek el. A teljes választ a következő kritérium teljesüléseként definiálták: a vérlemezkeszám $> 100 \times 10^9/l$. A részleges választ a következő kritérium teljesüléseként definiálták: a vérlemezkeszám $> 30 \times 10^9/l$.

A teljes populáció medián életkora 10 év volt (tartomány: 2–17 év), a betegek 54,9%-a fiú volt és a betegek 58,8%-a a fehér rasszba tartozott. A medián testtömegindex (body mass index, BMI) $17,9 \text{ kg/m}^2$ volt. Tizenkettő beteg volt < 6 éves korú, és 39 beteg volt 6–< 18 éves korú.

Az ORR 19,6% volt a 12. héten, 52,9% a 26. héten, 45,1% az 52. héten és 45,1% a 78. héten valamennyi betegre vonatkozóan. Az ORR általánosságban magasabb volt az A kohorszban, mint a B kohorszban (például 71,4% ill. 45,9% a 26. héten). A PRR 47,1% volt a 12. héten, 56,9% a 26. héten, 51,0% az 52. héten és 49,0% a 78. héten.

A kiinduláskor vörösvértesttranszfúzió-dependens 42 beteg közül 28 betegnél (az A kohorszban 7 betegnél, a B kohorszban pedig 21 betegnél) lehetett elhagyni a vörösvértest-transzfúziót legalább 56 napra a vizsgálat során. A leghosszabb vörösvértest-transzfúziómentes időszak medián értéke 266 nap volt 34 betegnél (tartomány: 58–1637), 321 volt az A kohorszban (tartomány: 185–1637 nap) és 262 nap volt a B kohorszban (tartomány: 58–1296 nap). A kiinduláskor thrombocytatranszfúzió-dependens 43 beteg közül 33 betegnél (az A kohorszban 8 betegnél, a B kohorszban pedig 25 betegnél) lehetett elhagyni a thrombocytatranszfúziót legalább 28 napra a vizsgálat során. A leghosszabb thrombocytatranszfúzió-mentes időszak medián értéke 263 nap volt 40 betegnél (tartomány: 34–1637 nap), 268 volt az A kohorszban (tartomány: 36–1637 nap) és 250 nap volt a B kohorszban (tartomány: 34–1289 nap).

A biztonságossági eredmények konzisztensek voltak az eltrombopag ismert biztonságossági profiljával (lásd 4.8 pont).

A hatásosságra vonatkozó eredmények nem voltak elegendőek ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni az SAA-s gyermek- és serdülőkorú betegeknél alkalmazott eltrombopag hatásosságára vonatkozóan.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Farmakokinetika

A TRA100773A és TRA100773B vizsgálatokból 88 ITP-s beteg plazma-eltrombopag-koncentráció-idő adatait vetették össze 111 egészséges felnőtt adataival egy populációs PK-elemzésben. Megadták az ITP-s betegek becsült plazma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$ - és C_{max} -értékeit (12. táblázat).

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

Eltrombopag-dózis, naponta egyszer	N	$AUC_{(0-\tau)}^a$, $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$	C_{max}^a , $\mu\text{g}/\text{ml}$
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0; 14,5)
^a $AUC_{(0-\tau)}$ és C_{max} , populációs PK <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 betegekre vonatkozó plazma-eltrombopag C_{max} és $AUC_{(0-\tau)}$ becsült értékeket az összes dózisra vonatkozóan a 13. táblázat tartalmazza.

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

Eltrombopag-dózis (naponta egyszer)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
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)
$AUC_{(0-\tau)}$ és C_{max} -értékek a populációs farmakokinetika alapján, <i>post hoc</i> becsléssel minden egyes beteg legnagyobb dózisához tartozó adatának figyelembe vételével.			

Felszívódás és biohasznosulás

Az eltrombopag *per os* alkalmazás után 2–6 órával kialakuló csúcskoncentrációval szívódik fel. Az eltrombopag egyidejű alkalmazása antacidokkal és egyéb polivalens kationokat tartalmazó 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 $AUC_{(0-\infty)}$ -t eredményezett, mint a filmtabletta gyógyszerforma. Az abszolút orális biohasznosulást embernél nem határozták meg. A vizelettel történő kiválasztódás és a széklettel ürülő metabolitok alapján a gyógyszerrel kapcsolatos anyagok becsült *per os* abszorpciója 75 mg eltrombopag oldat egyszeri alkalmazása után legalább 52% volt.

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Elimináció

A felszívódott eltrombopag nagymértékben metabolizálódik. Elsősorban a széklettel ürül (59%), a 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 (IC_{50} -érték: 2,7 mikromól/l [1,2 mikrogramm/ml]). *In vitro* vizsgálatokban azt is kimutatták, hogy az eltrombopag az emlőrák rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrátja és inhibitora (IC_{50} -érték: 2,7 mikromól/l [1,2 mikrogramm/ml]).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Az eltrombopag farmakokinetikáját károsodott vesefunkciójú felnőtt betegeknél vizsgálták. Egyszeri 50 mg-os dózis adását követően az eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ -értéke közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél 32-36%-kal, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél 60%-kal volt alacsonyabb, mint az egészséges önkénteseknél. Nagyfokú változékonyság és jelentős átfedés volt az expozíciók terén a vesekárosodásban szenvedő betegek és az egészséges önkéntesek között. Plazmafehérjékhez nem kötött eltrombopag (aktív) koncentrációkat ennél a fehérjékhez nagymértékben kötődő gyógyszernél nem mértek. 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 önkéntesnél (31 kelet-ázsiai) és 88 ITP-s betegnél (18 kelet-ázsiai) populációs farmakokinetikai elemzés segítségével értékelték. A populációs farmakokinetikai elemzés becslései alapján a kelet-ázsiai ITP-s betegek plazma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$ -értékei közel 49%-kal magasabbak voltak, összehasonlítva a nem kelet-ázsiai betegekkel, akik főként fehér bőrűek voltak (lásd 4.2 pont).

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

Nem

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

A nem hatását az eltrombopag farmakokinetikájára 635 HCV-s betegnél (260 nő) populációs farmakokinetikai elemzés segítségével értékelték. A modell becslések alapján a HCV-s 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 14. táblázat mutatja.

14. 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		

A 15. táblázat ismerteti a plazma eltrombopag-szinttel kapcsolatos, a legnagyobb egyéni dózis dinamikus egyensúlyi állapotában gyűjtött, a szokásos 50 mg-ra korrigált farmakokinetikai adatait a CETB115E2201-vizsgálatba bevont 38 SAA-s gyermeknél és serdülőnél, akik az eltrombopagot elsővonalbeli kezelésként (B kohorsz) vagy második vonalbeli kezelésként (A kohorsz) kapták. Összességében az eltrombopag clearance értéke alacsonyabb, míg a plazma eltrombopag-expozíció magasabb volt a 2–< 6 éves betegeknél, összehasonlítva a 6–< 18 éves betegekkel.

15. táblázat A steady-state eltrombopag 50 mg-os dózisra korrigált farmakokinetikai paraméterei a CETB115E2201-vizsgálatban a kohorsz és a korcsoport alapján, a legnagyobb egyéni dózishoz (a 12. héten vagy azt követően)

Kezelés	Korcsoport	Statisztika	AUC _(0-τ) (μg×óra/ml)	C _{max} (μg/ml)
A kohorsz (N = 11)	2–< 6 év	n	1	1
		Mértani átlagérték	272	16,1
		Variációs együttható (%, mértani átlag)		
	6–< 18 év	n	5	7
		Mértani átlagérték	306	14,5
		Variációs együttható (%, mértani átlag)	63,8	58,2
B kohorsz (N = 27)	2–< 6 év	n	6	8
		Mértani átlagérték	502	27,1
		Variációs együttható (%, mértani átlag)	65,6	40,6
	6–< 18 év	n	10	15
		Mértani átlagérték	275	15,6
		Variációs együttható (%, mértani átlag)	52,6	47,2
Minden beteg (N = 38)	2–< 6 év	n	7	9
		Mértani átlagérték	460	25,6
		Variációs együttható (%, mértani átlag)	64,9	42,2
	6–< 18 év	n	15	22
		Mértani átlagérték	285	15,2
		Variációs együttható (%, mértani átlag)	54,2	49,5
A kohorsz: az eltrombopagot második vonalbeli kezelésként alkalmazták; B kohorsz: az eltrombopagot elsővonalbeli kezelésként alkalmazták				

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 rágsálóknál, mely dózis- és időfüggő 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 kétéves gyermeknek felel meg) adagolva, az elválasztás előtt álló fiatal patkányoknál ocularis opacitást észleltek (szövetteni vizsgálatot nem végeztek). Ugyanakkor az AUC alapján az ITP-s gyermekeknél és serdülőknél a humán klinikai expozíció 5-szörösének megfelelő, tolerálható dózisokban fiatal patkányoknak adva cataractát nem figyeltek meg. Felnőtt kutyáknál 52 hét után nem észleltek szürkehályogot (az AUC alapján számított, 75 mg/nap 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 renalis 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 dózisonál 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.

Hepatocyta degenerációt és/vagy nekrozist figyeltek meg egérnél, patkánynál és kutyánál, gyakran a szérum-májenzimszintek emelkedésével együtt, megbetegedést vagy halált okozó, illetve rosszul tolerált dózisoknál. Hosszú távú 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 kutyáknál, a rosszul tolerált dózisoknál (az AUC alapján számított, 75 mg/nap dózist kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülő korú ITP-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció több mint 10-szerese vagy több mint 7-szerese, illetve 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegekben 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 hyperostosiszt figyeltek meg patkányoknál napi 60 mg/ttkg nem tolerált dózisnál (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 kísérletsorozatban illetve két *in vivo* kísérletsorozatban 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 tesztorozatban az eltrombopag marginálisan pozitív volt (a mutációk gyakoriságának kevesebb mint 3-szoros növekedése). Ezek az *in vitro* és *in vivo* hatások arra utalnak, hogy az eltrombopag nem jelent genotoxikus kockázatot az emberre.

Reprodukciós toxicitás

Az eltrombopag nem befolyásolta a nőstény fertilitást, a korai embrionális fejlődést, vagy az embriofoetalis fejlődést patkányoknál, legfeljebb napi 20 mg/ttkg-os 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 F₀ nőstény patkányok vemhességére, ellésére és szoptatására, valamint az utódok (F₁) növekedésére, fejlődésére, idegi-viselkedési vagy reprodukciós funkcióira. Az F₀ anyáknál történő gyógyszeralkalmazást követően az eltrombopagot az összes F₁ 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 betegekben alapuló humán klinikai expozíció 10-szerese vagy 7-szerese, illetve 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegekben 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 betegekben alapuló humán klinikai expozíció $\geq$ 4-szerese, illetve 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 3-szorosa). Továbbá, egy klinikai farmakológiai vizsgálatban 36 személynél nem volt bizonyíték arra, hogy a fényérzékenység fokozódott volna 75 mg eltrombopag adagolása után. Ezt a késleltetett fototoxicitási index segítségével mérték. Mindazonáltal, a fényallergia potenciális kockázata nem zárható ki, mivel nem végezhető specifikus preklinikai vizsgálat.

Fiatal állatokkal végzett vizsgálatok

Nem tolerálható dózisokban adagolva, az elválasztás előtt álló fiatal patkányoknál ocularis opacitást észleltek. Tolerálható dózisoknál nem figyeltek meg ocularis opacitást (lásd fent a „Farmakológiai biztonságossági és ismételt adagolású 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

Revolade 12,5 mg filmtabletta

Tablettamag

magnézium-sztearát
mannit (E421)
mikrokristályos cellulóz
povidon
karboximetilkeményítő-nátrium

Tablettabevonat

hipromellóz (E464)
makrogol 400 (E1521)
poliszorbát 80 (E433)
titán-dioxid (E171)

Revolade 25 mg filmtabletta

Tablettamag

magnézium-sztearát
mannit (E421)
mikrokristályos cellulóz
povidon
karboximetilkeményítő-nátrium

Tablettabevonat

hipromellóz (E464)
makrogol 400 (E1521)
poliszorbát 80 (E433)
titán-dioxid (E171)

Revolade 50 mg filmtabletta

Tablettamag

magnézium-sztearát
mannit (E421)
mikrokristályos cellulóz
povidon
karboximetilkeményítő-nátrium

Tablettabevonat

hipromellóz (E464)
vörös vas-oxid (E172)
sárga vas-oxid (E172)
makrogol 400 (E1521)
titán-dioxid (E171)

Revolade 75 mg filmtabletta

Tablettamag

magnézium-sztearát
mannit (E421)
mikrokristályos cellulóz
povidon
karboximetilkeményítő-nátrium

Tablettabevonat

hipromellóz (E464)
vörös vas-oxid (E172)
fekete vas-oxid (E172)
makrogol 400 (E1521)
titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Filmdoboz

14 vagy 28 filmdobozt tartalmazó alumínium buborékcsoomagolás (PA/Al/PVC/Al) dobozban, és 84 (3 × 28) filmdobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

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 FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Revolade 12,5 mg filmdoboz

EU/1/10/612/010
EU/1/10/612/011
EU/1/10/612/012

Revolade 25 mg filmdoboz

EU/1/10/612/001
EU/1/10/612/002
EU/1/10/612/003

Revolade 50 mg filmdobéta

EU/1/10/612/004

EU/1/10/612/005

EU/1/10/612/006

Revolade 75 mg filmdobéta

EU/1/10/612/007

EU/1/10/612/008

EU/1/10/612/009

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. március 11.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. január 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revolade 25 mg por belsőleges szuszpenzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges szuszpenzióhoz

Vöröses barna–sárga por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

A Revolade 6 hónapja vagy annál hosszabb ideje fennálló primer immun thrombocytopenia (ITP) kezelésére javallott olyan 1 évesnél idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akik más kezelésekre (pl. kortikoszteroidok, immunglobulinok) nem reagálnak (lásd 4.2 és 5.1 pont).

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

A Revolade felnőtteknél a súlyos, szerzett aplasticus anaemia (SAA) kezelésére javallott a korábbi immunszuppresszív kezelésre refrakter vagy a jelentős mértékben előkezelt és haemopoetikus összejt transzplantációra nem alkalmas felnőtt betegeknél (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az eltrombopag-kezelést a haematológiai betegségek vagy a krónikus hepatitis C és szövődményeinek kezelésében jártas szakorvos 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.

A por belsőleges szuszpenzióhoz magasabb eltrombopag-expozíciót okozhat, mint a tablettá gyógyszerforma (lásd 5.2 pont). A tablettá és a por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformájú készítmények közötti váltáskor a thrombocytaszámot 2 hétig hetente monitorozni kell.

Immun (primer) thrombocytopenia

A $\geq 50\,000$ /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 betegeknél 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 az 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 monitorozni 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 másik megoldásként a másnapenkénti 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 betegeknel 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 betegeknel 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 leállítás

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.

Súlyos aplasticus anaemia

Kezdő adagolási rend

Az eltrombopag-kezelést naponta egyszer 50 mg-mal kell indítani. Kelet-/délkelet-ázsiai származású betegeknel az eltrombopag-kezelést naponta egyszer 25 mg-os, csökkentett dózissal kell kezdeni (lásd 5.2 pont). A kezelés nem kezdhető el abban az esetben, ha a betegnél 7-es kromoszóma cytogenetikai rendellenesség áll fenn.

Monitorozás és dózismódosítás

A haematológiai válasz függvényében dózistitrlás szükséges, általában legfeljebb 150 mg-ig, amely az eltrombopag-kezelés megkezdését követően legfeljebb 16 hetet vehet igénybe (lásd 5.1 pont). Az eltrombopag dózisát 50 mg-onként kell módosítani minden második héten, szükség szerint addig, hogy a ≥ 50 000/mikroliteres vérlemezkeszám célérték elérésre kerüljön. A naponta egyszer 25 mg-ot szedő betegeknel, a dózis 50 mg-onkénti emelése előtt a dózist napi 50 mg-ra kell növelni. Ne lépje túl a napi 150 mg-os dózist. Az eltrombopag-kezelés alatt mindvégig rendszeresen ellenőrizni kell a klinikai haematológiai állapotot és a májfunkciós eredményeket, és az eltrombopag adagolási rendjét a 3. táblázatban ismertetett módon, a vérlemezkeszám alapján kell módosítani.

3. táblázat Az eltrombopag-dózisának módosítása súlyos aplasticus anaemiában

Vérlemezkeszám	Dózismódosítás vagy válasz
< 50 000/mikroliter legalább 2 hetes kezelés után	A napi dózist 50 mg-mal kell emelni, legfeljebb napi 150 mg-ig. Naponta 25 mg-ot szedő betegeknél emelje a dózist napi 50 mg-ra, mielőtt elkezdené az 50 mg-onkénti dózisznövelést.
≥ 50 000/mikroliter - ≤ 150 000/mikroliter	Az eltrombopag legkisebb szükséges dózisát kell alkalmazni, amely a vérlemezkeszám fenntartásához szükséges.
> 150 000/mikroliter - ≤ 250 000/mikroliter	A napi dózist 50 mg-mal kell csökkenteni. Várni kell 2 hétig, hogy ennek és valamennyi ezt követő dózismódosításnak a hatását értékelni lehessen
> 250 000/mikroliter	Az eltrombopag adását le kell állítani legalább egy hétre. Ha a vérlemezkeszám ≤ 100 000/mikroliter, 50 mg-mal kisebb napi dózissal újra kell kezdeni a kezelést.

A dózis csökkentése három sejtvonalban (fehérvérsejt, vörösvértest és vérlemezke) terápiás választ adóknál

Azoknál a betegeknél – beleértve a transzfúzióra nem szoruló betegeket is – akik legalább 8 héten át tartó három sejtvonalban választ mutatnak, az eltrombopag dózisa 50%-kal csökkenthető.

Ha a vérkép csökkentett dózis mellett 8 hét után is stabil marad, az eltrombopag-kezelést abba kell hagyni, és a vérképet rendszeresen ellenőrizni kell. Ha a vérlemezkeszám 30 000/mikroliter alá, a hemoglobinszint 9 g/dl alá csökken, illetve az abszolút neutrofilszám (ANC) $0,5 \times 10^9/l$ alá csökken, az eltrombopag-kezelés a korábbi hatásos dózissal újratekinthető.

A kezelés abbahagyása

Ha 16 hetes eltrombopag-kezelés után nem következik be haematológiai válasz, a kezelést abba kell hagyni. Új cytogenetikai rendellenességek észlelésekor értékelni kell, hogy helyes-e az eltrombopag-kezelés folytatása (lásd 4.4 és 4.8 pont). Túlzott vérlemezkeszám válaszok (amint a 3. táblázat mutatja) vagy a májfunkciós vizsgálati eredmények jelentős eltérései szintén szükségessé teszik az eltrombopag-kezelés abbahagyását (lásd 4.8 pont).

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-kezelés megkezdését követően a dózis emelése előtt 3 hétig megfigyelés alatt kell tartani.

Nem szükséges dózismódosítás a krónikus HCV-ben és enyhe májkárosodásban (Child–Pugh pontszám ≤ 6) szenvedő betegeknél. A krónikus HCV-s, valamint az olyan SAA-s betegeknél, akiknek májkárosodása is van, az eltrombopag-kezelést naponta egyszer 25 mg dózissal kell kezdeni (lásd 5.2 pont). A májkárosodásban szenvedő betegeket az eltrombopag-kezelés megkezdését követően a dózis emelése előtt 2 hétig megfigyelés alatt kell tartani.

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 és SAA-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 serdülőkorú betegeknél – a májkárosodásban szenvedőket is beleértve – az eltrombopag-kezelést naponta egyszer 25 mg-os dózissal kell elkezdeni (lásd 5.2 pont).

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

Gyermekek és serdülők

A Revolade 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 eltrombopag biztonságosságát és hatásosságát SAA-ban szenvedő (18 év alatti) gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja (lásd 6.6 pont)

Szájon át történő alkalmazásra.

A szuszpenziót 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-betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban nagyobb gyakorisággal fordult elő 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- (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 körültekintő 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-betegekkel végzett kontrollós 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 placebocsoportban). 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 körültekintő 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 placebocsoportban a 145 beteg közül kettőnél (1%) tapasztaltak thromboemboliás eseményt (egy a portalis vénás rendszerben és egy myocardialis infarctus). A 6 eltrombopaggal kezelt beteg közül ötnél alakult ki thromboticus szövődmény > 200 000/mikroliter vérlemezkeszámnál és az eltrombopag utolsó 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 ismerten 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 leállítását követően

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 thrombocytá-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 thrombocytá-aggregáció szerek adásának leállítása, a véralvadásgátlás felfüggesztése vagy a thrombocytá 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 csontvelőfibrozis kockázata

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

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

Fennálló myelodysplasiás szindróma (MDS) progressziója

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

A Revolade hatásosságát és biztonságosságát az MDS miatt kialakult thrombocytopenia kezelésében nem igazolták. A Revolade 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 dózissá) végzett II. fázisú, refrakter SAA klinikai vizsgálatban (ELT112523) az új cytogenetikai rendellenességek incidenciája 17,1% volt (7/41 felnőtt beteg, akik közül 4-nél 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 rágcsálóknál szürkehályogot okozott (lásd 5.3 pont). Interferon alapú kezelésben részesülő, thrombocytopeniás HCV-s betegekkel végzett kontrollos vizsgálatokban (n = 1439), az eltrombopaggal kezelt csoportba tartozók 8%-ánál, illetve a placebóval kezelt csoportba tartozók 5%-ánál jelentették a meglévő szürkehályog progresszióját vagy következményes szürkehályogot. 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 (preretinalisan), a retina alatt (subretinalisan) 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. A 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 és serdülők esetében is.

Laboratóriumi vizsgálatokra gyakorolt hatás

Az eltrombopag erőteljesen színezett, így bizonyos laboratóriumi vizsgálatokra hatással lehet. Revolade-et szedő betegeknél arról számoltak be, hogy a gyógyszer a szérumszínézését 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.

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).

OATP1B-1 és BCRP-szubsztrátok

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

Citokróom 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 $AUC_{(0-\tau)}$ -értékét, azonban a C_{max} -ot 20%-kal növelte, míg a C_{min} -t 32%-kal csökkentette. A C_{min} csökkenésének klinikai jelentőségét nem igazolták. A HCV-szuppresszió fokozott klinikai és laboratóriumi ellenőrzése javasolt.

Egyéb gyógyszerek hatása az eltrombopagra

Ciklosporin

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

Polivalens kationok (kelátképzés)

Az eltrombopag kelátot képez a polivalens kationokkal, így a vassal, a kalciummal, a magnéziummal, az alumíniummal, a szelénnel és a cinkkel. Egyetlen 75 mg-os eltrombopag 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 együttdadása esetén csökkenhet az eltrombopag koncentrációja. Egy vizsgálat, melybe 40 egészséges önkéntest vontak be, azt mutatta, hogy egyszeri 100 mg-os eltrombopag-dózis együttdadása 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 együttdadása esetén elővigyázatosság szükséges. A vérlemezkesszámot gondosan ellenőrizni kell a lopinavir/ritonavir-kezelés megkezdése, vagy abbahagyása esetén, hogy az orvos az eltrombopag dózisát 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 együttadása 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). Embereknél a lehetséges kockázat mértéke nem ismert.

A Revolade nem javasolt terhesség alatt.

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A Revolade nem javasolt fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknek.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eltrombopag ill. metabolitjai kiválasztódnak-e az emberi anyatejbe. Az állatokkal végzett kísérletek arra utalnak, hogy az eltrombopag valószínűleg kiválasztódik az anyatejbe (lásd 5.3 pont); ezért a szoptatott csecsemőre vonatkozó kockázat nem zárható ki. A Revolade 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 észlelhetővel hasonló expozíciók mellett nem tapasztaltak a hím vagy nőtény patkányok termékenységére gyakorolt hatást. Mindamellett az emberekre gyakorolt kockázat nem zárható ki (lásd 5.3 pont).

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

Az eltrombopag elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A beteg ítélőképességét, motorikus és kognitív képességeit igénylő tevékenységek elvégzésének megítélésakor 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 felnőtt, valamint gyermek és serdülő korú betegeknél

A nyílt elrendezésű, befejezett TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) és TRA112940 vizsgálatokból (N = 360) származó adatok mellett, a Revolade biztonságosságát felnőtt betegeknél (N = 763) az összesített, kettős vak, placebokontrollos TRA100773A és B, TRA102537 (RAISE) és TRA113765 vizsgálatok alapján értékelték, amelyekben 403 beteg kapott Revolade-et, 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.

A Revolade 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 Revolade (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 Revolade (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 gyermek 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 betegeknél

Az ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 főt kezeltek eltrombopaggal) és az ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálatok voltak, a Revolade hatásosságának és biztonságosságának értékelésére, HCV-fertőzésben szenvedő thrombocytopeniás betegeknél, akik egyébként alkalmasak az antivirális terápia megkezdésére. A HCV-vizsgálatokban a biztonságossági populáció magában foglalt minden olyan beteget, aki az ENABLE 1 vizsgálat 2. részében (Revolade-kezelés n = 450, placebokezelés n = 232) és az ENABLE 2 (Revolade-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, Revolade n = 955 és placebo n = 484). A legjelentősebb súlyos mellékhatások a hepatotoxicitás, illetve a thromboticus/thromboemboliás események voltak. A leggyakoribb (a betegek legalább 10%-ánál előforduló) mellékhatások a fejfájás, anaemia, étvágycsökkenés, köhögés, hányinger, hasmenés, hyperbilirubinaemia, alopecia, viszketés, izomfájdalom, láz, fáradtság, influenzaszerű megbetegedés, gyengeség, hidegrázás és oedema voltak.

Súlyos aplasticus anaemia felnőtt betegeknél

A Revolade biztonságosságát SAA-s felnőtteknél 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 gyermekeknél és serdülőknél

A Revolade biztonságosságát relabáló/refrakter (A kohorsz; n = 14) vagy még nem kezelt (B kohorsz; n = 37) SAA-s gyermekeknél és serdülőknél nyílt elrendezésű, nem kontrollós, intraindividuális dóziseszkalációs 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 betegnél (56,9%), hepatotoxicitás 39 betegnél (76,5%), thromboemboliás események 2 betegnél (3,9%), valamint klonális evolúció vagy citogenetikai rendellenesség 1 betegnél (2,0%). Összességében az SAA-s gyermekeknél és serdülőknél eltrombopag alkalmazásakor megfigyelt mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága konzisztens volt az SAA-s felnőtt betegeknél 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) és a felnőttekkel végzett SAA-vizsgálat (N = 43), a gyermekekkel és serdülőkkel végzett SAA-vizsgálat (N = 51) során, továbbá a forgalomba hozatalt követő jelentésekben előforduló mellékhatások az alábbiakban a MedDRA szerinti szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra (4., 5. és 6. táblázat). Az egyes szervrendszeri kategóriákban csoportokban a mellékhatások gyakoriság szerinti sorrendben szerepelnek úgy, hogy a leggyakoribb mellékhatás szerepel először. Az egyes mellékhatások megfelelő gyakorisági kategóriája a következő megegyezésen alapul (CIOMS III): nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 < 1/1000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

4. táblázat Mellékhatások az ITP vizsgálati csoportban

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	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

Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Hypokalaemia, étvágycsökkenés, a húgysavszint emelkedése a vérben
	Nem gyakori	Anorexia, köszvény, hypocalcaemia
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Alvászavar, depressio
	Nem gyakori	Apátia, hangulatváltozás, könnyezés
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Paraesthesia, hypaesthesia, aluszékonyság, migrén
	Nem gyakori	Tremor, egyensúlyzavar, dysaesthesia, hemiparesis, aurával járó migrén, perifériás neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia, beszédzavar, toxikus neuropathia, vascularis fejfájás
Szembetegségek és 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 egyensúlyérzékelő 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
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, orális diszkomfortérzés
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	Bőrkiütés, alopecia, hyperhydrosis, generalizált pruritus, petechiák
	Nem gyakori	Urticaria, dermatosis, hideg verejték, erythema, melanosz, pigmentációs zavarok, a bőr elszíneződése, bőrhámlás
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Hátfájás
	Gyakori	Myalgia, izomgörcs, musculoskeletalis fájdalmak, csontfájdalom
	Nem gyakori	Izomgyengeség
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Proteinuria, a kreatininszint emelkedése a vérben, veseelégtelenséggel járó, thromboticus microangiopathia veseelégtelenséggel ‡
	Nem gyakori	Veseelégtelenség, leukocyturia, lupus nephritis, éjszakai vizelet, a karbamidszint emelkedése a vérben, a protein/kreatinin arány emelkedése a vizeletben
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Menorrhagia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Láz*, mellkasi fájdalom, asthenia *Nagyon gyakori ITP-s gyermekeknél
	Nem gyakori	Forróságérzés, vérzés az érfalszűrés helyén, idegesség, sebggyulladás, rossz közérzet, idegentestérzés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett szérumszilikus-foszfát-szint
	Nem gyakori	Emelkedett szérumszilikus-szint, emelkedett összfeininszint, csökkent szérumszilikus-szint, emelkedett vizelet pH
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	Napégés
♦ A gyermek- és serdülőkorú betegek vizsgálataiban megfigyelt további mellékhatások (1 és betöltött 18. életév közötti életkorúak). † A glutamát-piruvát-transzamináz szint és a glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint emelkedése előfordulhat egyszerre, habár kisebb gyakorisággal. ‡ Csoportosított kifejezés az akut vesekárosodás és a veseelégtelenség preferált kifejezések alapján.		

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

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

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

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Pruritus
	Gyakori	Bőrkiütés, bőrszárazság, ekcéma, viszkető bőrkiütés, erythema, hyperhidrosis, generalizált pruritus, alopecia
	Nem gyakori	Bőrelváltozás, bőrelszíneződés, bőr hyperpigmentatio, éjszakai izzadás
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Myalgia
	Gyakori	Arthralgia, izomgörcs, hátfájás, végtagfájdalom, musculoskeletalis fájdalom, csontfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	Thromboticus microangiopathia akut veseelégtelenséggel [†] , 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.		

6. táblázat Mellékhatások a SAA vizsgálati populációban

Szervrendszerenkénti kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Neutropenia, lépinfartus
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 diszkomfortérzés, 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, bőrküítés, pruritus, urticaria, bőrlaesus, maculosus bőrküítés
	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 placebokontrollós vizsgálatban (n = 288, biztonságossági populáció), 2 heti kezelés után az invazív beavatkozás előkészítése során, 143, krónikus májbetegségben szenvedő, eltrombopaggal kezelt felnőtt beteg közül 6-nál (4%) tapasztaltak 7, a portalis rendszert érintő thromboemboliás eseményt. A placebocsoportban a 145 beteg közül 2-nél (1%) tapasztaltak 3 thromboemboliás eseményt. Az eltrombopaggal kezelt 6 beteg közül ötnél alakult ki thromboemboliás esemény, > 200 000/mikroliter vérlemezkeszámnál.

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

Thrombocytopeniás HCV-betegekkel végzett kontrollós vizsgálatokban (n = 1439), 955, eltrombopaggal kezelt beteg közül 38-nál (4%) fordult elő TEE, és a placebocsoportba tartozó 484 beteg közül 6-nál fordult elő TEE. Mindkét kezelési csoportban a vena portae thrombosis volt a leggyakoribb TEE (2% az eltrombopaggal kezelt csoportban versus < 1% a placebocsoportban) (lásd 4.4 pont). Az alacsony albuminszinttel (≤ 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 körütekintő 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 kontrolllos, 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 placebokontrolllos 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, placebokontrolllos 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 kontrolllos, HCV-s betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a normálérték felső határának legalább háromszorosát meghaladó GPT- vagy GOT-szintet jelentettek az eltrombopaggal kezelt csoport 34%-ánál, és a placebóval kezelt csoport 38%-ánál. Az eltrombopagot peginterferonnal/ribavirinnel kombinációban alkalmazó a betegek többségénél indirekt hyperbilirubinaemia jelentkezik. Összességében, a normálérték felső határának legalább 1,5-szeresét meghaladó összbilirubinszintet jelentettek az eltrombopaggal kezelt csoport 76%-ánál, és a placebóval kezelt csoport 50%-ánál.

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

Thrombocytopenia a kezelés leállítását követően

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

Retikulinfelszaporodás a csontvelőben

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

Cytogenetikai rendellenességek

Az 50 mg/nap eltrombopag kezdő dózissal (amelyet 2 hetente növeltek maximum 150 mg/nap 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 (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 szövödményekhez 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 túlادagolásról 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 egykaros, 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 placebocsoportban a medián vérlemezkeszám 30 000/mikroliter alatt maradt a vizsgálat egész ideje alatt.

Szignifikánsan több beteg ért el 50 000–400 000/mikroliter közötti vérlemezkeszámot mentő kezelés nélkül az eltrombopag-csoportban a 6 hónapos kezelés alatt ($p < 0,001$) (7. 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.

7. táblázat A RAISE vizsgálat másodlagos hatásossági eredményei

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
A legfontosabb másodlagos végpontok		
Kumulatív hetek száma $\geq 50\,000$ – $400\,000$ /mikroliter vérlemezkesszámmal, átlagérték (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Betegek, akiknél a mért értékek $\geq 75\%$ -a a megcélzott tartományban ($50\,000$ – $400\,000$ /mikroliter) volt, n (%) <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%) véglegesen abbahagyta az összes, kiinduláskor ITP-re alkalmazott gyógyszer.		

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 vérlemezkesszáma $\geq 50\ 000$ /mikroliter értékre emelkedett a 43. napon a kiinduláskor mért $< 30\ 000$ /mikroliter-ől; a vizsgálatból $200\ 000$ /mikroliternél magasabb vérlemezkesszám miatt idő előtt kivont betegeket válaszadónak tekintették, azokat, akik más okból léptek ki vizsgálatból, választ nem adónak tekintették, tekintet nélkül a vérlemezkesszáma. Összesen 114, korábban ITP miatt kezelt beteget randomizáltak 2:1 arányban eltrombopagra (n = 76) és placebo (n = 38) (8. táblázat).

8. táblázat A TRA100773B vizsgálat hatásossági eredményei

	Eltrombopag N = 76	Placebo N = 38
A legfontosabb elsődleges végpontok		
Hatásossági analízisre alkalmas, n	73	37
Legfeljebb 42 napos adagolás után ≥ 50 000/mikroliter vérlemezkeshámot 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 vérlemezkeshámra ($\leq 15\ 000$ /mikroliter, $> 15\ 000$ /mikroliter).

A RAISE és a TRA100773B vizsgálatban az ITP-s betegeknek abban az alcsoporthoz tartoztak, ahol a kiindulási vérlemezkeshám $\leq 15\ 000$ /mikroliter volt, a medián vérlemezkeshám 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 vérlemezkesháma, 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 epizódyszerű alkalmazása nem csökkenti a terápiás választ.

EXTEND (TRA105325): 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 vérlemezkeshám $19\ 000$ /mikroliter volt az eltrombopag adása előtt. A medián vérlemezkeshám a vizsgálat 1, 2, 3, 4, 5, 6 és 7 évében $85\ 000$ /mikroliter, $85\ 000$ /mikroliter, $105\ 000$ /mikroliter, $64\ 000$ /mikroliter, $75\ 000$ /mikroliter, $119\ 000$ /mikroliter, illetve $76\ 000$ /mikroliter volt, ebben a sorrendben.

TAPER (CETB115J2411):

Ebben az egykaros, II. fázisu 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 betegeknél). A kezelési időszak során az adott beteg vérlemezkesháma szerint módosították az eltrombopag dózisát azzal a céllal, hogy a vérlemezkeshám elérje vagy meghaladja a $100\ 000$ /mikrolitert.

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

A kezelés abbahagyása után fennmaradó tartós válasz elemzése

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

A fokozatos dóziscsökkentés időtartamát egyénileg állapították meg a 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 abbahagyásáig már csak minden második napon adtak 25 mg-os dózist 2 hétig. Kelet- vagy délkelet-ázsiai felmenőkkel rendelkező betegeknél kisebb – minden második héten $12,5\text{ mg-os}$ – lépésekkel végezték a fokozatos dóziscsökkentést. Amennyiben relapszus (meghatározása: $30\,000$ /mikroliter alatti vérlemezkeszám) következett be, a betegeknél újabb eltrombopag-kezelést ajánlottak fel, amelyet a megfelelő kezdődózissal indítottak.

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

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

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

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

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

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

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

9. 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 $n = 105$ beteggel, 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) vérlemezkeszám kiindulási értéke 16 000/mikroliter (7800–28 000/mikroliter) volt.

A vérlemezkeszámban megnyilvánuló választ – meghatározása: a vérlemezkeszám $\geq 50\,000$ /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 betegekénél (95%-os CI: 60%–86%), 76% volt a 3–<6 hónapja diagnosztizált perzisztáló ITP-s betegekénél (95%-os CI: 53%–92%), 72% volt a 6– ≤ 12 hónapja diagnosztizált perzisztáló ITP-s betegekénél (95%-os CI: 47%–90%) és 87% volt a krónikus ITP-s betegekénél (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 betegekénél (95%-os CI: 56%–83%), 81% volt a 3–<6 hónapja diagnosztizált perzisztáló ITP-s betegekénél (95%-os CI: 58%–95%), 72% volt a 6– ≤ 12 hónapja diagnosztizált perzisztáló ITP-s betegekénél (95%-os CI: 47%–90,3%) és 80% volt a krónikus ITP-s betegekénél (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 betegekénél 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 gyermekeknél 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 $\geq 50\,000$ /mikroliter-es 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 placebót kapó betegekénél (3%) (esélyhányados: 18,0 [95%-os CI: 2,3, 140,9] p < 0,001), ami mindhárom életkor kohorszban hasonló volt (10. táblázat).

10. táblázat Tartós thrombocyta-válaszarányok életkor-kohorszonként a krónikus ITP-s gyermekeknél 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 $\geq 50\,000$ /mikroliter-es thrombocytaszámot elérő betegek aránya volt. A betegeknél ITP-t diagnosztizáltak legalább 6 hónapja, és nem reagáltak legalább egy korábbi 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 placeboóra ($n = 22$). Az eltrombopag dózisait az individuális vérlemezkeszám alapján módosítani lehetett.

Összességében az eltrombopagot kapó betegek szignifikánsan nagyobb hányada (62%) érte el az elsődleges végpontot, mint placebót kapó beteg (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 $\geq 50\,000$ /mikroliter-től $< 75\,000$ /mikroliter-ig), 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 11. 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. $\geq 800\,000$ NE/ml) és genotípus (2/3 vs. 1/4/6)).

11. 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
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						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/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 mg-tól 1200 mg-ig, 2 adagra elosztva, <i>per os</i>)					
^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 mg-tól 1400 mg-ig, 2 adagra elosztva, <i>per os</i>)					
^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 placebohoz 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 placebohoz viszonyítva (45% vs. 27%). Az eltrombopag-kezelés késleltette és csökkentette a peginterferon dóziscsökkentésének számát.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az eltrombopag vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől szekunder thrombocytopeniában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Súlyos aplasticus anaemia

Az eltrombopagot egy egykaros, egy központos, nyílt elrendezésű vizsgálatban tanulmányozták 43 SAA-ban szenvedő, refrakter thrombocytopeniás betegnél, akik korábban legalább egy immunszuppresszív kezelésben (IST) részesültek, és vérlemezkeszámuk $\leq 30\,000$ /mikroliter volt.

A betegek többségét (33 főt; 77%) „primer refrakter betegségben” szenvedőnek tekintették, melynek meghatározása, hogy nincs a korábbi immunszuppresszív kezelésre adott megfelelő terápiás válasz egyetlen sejtvonalon sem. A fennmaradó 10 beteg nem adott kielégítő thrombocyta válaszreakciót a korábbi kezelésekre. Korábban mind a 10 beteg legalább 2 immunszuppresszív kezelést kapott, 50%-uk pedig legalább 3 korábbi immunszuppresszív kezelésben részesült. Kizárták a résztvevők köréből a Fanconi anaemiával diagnosztizált, valamint a megfelelő kezelésre nem reagáló fertőzésben szenvedő betegeket és azokat, akiknél a neutrophil sejtekben a PNH klón aránya 50% vagy afeletti volt.

A kiindulási időpontban a vérlemezkeszám medián értéke 20 000/mikroliter, a hemoglobinszint 8,4 g/dl, az abszolút neutrofil sejt szám $0,58 \times 10^9/l$ és az abszolút reticulocytaszám $24,3 \times 10^9/l$ volt. A betegek 86%-a volt vörösvértest transzfúzió-dependens, míg 91%-a vérlemezke transzfúzió-dependens. A betegek többsége (84%) korábban legalább 2 immunszuppresszív kezelésben részesült. A kiindulási időpontban három betegnél állt fenn cytogenetikai rendellenesség.

Az elsődleges végpont a 12 hetes eltrombopag-kezelést követő haematológiai válasz volt. A haematológiai választ az alábbi kritériumok egyikének vagy többnek a teljesüléseként definiálták: 1) a vérlemezkeszám a kiindulási értéknél 20 000/mikroliterrel nagyobb értékre emelkedik vagy a vérlemezkeszám transzfúziós szükséglet nélkül legalább 8 héten át stabil; 2) a hemoglobinszint legalább 1,5 g/dl-rel emelkedik vagy a vörösvértest transzfúziók száma ≥ 4 egységgel csökken 8 egymást követő héten; 3) az abszolút neutrofil sejt szám (ANC) 100%-os növekedése, vagy $0,5 \times 10^9/l$ fölé való emelkedése.

A haematológiai válaszarány 40% volt (17/43 beteg; 95%-os CI 25, 56), a válaszreakciók többsége egy sejtvonalas válaszreakció volt (13/17, 76%) míg volt három esetben két sejtvonalas és egy esetben három sejtvonalas válaszreakció a 12. héten. Az eltrombopag adását 16 hét után abbahagyták, ha nem észleltek haematológiai válaszreakciót vagy a beteget nem lehetett függetleníteni a transzfúzióktól. A válaszreakciót mutató betegek a vizsgálat kiterjesztett fázisában folytatták a kezelést. Összesen 14 beteg lépett be a vizsgálat kiterjesztett fázisába. Ezek közül a betegek közül 9 ért el több sejtvonalra kiterjedő válaszreakciót, a 9 közül 4 kapta tovább a kezelést, 5-nél fokozatosan csökkentették az eltrombopag dózisát, és fennmaradt a válaszreakció (medián követés: 20,6 hónap, tartomány: 5,7-22,5 hónap). A fennmaradó 5 betegnél abbahagyták a kezelést, háromnál a kiterjesztés 3. hónapjában végzett vizit alkalmával észlelt relapszus miatt.

Az eltrombopag-kezelés során a betegek 59%-ánál (23/39) vált szükségtelessé a transzfúzió (28 nap vérlemezke transzfúzió nélkül), míg 27% (10/37) esetében a vörösvértest transzfúziót lehetett elhagyni (56 nap vörösvértest transzfúzió nélkül). A kezelésre nem reagálóknál a leghosszabb thrombocyta-transzfúzió-mentes időszak 27 nap volt (medián érték). A kezelésre reagálóknál a leghosszabb thrombocyta-transzfúzió-mentes időszak 287 nap volt (medián érték). A kezelésre nem reagálóknál a leghosszabb vörösvértest-transzfúzió-mentes időszak 29 nap volt (medián érték). A kezelésre reagálóknál a leghosszabb vörösvértest-transzfúzió-mentes időszak 266 nap volt (medián érték).

A kiindulási időpontban transzfúzió-dependens, majd terápiás választ mutatók több mint 50%-ánál mind a vérlemezke, mind pedig a vörösvértest transzfúzió szükséglet több mint 80%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest.

Egy refrakter, szerzett aplasticus anaemiás betegekkélt végzett, folyamatban lévő, nem randomizált, II. fázisú, egykaros, nyílt elrendezésű, szupportív jellegű vizsgálat (ELT116826-vizsgálat) előzetes eredményei konzisztens eredményeket mutattak. Az adatok a tervezett 60 beteg közül 21-re korlátozódnak, akiknek az 52%-ánál jelentettek haematológiai válaszreakciót a 6. hónapban. Több sejtvonalra kiterjedő válaszreakciót a betegek 45%-ánál jelentettek.

Gyermekek és serdülők

A *per os* adott eltrombopag hatásosságát refrakter/relabáló SAA-ban szenvedő (A kohorsz; n = 14) vagy még nem kezelt SAA-ban szenvedő (B kohorsz; n = 37), 2–17 éves gyermek- és serdülőkorú betegeknek nyílt elrendezésű, nem kontrollós, intraindividuális dóziseszkalációs vizsgálatban tanulmányozták (összesített N = 51) (CETB115E2201 vizsgálat) (lásd még: 4.2 pont). Az A kohorszt alkotó 14 beteg közül 6 betegnél refrakter SAA, míg 8 betegnél relabáló SAA állt fenn. Ezek a betegek az alábbi két kezelési protokoll egyike szerinti kezelésben részesültek: 1) eltrombopag és ló eredetű anti-thymocyt globulin (horse anti-thymocyte globulin, hATG) /ciklosporin A (CsA) kombinációja vagy 2) eltrombopag és CsA kombinációja. A B kohorszban 37 immunszuppresszív terápiában nem részesült SAA-s beteget kezeltek hATG és CsA kombinációjával, eltrombopag alkalmazása mellett. A kezelés 26 hétig tartott, amely után még egy 52 hetes követési időszakra és hosszú távú, akár három évig tartó követési időszakra került sor.

Az eltrombopag kezdődózisa napi 25 mg volt az 1–< 6 éves betegeknek, valamint napi 50 mg volt a 6–< 18 éves betegeknek, etnikai hovatartozásukra való tekintet nélkül. Intraindividuális dóziseszkalációra 2 hetenként kerülhetett sor mindaddig, amíg a beteg el nem érte vagy a célzott vérlemezkeszámot, vagy a maximális (150 mg-os) dózist.

A vizsgálat elsődleges célja az eltrombopag farmakokinetikájának jellemzése volt a legnagyobb egyéni dózis dinamikus egyensúlyi állapotában (lásd 5.2 pont). A másodlagos hatásossági célok az összesített válaszarány (overall response rate, ORR) és a thrombocytá válaszarány (platelet response rate, PRR) meghatározása, illetve a vérlemezke- és vörösvértest-transzfúzió szükségtelessé válásának értékelése voltak.

Az összesített válaszarányt azon betegek arányaként definiálták, akik teljes választ (complete response, CR) vagy részleges választ (partial response, PR) értek el. A teljes választ az alábbi kritériumok teljesüléseként definiálták: nincs szükség vérlemezke- és vörösvértest-transzfúzióra; normál, életkornak megfelelő hemoglobinszint; a vérlemezkeszám $> 100 \times 10^9/l$; és az abszolút neutrofilszám $> 1,5 \times 10^9/l$. A részleges választ az alábbi kritériumok közül legalább kettőnek vagy többnek a teljesüléseként definiálták: az abszolút reticulocytaszám $> 30 \times 10^9/l$; a vérlemezkeszám $> 30 \times 10^9/l$; az abszolút neutrofilszám $> 0,5 \times 10^9/l$ értékkel a kiindulási érték feletti, legalább 28 napos thrombocytatranszfúzió-mentes időszak és 56 napos vörösvértesttranszfúzió-mentes időszak mellett. A thrombocytá válaszarányt szintén azon betegek arányaként definiálták, akik teljes választ (complete response, CR) vagy részleges választ (partial response, PR) értek el. A teljes választ a következő kritérium teljesüléseként definiálták: a vérlemezkeszám $> 100 \times 10^9/l$. A részleges választ a következő kritérium teljesüléseként definiálták: a vérlemezkeszám $> 30 \times 10^9/l$.

A teljes populáció medián életkora 10 év volt (tartomány: 2–17 év), a betegek 54,9%-a fiú volt és a betegek 58,8%-a a fehér rasszba tartozott. A medián testtömegindex (body mass index, BMI) $17,9 \text{ kg/m}^2$ volt. Tizenkettő beteg volt < 6 éves korú, és 39 beteg volt 6–< 18 éves korú.

Az ORR 19,6% volt a 12. héten, 52,9% a 26. héten, 45,1% az 52. héten és 45,1% a 78. héten valamennyi betegre vonatkozóan. Az ORR általánosságban magasabb volt az A kohorszban, mint a B kohorszban (például 71,4% ill. 45,9% a 26. héten). A PRR 47,1% volt a 12. héten, 56,9% a 26. héten, 51,0% az 52. héten és 49,0% a 78. héten.

A kiinduláskor vörösvértesttranszfúzió-dependens 42 beteg közül 28 betegnél (az A kohorszban 7 betegnél, a B kohorszban pedig 21 betegnél) lehetett elhagyni a vörösvértest-transzfúziót legalább 56 napra a vizsgálat során. A leghosszabb vörösvértest-transzfúziómentes időszak medián értéke 266 nap volt 34 betegnél (tartomány: 58–1637), 321 volt az A kohorszban (tartomány: 185–1637 nap) és 262 nap volt a B kohorszban (tartomány: 58–1296 nap). A kiinduláskor thrombocytatranszfúzió-dependens 43 beteg közül 33 betegnél (az A kohorszban 8 betegnél, a B kohorszban pedig 25 betegnél) lehetett elhagyni a thrombocytatranszfúziót legalább 28 napra a vizsgálat során. A leghosszabb thrombocytatranszfúzió-mentes időszak medián értéke 263 nap volt 40 betegnél (tartomány: 34–1637 nap), 268 volt az A kohorszban (tartomány: 36–1637 nap) és 250 nap volt a B kohorszban (tartomány: 34–1289 nap).

A biztonságossági eredmények konzisztensek voltak az eltrombopag ismert biztonságossági profiljával (lásd 4.8 pont).

A hatásosságra vonatkozó eredmények nem voltak elegendőek ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni az SAA-s gyermek- és serdülőkorú betegeknél alkalmazott eltrombopag hatásosságára vonatkozóan.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Farmakokinetika

A TRA100773A és TRA100773B vizsgálatokból 88 ITP-s beteg plazma-eltrombopag-koncentráció-idő adatait vetették össze 111 egészséges felnőtt adataival egy populációs PK-elemzésben. Megadták az ITP-s betegek becsült plazma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$ - és C_{max} -értékeit (12. táblázat).

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

Eltrombopag-dózis, naponta egyszer	N	$AUC_{(0-\tau)}^a$, $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$	C_{max}^a , $\mu\text{g}/\text{ml}$
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0; 14,5)
^a $AUC_{(0-\tau)}$ és C_{max} , populációs PK <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 betegekre vonatkozó plazma-eltrombopag C_{max} és $AUC_{(0-\tau)}$ becsült értékeket az összes dózissal vonatkozóan a 13. táblázat tartalmazza.

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

Eltrombopag-dózis (naponta egyszer)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
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)
$AUC_{(0-\tau)}$ és C_{max} -értékek a populációs farmakokinetika alapján, <i>post hoc</i> becsléssel minden egyes beteg legnagyobb dózisához tartozó adatának figyelembe vételével			

Felszívódás és biohasznosulás

Az eltrombopag *per os* alkalmazás után 2–6 órával kialakuló csúcskoncentrációval szívódik fel. Az eltrombopag egyidejű alkalmazása antacidokkal és egyéb polivalens kationokat tartalmazó 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 $AUC_{(0-\infty)}$ -t eredményezett, mint a filmtabletta gyógyszerforma. Az abszolút orális biohasznosulást embernél nem határozták meg. A vizelettel történő kiválasztódás és a széklettel ürülő metabolitok alapján a gyógyszerrel kapcsolatos anyagok becsült *per os* abszorpciója 75 mg eltrombopag oldat egyszeri alkalmazása után legalább 52% volt.

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Elimináció

A felszívódott eltrombopag nagymértékben metabolizálódik. Elsősorban a széklettel ürül (59%), a 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 (IC_{50} -érték: 2,7 mikromól/l [1,2 mikrogramm/ml]). *In vitro* vizsgálatokban azt is kimutatták, hogy az eltrombopag az emlőrák rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrátja és inhibitora (IC_{50} -érték: 2,7 mikromól/l [1,2 mikrogramm/ml]).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Az eltrombopag farmakokinetikáját károsodott vesefunkciójú felnőtt betegeknél vizsgálták. Egyszeri 50 mg-os dózis adását követően az eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ -értéke közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél 32-36%-kal, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél 60%-kal volt alacsonyabb, mint az egészséges önkénteseknél. Nagyfokú változékonyság és jelentős átfedés volt az expozíciók terén a vesekárosodásban szenvedő betegek és az egészséges önkéntesek között. Plazmafehérjékhez nem kötött eltrombopag (aktív) koncentrációkat ennél a fehérjékhez nagymértékben kötődő gyógyszernél nem mértek. 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 önkéntesnél (31 kelet-ázsiai) és 88 ITP-s betegnél (18 kelet-ázsiai) populációs farmakokinetikai elemzés segítségével értékelték. A populációs farmakokinetikai elemzés becslései alapján a kelet-ázsiai ITP-s betegek plazma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$ -értékei közel 49%-kal magasabbak voltak, összehasonlítva a nem kelet-ázsiai betegekkel, akik főként fehér bőrűek voltak (lásd 4.2 pont).

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

Nem

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

A nem hatását az eltrombopag farmakokinetikájára 635 HCV-s betegnél (260 nő) populációs farmakokinetikai elemzés segítségével értékelték. A modell becslések alapján a HCV-s 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 14. táblázat mutatja.

14. 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		

A 15. táblázat ismerteti a plazma eltrombopag-szinttel kapcsolatos a legnagyobb egyéni dózis dinamikus egyensúlyi állapotában gyűjtött, a szokásos 50 mg-ra korrigált farmakokinetikai adatait a CETB115E2201-vizsgálatba bevont 38 SAA-s gyermeknél és serdülőnél, akik az eltrombopagot elsővonalbeli kezelésként (B kohorsz) vagy második vonalbeli kezelésként (A kohorsz) kapták. Összességében az eltrombopag clearance értéke alacsonyabb, míg a plazma eltrombopag-expozíció magasabb volt a 2–< 6 éves betegeknél, összehasonlítva a 6–< 18 éves betegekkel.

15. táblázat A steady-state eltrombopag 50 mg-os dózissra korrigált farmakokinetikai paraméterei a CETB115E2201-vizsgálatban a kohorsz és a korcsoport alapján, a legnagyobb egyéni dózissal (a 12. héten vagy azt követően)

Kezelés	Korcsoport	Statisztika	AUC _(0-τ) (μg×óra/ml)	C _{max} (μg/ml)
A-kohorsz (N = 11)	2–< 6 év	n	1	1
		Mértani átlagérték	272	16,1
		Variációs együttható(% mértani átlag)		
	6–< 18 év	n	5	7
		Mértani átlagérték	306	14,5
		Variációs együttható (%, mértani átlag)	63,8	58,2
B-kohorsz (N = 27)	2–< 6 év	n	6	8
		Mértani átlagérték	502	27,1
		Variációs együttható (%, mértani átlag)	65,6	40,6
	6–< 18 év	n	10	15
		Mértani átlagérték	275	15,6
		Variációs együttható (%, mértani átlag)	52,6	47,2
Minden beteg (N = 38)	2–< 6 év	n	7	9
		Mértani átlagérték	460	25,6
		Variációs együttható (%, mértani átlag)	64,9	42,2
	6–< 18 év	n	15	22
		Mértani átlagérték	285	15,2
		Variációs együttható (%, mértani átlag)	54,2	49,5
A kohorsz: az eltrombopagot második vonalbeli kezelésként alkalmazták; B kohorsz: az eltrombopagot elsővonalbeli kezelésként alkalmazták				

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 rágsálóknál, mely dózis- és időfüggő 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 kétéves gyermeknek felel meg) adagolva, az elválasztás előtt álló fiatal patkányoknál ocularis opacitást észleltek (szövetteni vizsgálatot nem végeztek). Ugyanakkor az AUC alapján az ITP-s gyermekeknél és serdülőknél a humán klinikai expozíció 5-szörösének megfelelő, tolerálható dózisokban fiatal patkányoknak adva cataractát nem figyeltek meg. Felnőtt kutyáknál 52 hét után nem észleltek szürkehályogot (az AUC alapján számított, 75 mg/nap 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 renalis 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 dózissnál 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.

Hepatocyta 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. Hosszú távú 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 kutyáknál, 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 betegeken alapuló humán klinikai expozíció 2-4-szeresét, illetve 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció $\leq$ 2-szeresét tették ki.

Egy 28 hetes toxicitási vizsgálatban endostealis hyperostosiszt 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 betegeken alapuló humán klinikai expozíció 6-szorosa vagy 4-szerese, illetve 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 3-szorosa). Élethosszig tartó (2 éves) expozíciónál csont elváltozásokat figyeltek meg egérnél illetve patkánynál az AUC alapján számított, 75 mg/nap dózist kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülő korú ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 4-szeresénél vagy 2-szeresénél, illetve 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegeken 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 betegeken alapuló humán klinikai expozíciók legfeljebb 4-szerese vagy 2-szerese, illetve 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 2-szerese). Az eltrombopag nem volt mutagén vagy klasztogén egy bakteriális mutációs kísérletsorozatban illetve két *in vivo* kísérletsorozatban patkányoknál (mikronucleus és nem betervezett DNS szintézis, a C_{max} alapján számított, 75 mg/nap dózist kapó felnőtt vagy gyermek- és serdülő korú ITP-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 10-szeresénél vagy 8-szorosánál, illetve 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegeken alapuló humán klinikai expozíció 7-szeresénél). Az *in vitro* egér limfóma tesztorozatban az eltrombopag marginálisan pozitív volt (a mutációk gyakoriságának kevesebb mint 3-szoros növekedése). Ezek az *in vitro* és *in vivo* hatások arra utalnak, hogy az eltrombopag nem jelent genotoxikus kockázatot az emberre.

Reprodukciós toxicitás

Az eltrombopag nem befolyásolta a nőstény fertilitást, a korai embrionális fejlődést, vagy az embriofoetalis fejlődést patkányoknál, legfeljebb napi 20 mg/ttkg-os 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 adagot kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 3-szorosa) az eltrombopag-kezelés patkányoknál az embrió elhalálózásával (megnövekedett pre- és post-implantációs veszteség), csökkent magzati testsúllyal és a terhes méh súlyának csökkenésével járt együtt a nőstény fertilitás vizsgálatban, és a nyaki borda ritka előfordulásával, valamint csökkent magzati testtömeggel járt együtt az embriofoetalis fejlődési vizsgálatban. Az eltrombopag csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha a kezelés várható előnye ellensúlyozza a magzatra vonatkozó lehetséges kockázatot (lásd 4.6 pont). Az eltrombopag nem befolyásolta a hím fertilitást patkányoknál legfeljebb napi 40 mg/ttkg-os 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). Patkányonál végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban nem toxikus anyai dózisoknál (napi 10 és 20 mg/ttkg) nem találtak nemkívánatos hatást az F₀ nőstény patkányok vemhességére, ellésére és szoptatására, valamint az utódok (F₁) növekedésére, fejlődésére, idegi-viselkedési vagy reprodukciós funkcióira. Az F₀ anyáknál történő gyógyszeralkalmazást követően az eltrombopagot az összes F₁ 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 betegekben alapuló humán klinikai expozíció 10-szerese vagy 7-szerese, illetve 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegekben 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 betegekben alapuló humán klinikai expozíció $\geq$ 4-szerese, illetve 100 mg/nap dózist kapó HCV-s betegekben alapuló humán klinikai expozíció 3-szorosa). Továbbá, egy klinikai farmakológiai vizsgálatban 36 személynél nem volt bizonyíték arra, hogy a fényérzékenység fokozódott volna 75 mg eltrombopag adagolása után. Ezt a késleltetett fototoxicitási index segítségével mérték. Mindazonáltal, a fényallergia potenciális kockázata nem zárható ki, mivel nem végezhető specifikus preklinikai vizsgálat.

Fiatal állatokkal végzett vizsgálatok

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E421)
szukralóz
xantán gumi

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Feloldást követően a gyógyszert azonnal be kell adni, de egy maximum 30 perces időszakon át tárolható.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Lehegesztett fólia laminált tasakok. A laminált anyag egy poliészterből (PET) / orientált poliamidból (OPA) / 9 µm alumíniumfóliából (AL) / alacsony sűrűségű polietilénből (LDPE) áll. A készítmény polietilén hővédő réteggel van borítva. A tasakok egy 40 ml-es HDPE keverőpalackkal és 30 egyszerhasználatos, 20 ml-es adagoló szájfecskendővel (polipropilén / szilikon gumi) 1 ml-es beosztással vannak csomagolva. Amellett a készlet tartalmaz még egy csavaros kupakot (etilén-vinil-acetát / LDPE) csavarmentesen zárodó fecskendő-csatlakozóval.

30 tasakos kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Az alkalmazásra vonatkozó utasítások

Kerülje a gyógyszerrel való közvetlen érintkezést. Szappannal és vízzel azonnal mosson le minden, a gyógyszerrel érintkezett területet.

A por belsőleges szuszpenzióhoz elkészítése és beadása

- A belsőleges szuszpenziót az elkészítés után azonnal be kell adni. Ha az elkészítés után 30 percen belül nem kerül beadásra, a szuszpenziót ki kell dobni.
- A szuszpenziót kizárólag vízben szabad elkészíteni.
- Tegyen 20 ml vizet, valamint az előírt számú tasak (a javasolt adagtól függ) tartalmát a mellékelt keverőpalackba, és óvatosan keverje össze.
- A mellékelt szájfecskendők egyikével a palack teljes tartalmát adja be a betegnek.
- FONTOS: Mivel némi gyógyszer benne fog maradni a keverőpalackban, hajtsa végre a következő lépéseket.
- Tegyen 10 ml vizet a keverőpalackba, és óvatosan keverje össze.
- Ugyanazzal a szájfecskendővel a palack teljes tartalmát adja be a betegnek.

Mossa el az összekeveréshez használt eszközöket:

- A használt szájfecskendőt dobja ki.

- Folyóvíz alatt öblítse el keverőpalackot és a tetőt. (A keverőpalack elszíneződhet a gyógyszertől. Ez normális jelenség.)
- Hagyja a levegőn megszáradni az összes eszközt.
- Szappannal és vízzel mosson kezét.

Ne használja újra az adagoló szájfecskendőt. A Revolade por belsőleges szuszpenzióhoz minden egyes adagjának elkészítéséhez új, egyszerhasználatos szájfecskendőt kell használni.

A szuszpenzió elkészítésével és beadásával kapcsolatos további részletekért olvassa el a Betegtájékoztatóban lévő Alkalmazási utasítást.

Megsemmisítés

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

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/612/013

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. március 11.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. január 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg filmtabletta:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Szlovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Szlovénia

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

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

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

Revolade 25 mg por belsőleges szuszpenzióhoz:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Szlovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Szlovénia

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

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBAHOZATALI 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 forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai 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 (3 CSOMAGOLÁSBAN 28) TABLETTA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revolade 12,5 mg filmtabletta

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 filmtabletta

28 filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás, amely 84 (3 csomagolásban 28) filmtablettát tartalmaz

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

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 FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/612/010 (14 filmtabletta)
EU/1/10/612/011 (28 filmtabletta)
EU/1/10/612/012 (84 filmtabletta, 3 csomagolásban 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

revolade 12,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BELSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Gyűjtőcsomagolás 84 (3 csomagolásban 28) filmtablettával – blue box nélkül – 12,5 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revolade 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

28 filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
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 FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/612/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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

revolade 12,5 mg

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

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

Buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revolade 12,5 mg filmtabletta

eltrombopag

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ, 25 mg – 14, 28, 84 (3 CSOMAGOLÁSBAN 28) TABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revolade 25 mg filmdoboz

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmdoboz

28 filmdoboz

Gyűjtőcsomagolás, amely 84 (3 csomagolásban 28) filmdobozt tartalmaz

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/612/001 (14 filmtabletta)
EU/1/10/612/002 (28 filmtabletta)
EU/1/10/612/003 (84 filmtabletta, 3 csomagolásban 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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

revolade 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BELSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Gyűjtőcsomagolás 84 (3 csomagolásban 28) filmtablettával – blue box nélkül – 25 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revolade 25 mg filmtabletta

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
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 FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/612/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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

revolade 25 mg

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

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

Buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revolade 25 mg filmtabletta

eltrombopag

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE
--

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ, 50 mg – 14, 28, 84 (3 CSOMAGOLÁSBAN 28) TABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revolade 50 mg filmtabletta

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta

28 filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás, amely 84 (3 csomagolásban 28) filmtablettát tartalmaz

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

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 FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/612/004 (14 filmtabletta)
EU/1/10/612/005 (28 filmtabletta)
EU/1/10/612/006 (84 filmtabletta, 3 csomagolásban 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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

revolade 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BELSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Gyűjtőcsomagolás 84 (3 csomagolásban 28) filmtablettával – blue box nélkül – 50 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revolade 50 mg filmtabletta

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
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 FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/612/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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

revolade 50 mg

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

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

Buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revolade 50 mg filmtabletta

eltrombopag

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ, 75 mg – 14, 28, 84 (3 CSOMAGOLÁSBAN 28) TABLETTA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revolade 75 mg filmtabletta

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 filmtabletta

28 filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás, amely 84 (3 csomagolásban 28) filmtablettát tartalmaz

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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 FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/612/007 (14 filmtabletta)
EU/1/10/612/008 (28 filmtabletta)
EU/1/10/612/009 (84 filmtabletta, 3 csomagolásban 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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

revolade 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BELSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Gyűjtőcsomagolás 84 (3 csomagolásban 28) filmtablettával – blue box nélkül – 75 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revolade 75 mg filmtabletta

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
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 FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/612/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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

revolade 75 mg

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

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

Buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revolade 75 mg filmtabletta

eltrombopag

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz, 25 mg por belsőleges szuszpenzióhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revolade 25 mg por belsőleges szuszpenzióhoz

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tasak és 1 keverőpalack + 30 egyszerhasználatos szájfecskendő

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:
Feloldás után 30 percen belül felhasználandó.

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 FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/612/013 (30 tasak, por belsőleges szuszpenzióhoz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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

revolade 25 mg tasak

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz, 25 mg por belsőleges szuszpenzióhoz – blue box nélkül – 30 tasak

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revolade 25 mg por belsőleges szuszpenzióhoz

eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 tasak.

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Felhasználható:
Feloldás után 30 percen belül felhasználandó.

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 FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/612/013

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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

revolade 25 mg tasak

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

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Revolade 25 mg por belsőleges szuszpenzióhoz

eltrombopag

Szájon át történő alkalmazásra.

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Revolade 12,5 mg filmdoboz

Revolade 25 mg filmdoboz

Revolade 50 mg filmdoboz

Revolade 75 mg filmdoboz

eltrombopag

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

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Az ebben a betegtájékoztatóban lévő információ Önnek vagy az Ön gyermekének szól – de a betegtájékoztató minden esetben csak „Ön” szerepel.

A betegtájékoztató tartalma:

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

1. Milyen típusú gyógyszer a Revolade és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Revolade 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.

- A Revolade 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), véralfutás, orrvérzés, ínyvérzés, továbbá, ha megvágják magukat vagy megsérülnek, nem tudják elállítani a vérzést.

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

- A Revolade ezen kívül felnőttek alacsony vörsejtszámainak kezelésére is alkalmazható, amit a csontvelő működésének súlyos elégtelensége (aplasztikus anémia vagy SAA) okoz. Az SAA olyan betegség, amelynél a csontvelő károsodik, melynek következtében a vörösvértestek hiánya (vérszegénység), a fehérvérsejtek hiánya (leukopénia) és a vérlemezkék hiánya (trombocitopénia) alakul ki.

2. Tudnivalók a Revolade szedése előtt

Ne szedje a Revolade-et

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Revolade 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 vérrögzépződést is. Ha kezelőorvosa úgy gondolja, hogy a Revolade szedésével járó előnyök felülmúlják a kockázatokat, akkor az Ön állapotát gondosan ellenőrizni fogják a kezelés alatt.
- ha fennáll a **vérrögzépződés** kockázata a vénákban és az artériákban, vagy tud róla, hogy családjában gyakori a vérrögzépződés előfordulása.

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

- ha Ön időskorú,
- ha hosszú ideje ágyhoz kötött,
- ha rosszindulatú 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 Revolade-et, kivéve, ha kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy a kezelés várható kedvező hatása nagyobb, mint a vérrögzépződés kockázata.

- ha **szürkehályogja** van (a szemlencse elhomályosodása),
- ha más **vérkép-rendellenesség** áll fenn Önnél, mint például a mielodiszpláziás szindróma (MDS). Mielőtt elkezdi szedni a Revolade-et, kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze nem áll-e fenn Önnél ilyen vérkép-rendellenesség. Ha Önnél MDS áll fenn és Revolade-et szed, az MDS súlyosbodhat Önnél.

➔ Mondja el kezelőorvosának, ha ezek bármelyike érvényes Önre.

Szemészeti vizsgálatok

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

Rendszeres vizsgálatokra lesz szüksége

Mielőtt elkezdi szedni a Revolade-et, kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni a vörsejtek, köztük a vérlemezkék ellenőrzése céljából. Ezeket a vizsgálatokat a gyógyszer szedése alatt időnként megismétlik.

Májfunkciós vérvizsgálatok

A Revolade olyan vérvizsgálati eredményeket okozhat, amelyek májkárosodás jelei lehetnek: egyes májenzimek szintjének emelkedése, különös tekintettel a glutamát-piruvát-/glutamát-oxálacetát-transzaminázokra, és a bilirubinszintnek az emelkedése. Ha Ön interferon alapú kezelésben részesül Revolade-del együtt alkalmazva, a hepatitisz C által okozott alacsony vérlemezkeszám kezelésére, bizonyos májproblémák súlyosbodhatnak.

A Revolade szedése előtt és alatt időről időre vért vesznek Öntől a májfunkció ellenőrzése céljából. Lehet, hogy abba kell hagynia a Revolade 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 a Revolade 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 Revolade 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, a Revolade-hoz hasonló gyógyszerek súlyosbíthatják ezeket a problémákat. A csontvelő elváltozásaira a rossz vérképeredményekből derülhet fény. A Revolade-kezelés alatt kezelőorvosa olyan vizsgálatokat is elvégezhet, melyek segítségével közvetlenül ellenőrizni tudja a csontvelőjét.

Emésztőrendszeri vérzések vizsgálata

Ha Ön a Revolade-del együtt alkalmazott, interferon alapú kezelésben részesül, a Revolade 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 a Revolade-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 a Revolade alkalmazásával kapcsolatban. Fokozott körültekintéssel kell eljárni, ha a Revolade-et 65 éves vagy idősebb betegeknél alkalmazzák.

Gyermekek és serdülők

A Revolade 1 évesnél fiatalabb, ITP-s gyermekek számára nem javasolt. Nem javasolt továbbá olyan 18 évesnél fiatalabb embereknek, akiknél az alacsony vérlemezkeszámot hepatitisz C vagy súlyos aplasztikus vérszegénység okozza.

Egyéb gyógyszerek és a Revolade

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 vénnyköteles és vénny nélküli készítményeket és ásványi anyagokat is, **kölcsönhatásba lépnek a Revolade-del**. 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 ásványianyag-pótló készítményekben** fordulhatnak elő (lásd még 3. pont, „**Mikor kell bevenni?**”),
 - a **rosszindulatú betegségek** kezelésében alkalmazott gyógyszerek, például a metotrexát és a topotekán.
- ➔ **Tájékoztassa kezelőorvosát**, ha ezek közül valamelyiket szedi. Közülük néhány nem alkalmazható együtt a Revolade-del, vagy esetleg módosítani kell az adagot, vagy módosítani kell a bevételük idejét. Kezelőorvosa felülvizsgálja az Ön által szedett gyógyszereket, és szükség esetén megfelelő helyettesítő kezelést javasol.

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

Ha **kortikoszteroidokat**, **danazol** és/vagy **azatioprint** szed, lehet, hogy ezekből kisebb adagot kell kapnia, vagy szedésüket abba kell hagynia a Revolade egyidejű alkalmazása esetén.

Az étel és az ital hatása a Revolade-re

Ne vegye be a Revolade-et 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 a Revolade-et, ha terhes, kivéve, ha kezelőorvosa ezt kifejezetten javasolja. A Revolade 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 a Revolade-et szedi, hogy elkerülje a teherbeesést.
- **Ha a Revolade-del végzett kezelés során teherbe esik**, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ne szoptasson, mialatt a Revolade-et szedi. Nem ismert, hogy a Revolade kiválasztódik-e az anyatejbe.

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Revolade 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.

A Revolade nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kell szedni a Revolade-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ne változtasson a Revolade adagján vagy az adagoláson, csak akkor, ha kezelőorvosa vagy gyógyszerésze azt tanácsolja Önnek. Miközben Ön Revolade-et 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 Revolade 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 Revolade tabletta**.

Hepatitisz C esetén

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

SAA esetén

Felnőttek – SAA esetén a szokásos kezdő adag naponta **egy 50 mg-os Revolade tabletta**. Ha Ön kelet-/délkelet-ázsiai származású, kezelését lehet hogy **kisebb, 25 mg-os adaggal** kell kezdeni.

Egy-két hétig is tarthat, amíg a Revolade hatni kezd. A Revolade-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

- a Revolade bevételét **megelőző 4 órában**
- és a Revolade bevételét **követő 2 órában**

az alábbiak egyikét **se** fogyassza:

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

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

A Revolade bevétele



Kérjen további tájékoztatást kezelőorvosától a megfelelő ételekkel és italokkal kapcsolatban.

Ha az előírtnál több Revolade-et vett be

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

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

Ha elfelejtette bevenni a Revolade-et

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

Ha idő előtt abbahagyja a Revolade szedését

Ne hagyja abba a Revolade 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 Revolade-et szedő betegeknél kialakulhatnak esetlegesen súlyos mellékhatások. **Fontos, hogy mondja el orvosnak, ha Önnél ezek a tünetek jelentkeznek.**

Vérrögzépződés fokozott kockázata

Egyes betegeknél nagyobb lehet a vérrögzépződés kockázata, és a Revolade-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

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

Ha a májkárosodásra utaló alábbi tünetek bármelyike jelentkezik Önnél:

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

Vérzés vagy véraláfutás, miután abbahagyta a kezelést

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

➔ Azonnal **szóljon kezelőorvosának**, ha bármilyen vérzést vagy véraláfutást észlel miután abbahagyta a Revolade szedését.

Egyes betegek esetében **vérzés** fordul elő **az emésztőrendszerben** a peginterferon, ribavirin és a Revolade 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 Revolade-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,
- fül-fájdalom,
- az egyik láb (általában a vádli) fájdalma, duzzanata és nyomásérzékenysége az érintett területen a bőr melegségével (ezek az egyik mélyvénában kialakult vérrög jelei),
- vérrel teli helyi duzzanat egy ér sérülése következtében (vérömleny),

- hőhullámok,
- szájproblémák, így szájszárazság, szájszég, érzékeny nyelv, ínyvérzés, szájfekély,
- orrfolyás,
- fogfájás,
- hasi fájdalom,
- rendellenes májműködés,
- bőrelváltozások, köztük erős izzadás, viszkető, göbös kiütés, vörös foltok, a bőr küllemének megváltozása,
- hajhullás,
- habos, zavaros vagy buborékos kinézetű vizelet (a vizeletben jelenlévő fehérje jelei),
- magas testhőmérséklet, melegségérzés,
- mellkasi fájdalom,
- gyengeségérzés,
- alvászavar, depresszió,
- migrén,
- látáscsökkenés,
- forgó jellegű szédülés (vertigó),
- 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-foszfatazszint 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 vérrögre 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 veritékezés,
- általános rosszullet,
- 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 a Revolade-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, orrmelléküregekben, 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 tüszőgés,
- szájproblémák, így szájszárazság, szájszél, érzékeny nyelv, ínyvérzés, szájfekély.

Az alábbi mellékhatásokat a peginterferon és ribavirin terápiával kombinációban alkalmazott Revolade-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 szájnyálkahártya, 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), gyógyszereszedés miatti májkárosodás (lásd korábban, 4. pont, „**Májproblémák**”),
- bőrelváltozások, köztük kiütés, bőrszárazság, ekcéma, bőrpír, viszketés, erős izzadás, szokatlan bőrkinövés, hajhullás,
- ízületi fájdalom, hátfájás, csontfájdalom, végtagfájdalom (a kar, a láb, a kéz vagy a lábfej fájdalma), izomgörcsök,
- ingerlékenység, általános rossz közérzet, bőrreakció, például bőrpír vagy duzzanat és fájdalom az injekció beadási helyén, kellemetlen érzés vagy fájdalom a mellkasban, folyadék felhalmozódása a testben vagy a végtagokban, amely duzzanatot idéz elő,
- fertőzés az orrüregben, orrmelléküregekben, garatban és a felső légutakban, megfázás (felső légúti fertőzés), a hörgők nyálkahártyájának gyulladása,
- depresszió, szorongás, alvási problémák, idegesség.

Vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások:

- emelkedett vércukor- (glükóz) szint,
- csökkent fehérvérsejtszám,
- a neutrofil sejtek számának csökkenése,
- csökkent albuminszint a vérben,
- csökkent hemoglobinszint,
- emelkedett bilirubinszint 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 szájban, gyomorhurut,
- bőrelváltozások: színváltozás, hámlás, bőrpír, viszketés, elváltozás és éjszakai izzadás,
- vérrögök egy vénában, amely a májhoz vezet (máj- és/vagy emésztőrendszeri károsodás lehetséges),
- rendellenes vérrögzépződés 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 Revolade-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 (karok, 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), bőrkürités, viszketés, csalánkiütés, bőrelváltozás,
- ínyvérzés,
- hátfájás,
- izomfájdalom,
- csontfájdalom,
- gyengeség (asztéria),
- folyadékfelhalmozódás miatt a szövetek duzzanata a lábban,
- kóros színű vizelet,
- a lép vérellátásának zavara (lépinfarktus),
- orrfolyás.

Vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások

- izomleépülés miatt emelkedett enzimszintek (kreatin-foszfokináz),
- vasfelhalmozódás a szervezetben (vastülterhelés),
- 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 Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Revolade-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborécsomagoláson 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 gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Revolade?

A Revolade 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, makrogol 400, magnézium-sztearát, mannit (E421), mikrokristályos cellulóz, povidon, karboximetilkeményítő-nátrium, titán-dioxid (E171).

Revolade 12,5 mg és 25 mg filmtabletta poliszorbát 80-at (E433) is tartalmaz.

Revolade 50 mg filmtabletta vörös vas-oxidot (E172) és sárga vas-oxidot (E172) is tartalmaz.

Revolade 75 mg filmtabletta vörös vas-oxidot (E172) és fekete vas-oxidot (E172) is tartalmaz.

Milyen a Revolade külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Revolade 12,5 mg filmtabletta kerek, mindkét oldalán domború felületű, fehér színű, filmbevonatú tablettá, az egyik oldalán mélynyomású „GS MZ1” és „12,5” jelzéssel.

A Revolade 25 mg filmtabletta kerek, mindkét oldalán domború felületű, fehér színű, filmbevonatú tablettá, az egyik oldalán mélynyomású „GS NX3” és „25” jelzéssel.

A Revolade 50 mg filmtabletta kerek, mindkét oldalán domború felületű, barna színű, filmbevonatú tablettá, az egyik oldalán mélynyomású „GS UFU” és „50” jelzéssel.

A Revolade 75 mg filmtabletta kerek, mindkét oldalán domború felületű, rózsaszínű, filmbevonatú tablettá, az egyik oldalán mélynyomású „GS FFS” és „75” jelzéssel.

Alumínium buborékcsoomagolás, 14 vagy 28 filmtablettát tartalmazó dobozban vagy 84 (3 × 28) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsoomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Szlovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Szlovénia

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Revolade 25 mg por belsőleges szuszpenzióhoz eltrombopag

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Revolade és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Revolade szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Revolade-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Revolade-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
Az alkalmazásra vonatkozó utasítások

1. Milyen típusú gyógyszer a Revolade és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Revolade 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.

- A Revolade 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, tüsszúrásnyi, lapos, kerek, vörös pontok a bőr alatt (petechiák), véraláfutás, orrvérzés, ínyvérzés, továbbá, ha megvágják magukat vagy megsérülnek, nem tudják elállítani a vérzést.

- A Revolade 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 Revolade szedése megkönnyítheti Önnek, hogy a vírusellenes gyógyszerrel (peginterferon és ribavirin) végzett teljes kúrát befejezze.
- A Revolade ezen kívül felnőttek alacsony vérszámainak kezelésére is alkalmazható, amit a csontvelő működésének súlyos elégtelensége (aplasztikus anémia vagy SAA) okoz. Az SAA olyan betegség, amelynek a csontvelő károsodik, melynek következtében a vörösvértestek hiánya (vérszegénység), a fehérvérsejtek hiánya (leukopénia) és a vérlemezkék hiánya (trombocitopénia) alakul ki.

2. Tudnivalók a Revolade szedése előtt

Ne szedje a Revolade-et

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Revolade szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- **ha májbetegsége** van. Azoknál az embereknél, akiknek alacsony a vérlemezkeszáma, valamint előrehaladott, krónikus (hosszan tartó) májbetegségük is van, nagyobb a mellékhatások kockázata, beleértve az életveszélyes májkárosodást és a vérrögzépződést is. Ha kezelőorvosa úgy gondolja, hogy a Revolade szedésével járó előnyök felülmúlják a kockázatokat, akkor az Ön állapotát gondosan ellenőrizni fogják a kezelés alatt.
- **ha fennáll a vérrögzépződés kockázata** a vénákban és az artériákban, vagy tud róla, hogy családjában gyakori a vérrögzépződés előfordulása.
 - **A vérrögzépződés kockázata fokozódhat** a következő esetekben:
 - ha Ön időskorú,
 - ha hosszú ideje ágyhoz kötött,
 - ha rosszindulatú 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 Revolade-et, kivéve, ha kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy a kezelés várható kedvező hatása nagyobb, mint a vérrögzépződés kockázata.
- **ha szürkehályogja** van (a szemlencse elhomályosodása),
- **ha más vérkép-rendellenesség** áll fenn Önnél, mint például a mielodiszpláziás szindróma (MDS). Mielőtt elkezdi szedni a Revolade-et, kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze nem áll fenn Önnél ilyen vérkép-rendellenesség. Ha Önnél MDS áll fenn és Revolade-et szed, az MDS súlyosbodhat Önnél.
 - ➔ Mondja el kezelőorvosának, ha ezek bármelyike érvényes Önre.

Szemészeti vizsgálatok

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

Rendszeres vizsgálatokra lesz szüksége

Mielőtt elkezdi szedni a Revolade-et, kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni a vörsejtek, köztük a vérlemezkek ellenőrzése céljából. Ezeket a vizsgálatokat a gyógyszer szedése alatt időnként megismétlik.

Májfunkciós vérvizsgálatok

A Revolade olyan vérvizsgálati eredményeket okozhat, amelyek májkárosodás jelei lehetnek: egyes májenzimek szintjének emelkedése, különös tekintettel glutamát-piruvát-/glutamát-oxalacetát-transzaminázokra, és a bilirubinszintnek az emelkedése. Ha Ön interferon alapú kezelésben részesül Revolade-del együtt alkalmazva, a hepatitisz C által okozott alacsony vérlemezkeszám kezelésére, bizonyos májproblémák súlyosbodhatnak.

A Revolade szedése előtt és alatt időről időre vért vesznek Öntől a májfunkció ellenőrzése céljából. Lehet, hogy abba kell hagynia a Revolade 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 a Revolade szedését, az Ön vérlemezkeszáma valószínűleg néhány napon belül újra alacsony lesz. Rendszeresen ellenőrizni fogják a vérlemezkeszámot, és kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a szükséges óvintézkedéseket.

A nagyon magas a vérlemezkeszáma fokozhatja a vérrögképződés kockázatát. Mindamellettt vérrög képződhet normális vagy akár alacsony vérlemezkeszám mellett is. Kezelőorvosa olyan Revolade 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, a Revolade-hoz hasonló gyógyszerek súlyosbíthatják ezeket a problémákat. A csontvelő elváltozásaira a rossz vérképeredményekből derülhet fény. A Revolade-kezelés alatt kezelőorvosa olyan vizsgálatokat is elvégezhet, melyek segítségével közvetlenül ellenőrizni tudja a csontvelőjét.

Emésztőrendszeri vérzések vizsgálata

Ha Ön a Revolade-del együtt alkalmazott, interferon alapú kezelésben részesül, a Revolade 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 a Revolade-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 a Revolade alkalmazásával kapcsolatban. Fokozott körültekintéssel kell eljárni, ha a Revolade-et 65 éves vagy idősebb betegeknél alkalmazzák.

Gyermekek és serdülők

A Revolade 1 évesnél fiatalabb, ITP-s gyermekek számára nem javasolt. Nem javasolt továbbá olyan 18 évesnél fiatalabb embereknek, akiknél az alacsony vérlemezkeszámot hepatitisz C vagy súlyos aplasztikus vérszegénység okozza.

Egyéb gyógyszerek és a Revolade

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 a Revolade-del**. Ezek közé tartoznak:

- a savlekötő gyógyszerek, amelyek **emésztési zavarok**, **gyomorégés** vagy **gyomorfekély** kezelésére szolgálnak (lásd még 3. pont, „*Mikor kell bevenni?*”),
- a sztatínoknak nevezett gyógyszerek, amelyek a **koleszterinszint csökkentésére** szolgálnak,
- egyes, a **HIV-fertőzés** 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 a Revolade-del, vagy esetleg módosítani kell az adagot, vagy módosítani kell a bevételük idejét. Kezelőorvosa felülvizsgálja az Ön által szedett gyógyszereket, és szükség esetén megfelelő helyettesítő kezelést javasol.

Ha a vérrögzépződés 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 a Revolade egyidejű alkalmazása esetén.

Az étel és az ital hatása a Revolade-re

Ne vegye be a Revolade-et 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 a Revolade-et, ha terhes, kivéve, ha kezelőorvosa ezt kifejezetten javasolja. A Revolade 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 a Revolade-et szedi, hogy elkerülje a teherbeesést.
- **Ha a Revolade-del végzett kezelés során teherbe esik**, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ne szoptasson, mialatt a Revolade-et szedi. Nem ismert, hogy a Revolade kiválasztódik-e az anyatejbe.

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Revolade **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.

3. Hogyan kell szedni a Revolade-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ne változtasson a Revolade adagján vagy az adagoláson, csak akkor, ha kezelőorvosa vagy gyógyszerésze azt tanácsolja Önnel. Miközben Ön Revolade-et 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 **két 25 mg-os Revolade tasak**. 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 Revolade tasak**.

Hepatitisz C esetén

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

SAA esetén

Felnőttek – SAA esetén a szokásos kezdő adag naponta **két 25 mg-os Revolade tasak**. Ha Ön kelet-/délkelet-ázsiai származású, kezelését lehet, hogy **kisebb, 25 mg-os adaggal** kell kezdeni.

Egy-két hétig is tarthat, amíg a Revolade hatni kezd. A Revolade-re adott válaszreakciója alapján kezelőorvosa javasolhatja a napi adag megváltoztatását.

Hogyan kell beadni egy adag gyógyszert?

A por belsőleges szuszpenzióhoz tasakokban van, melynek tartalmát össze kell majd keverni, mielőtt be tudja venni a gyógyszert. A betegtájékoztató 6. pontja után van egy **Alkalmazási utasítás**, ami arról szól, hogyan kell összekeverni és beadni a gyógyszert. Ha kérdései vannak, vagy nem érti az Alkalmazási utasítást, beszéljen kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével.

FONTOS — **Azonnal alkalmazza a gyógyszert**, miután vízzel összekeverte a port. Ha nem használja fel az összekeverést követő **30 percen belül**, egy új adagot kell összekevernie. Ne használja újra az adagoló szájfecskendőt. A Revolade por belsőleges szuszpenzióhoz minden egyes adagjának elkészítéséhez új, egyszerhasználatos szájfecskendőt kell használni.

Mikor kell bevenni?

Gondoskodjon arról, hogy

- a Revolade bevételét **megelőző 4 órában**
- és a Revolade bevételét **követő 2 órában**

az alábbiak egyikét **se** fogyassza:

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

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



Kérjen további tájékoztatást kezelőorvosától a megfelelő ételekkel és italokkal kapcsolatban.

Ha az előírtnál több Revolade-et vett be

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

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

Ha elfelejtette bevenni a Revolade-et

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

Ha idő előtt abbahagyja a Revolade szedését

Ne hagyja abba a Revolade 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 Revolade-et szedő betegeknél kialakulhatnak esetlegesen súlyos mellékhatások. **Fontos, hogy mondja el orvosnak, ha Önnél ezek a tünetek jelentkeznek.**

Vérrögzépződés fokozott kockázata

Egyes betegeknél nagyobb lehet a vérrögzépződés kockázata, és a Revolade-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

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

Ha a májkárosodásra utaló alábbi tünetek bármelyike jelentkezik Önnél:

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

Vérzés vagy véraláfutás, miután abbahagyta a kezelést

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

- ➔ **Mondja el kezelőorvosának,** ha bármilyen vérzést vagy véraláfutást észlel miután abbahagyta a Revolade szedését.

Egyes betegek esetében **vérzés** fordul elő **az emésztőrendszerben** a peginterferon, ribavirin és a Revolade 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 Revolade-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,
- bő hávivérzések,
- 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),
- vérrrel teli helyi duzzanat egy ér sérülése következtében (vérömleny),
- hőhullámok,
- szájproblémák, így szájszárazság, szájszég, érzékeny nyelv, ínyvérzés, szájfekély,
- orrfolyás,
- fogfájás,
- hasi fájdalom,
- rendellenes májműködés,

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

Vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások:

- a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység),
- a vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia),
- a fehérvérsejtek számának csökkenése,
- csökkent hemoglobinszint,
- az eozinofil sejtek számának növekedése,
- a fehérvérsejtek számának növekedése (leukocitózis),
- a húgysavszint növekedése,
- a káliumszint csökkenése,
- a kreatininszint növekedése,
- az alkalikus-foszfátaszint növekedése,
- a 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 vérrögre utalhat (lásd a „*Vérrögeképződés 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,
- orrbetegség, torokbetegségek, arcüregbetegségek, légzési zavarok alvás közben,
- fekélyek/hólyagok a szájbán 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 szájbán,
- 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 a Revolade-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, orrmelléküregekben, 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 tüszőgés,
- szájproblémák, így szájszárazság, szájszög, érzékeny nyelv, ínyvérzés, szájfekély.

Az alábbi mellékhatásokat a peginterferon és ribavirin terápiával kombinációban alkalmazott Revolade-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 szájnyálkahártya, 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), gyógyszerszedés miatti májkárosodás (lásd korábban, 4. pont, „**Májproblémák**”),

- bőrelváltozások, köztük kiütés, bőrszárazság, ekcéma, bőrpír, viszketés, erős izzadás, szokatlan bőrkinövés, hajhullás,
- ízületi fájdalom, hátfájás, csontfájdalom, végtagfájdalom (a kar, a láb, a kéz vagy a lábfej fájdalma), izomgörcsök,
- ingerlékenység, általános rossz közérzet, bőrreakció, például bőrpír vagy duzzanat és fájdalom az injekció beadási helyén, kellemetlen érzés vagy fájdalom a mellkasban, folyadék felhalmozódása a testben vagy a végtagokban, amely duzzanatot idéz elő,
- fertőzés az orrüregben, orrmelléküregekben, garatban és a felső légutakban, megfázás (felső légúti fertőzés), a hörgők nyálkahártyájának gyulladása,
- depresszió, szorongás, alvási problémák, idegesség.

Vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások:

- emelkedett vércukor- (glükóz) szint,
- csökkent fehérvérsejtszám,
- a neutrofil sejtek számának csökkenése,
- csökkent albuminszint a vérben,
- csökkent hemoglobinszint,
- emelkedett bilirubinszint 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 vérrögzépződés kis vérerekben, veseelégtelenség mellett,
- bőrképződés, 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

Revolade-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 (karok, 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 (asztéria),
- folyadékfelhalmozódás miatt a szövetek duzzanata a lábban,
- kóros színű vizelet,
- a lép vérellátásának zavara (lépinfarktus),
- orrfolyás.

Vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások

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

Nem ismeret gyakoriságú mellékhatások

A gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg:

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél 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 a Revolade-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tasakon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne nyissa ki a fólia tasakot, amíg nincs kész az alkalmazásra! Az összekeverés után a Revolade belsőleges szuszpenziót azonnal be kell venni, de szobahőmérsékleten legfeljebb 30 percig tárolható.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Revolade?

25 mg por belsőleges szuszpenzióhoz

A Revolade hatóanyaga az eltrombopag. Minden tasak egy feloldandó port tartalmaz, amelyben 32 mg eltrombopag-olamin van, ami 25 mg eltrombopag szabad savval egyenértékű.

Egyéb összetevők: mannit, szukralóz és xantán gumi.

Milyen a Revolade külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Revolade 25 mg por belsőleges szuszpenzióhoz 30 tasakot tartalmazó készletben kapható. Minden tasak vöröses barna–sárga port tartalmaz. Minden készlet 30 tasakot, egy 40 ml-es, többször használatos, tetővel és kupakkal ellátott keverőpalackot, valamint 30 egyszer használatos adagoló szájfecskendőt tartalmaz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Szlovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Szlovénia

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Revolade 25 mg por belsőleges szuszpenzióhoz

(eltrombopag)

A Revolade-adag elkészítéséhez és a betegnek történő beadáshoz olvassa el, és tartsa be ezeket az utasításokat. Ha bármilyen kérdése van, vagy a készlet bármelyik darabját elveszíti vagy az megsérül, kérjen tanácsot kezelőorvosától, a gondozását végző egészségügyi szakembertől vagy gyógyszerészétől.

Mielőtt hozzákezdene

Először olvassa el ezeket az információkat

- A Revolade port kizárólag szobahőmérsékletű vízzel szabad összekeverni.

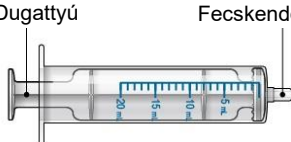


Azonnal adja be a gyógyszert a betegnek, miután vízzel összekeverte a port. Ha nem adja be az összekeverést követő **30 percen belül** a gyógyszert, egy új adagot kell összekevernie. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

- Próbálja meg elkerülni, hogy a gyógyszer a bőrével érintkezzen. Ha ez bekövetkezik, szappannal és vízzel azonnal mosson le minden, a gyógyszerrel érintkezett területet. Ha bőrreakció alakul ki Önnél, vagy bármilyen kérdése van, forduljon orvoshoz.
- Ha kiönti a port vagy a folyadékot, egy nedves törlővel takarítsa fel (lásd az alkalmazási utasítás 14. lépését).
- **Vigyázzon, hogy** gyermekek ne játszanak a palackkal, a kupakkal, a tetővel vagy a fecskendővel – fennáll a fulladás kockázata, ha a gyermekek a szájukba veszik azokat.

Mire van szüksége?

Minden Revolade por belsőleges szuszpenzióhoz kiegészítése az alábbiakat tartalmazza:

30 db port tartalmazó tasak	
1 többször használatos keverőpalack, fedéllel és kupakkal <i>(megjegyzés — a keverőpalack elszíneződhet)</i>	 Kupak Fedél
30 egyszerhasználatos adagoló szájfecskendő	 Dugattyú Fecskendőcsúcs

A Revolade adag elkészítéséhez és beadásához a következőkre van szüksége:

- a kezelőorvosa által elrendelt számú tasak (a kiegészítés tartalmazza),
- 1 többször használatos keverőpalack, fedéllel és kupakkal (a kiegészítés tartalmazza),
- 1 egyszer használatos adagoló szájfecskendő (a kiegészítés tartalmazza),
- 1 ivóvízzel töltött tiszta pohár vagy csésze (nem tartalmazza a kiegészítés),
- olló, a tasak felvágásához (nem tartalmazza a kiegészítés).

Gondoskodjon arról, hogy a palack, a kupak, és a fedél száraz legyen, mielőtt használja azokat. Az adag elkészítése	
1. Gondoskodjon arról, hogy a fedél ne legyen a keverőpalackon.	
2. A pohárból vagy a csészéből töltse meg a fecskendőt 20 ml ivóvízzel. A Revolade por belsőleges szuszpenzióhoz minden egyes adagjának elkészítéséhez új, egyszerhasználatos szájfecskendőt kell használni. • Kezdje azzal, hogy a dugattyút teljesen benyomja a fecskendőbe. • Tegye a fecskendő csúcsát teljesen a vízbe. • Húzza ki a dugattyút a fecskendőn lévő 20 ml-es jelzésig.	
3. Fecskendezze a vizet a kinyitott keverőpalackba • Lassan nyomja be teljesen a dugattyút a fecskendőbe.	
4. Csak az egy adaghoz felírt számú tasakot vegye ki a készletből. • 12,5 mg-os adag – 1 tasak (A 25 mg-os tasak felhasználásával készített 12,5 mg-os adag beadásával kapcsolatos utasítások a 9. lépésben találhatók.) • 25 mg-os adag – 1 tasak • 50 mg-os adag – 2 tasak • 75 mg-os adag – 3 tasak	
5. Az előírt számú tasakból öntse a port a palackba. • Ütögesse meg minden egyes tasak tetejét, hogy a tartalmuk a tasak aljára hulljon. • Ollóval vágja le minden tasak tetejét. • Minden tasak teljes tartalmát öntse a keverőpalackba. • Figyeljen oda, hogy ne öntse a port a keverőpalack mellé!	
6. Csavarja a tetőt a keverőpalackra. Gondoskodjon arról, hogy a kupak szorosan rá legyen nyomva a tetőre, hogy zárva legyen.	
7. Óvatosan és lassan rázza a keverőpalackot előre - hátra, legalább 20 másodpercig, hogy összekeverje a vizet a porral. • Ne rázza erősen a palackot, ettől felhabosodhat a gyógyszer.	
Az adag beadása a betegnek	
8. Figyeljen arra, hogy a dugattyút teljesen be legyen nyomva a fecskendőbe. • Húzza le a kupakot a keverőpalack tetejéről. • Helyezze a fecskendő csúcsát a palack tetején lévő lyukba.	

9. Töltse meg a fecskendőt a gyógyszerrel. • Fordítsa fejjel lefelé a keverőpalackot a benne lévő fecskendővel együtt. • Húzza ki a dugattyút: ○ a fecskendőn feltüntetett 10 ml-es jelig, kizárólag a 12,5 mg-os adag esetében. VAGY ○ amíg az összes gyógyszer átkerül a fecskendőbe (a 25 mg-os, az 50 mg-os vagy a 75 mg-os adagok esetében). • A gyógyszer egy sötétbarna folyadék. • Távolítsa el a fecskendőt a palackról.	
10. Adja be a gyógyszert a betegnek. Ezt az adag összekeverése után azonnal tegye meg. • A fecskendő csúcsát irányítsa a beteg arcának belső felszíne felé. • Lassan nyomja be teljesen a dugattyút, így a gyógyszer a beteg szájüregébe jut. Figyeljen oda, hogy a betegnek legyen ideje lenyelni a gyógyszert!	
FONTOS, ha a 25 mg-os, 50 mgos vagy 75 mg-os adagot adja be: Így a gyógyszer majdnem teljes adagját beadta a betegnek. De még így is marad egy kevés a palackban, annak ellenére, hogy esetleg nem látja azt. Most végre kell hajtania a 11–13. lépéseket, hogy a beteg biztosan megkapja az összes gyógyszert.	
11. Újra töltse meg a fecskendőt, ez alkalommal 10 ml ivóvízzel. • Kezdje azzal, hogy a dugattyút teljesen benyomja a fecskendőbe. • Tegye a fecskendő csúcsát teljesen a vízbe. • Húzza ki a dugattyút a fecskendőn lévő 10 ml-es jelzésig.	
12. Fecskendezze a vizet a keverőpalackba. • Helyezze a fecskendő csúcsát a keverőpalack tetején lévő lyukba. • Lassan nyomja be teljesen a dugattyút a fecskendőbe. • Szorosan nyomja vissza a kupakot a keverőpalack tetejére.	
13. Ismételje meg a 7–10. lépéseket – óvatosan rázza a palackot, hogy összekeverje a gyógyszer maradékát, majd adja be az összes megmaradt folyadékot a betegnek.	
FONTOS, ha a 12,5 mg-os adagot adja be: Ne használja fel a keverőpalackban maradt keveréket újabb adag gyógyszer készítéséhez. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy hogyan semmisítse meg a megmaradt keveréket.	
Tisztítás 14. Ha kiöntötte a port vagy az összekevert gyógyszert, egy nedves, eldobható törlővel takarítsa fel. Egyszer használatos kesztyűt is viselhet, így nem színeződik el a bőre. • Dobja a háztartási hulladék közé a kiömlött gyógyszer takarításhoz használt törlőt és kesztyűt.	

15. Mossa el az összekeveréshez használt eszközöket.

- Dobja el a használt szájfecskendőt. A Revolade por belsőleges szuszpenzióhoz minden egyes adagjának elkészítéséhez új egyszerhasználatos szájfecskendőt kell használni.
- Folyóvíz alatt **öblítse el** keverőpalackot és a tetőt. (A keverőpalack elszíneződhet a gyógyszertől. Ez normális jelenség.)
- Hagyja a levegőn **megszáradni** az összes eszközt.
- Szappannal és vízzel **mosson kezet**.

Miután felhasználta a készletben lévő mind a 30 tasakot, **dobja el a palackot**. Minden újabb 30 tasak esetén kezdjen egy teljesen új készletet.

A Revolade por belsőleges szuszpenzióhoz, beleértve az adagoló készletet és az összes gyógyszert is, gyermekektől elzárva tartandó!