

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Eltrombopag Accord 12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Eltrombopag Accord 25 mg filmuhúðaðar töflur
Eltrombopag Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur
Eltrombopag Accord 75 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Eltrombopag Accord 12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 12,5 mg af eltrombópagi.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 29,17 mg af ísómalti (E 953).

Eltrombopag Accord 25 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 25 mg af eltrombópagi.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 58,34 mg af ísómalti (E 953).

Eltrombopag Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 50 mg af eltrombópagi.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 116,68 mg af ísómalti (E 953).

Eltrombopag Accord 75 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 75 mg af eltrombópagi.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 175,02 mg af ísómalti (E 953).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (töflur).

Eltrombopag Accord 12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Appelsínugul til brún, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla merkt „I“ á annarri hliðinni og u.þ.b. 5,5 mm að þvermáli.

Eltrombopag Accord 25 mg filmuhúðaðar töflur
Dökkbleik, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla merkt „II“ á annarri hliðinni og u.þ.b. 8 mm að þvermáli.

Eltrombopag Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur
Bleik, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla merkt „III“ á annarri hliðinni og u.þ.b. 10 mm að þvermáli.

Eltrombopag Accord 75 mg filmuhúðaðar töflur
Rauð til brún, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla merkt „IV“ á annarri hliðinni og u.þ.b. 12 mm að þvermáli.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Eltrombopag Accord er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga (primary immune thrombocytopenia, ITP) sem hafa ekki svarað annarri meðferð (t.d. barksterum, immúnóglóbúlíni) (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Eltrombopag Accord er ætlað til meðferðar hjá börnum 1 árs og eldri með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga (primary immune thrombocytopenia, ITP) sem varað hefur í 6 mánuði eða lengur frá greiningu og sem hafa ekki svarað annarri meðferð (t.d. barksterum, immúnóglóbúlíni) (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Eltrombopag Accord er ætlað fullorðnum sjúklingum með langvinna sýkingu af völdum lifrabólguveiru C til meðferðar við blóðflagnafæð, þar sem stig blóðflagnafæðar er meginþátturinn sem kemur í veg fyrir að hægt sé að hefja, eða takmarkar aðstæður til að viðhalda, kjörmeðferð byggða á interferóni (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með eltrombópagi skal hafin og vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð blóðsjúkdóma eða langvinnrar lifrabólgu C og fylgikvilla hennar.

Skammtar

Skammta af eltrombópagi skal laga eftir þörfum og í samræmi við blóðflagnafjölda sjúklingsins. Markmiðið með meðferð með eltrombópagi ætti ekki að vera að ná eðlilegum fjölda blóðflagna.

Eltrombopag Accord er fáanlegt sem mixtúruft, dreifa undir öðrum vörumerkjum. Meiri útsetning fyrir eltrombópagi getur orðið af völdum mixtúrunnar en taflnanna (sjá kafla 5.2). Hafa skal vikulegt eftirlit með blóðflagnafjölda í 2 vikur þegar skipt er á milli taflnanna og mixtúrunnar.

Blóðflagnafæð (frumkomin) af ónæmistoga

Nota skal minnsta skammtinn af eltrombópagi til að ná og viðhalda blóðflagnafjölda $\geq 50.000/\mu\text{l}$. Skammta skal aðlaga miðað við svörum í blóðflagnafjölda. Ekki má nota eltrombopag til að ná eðlilegum fjölda blóðflagna. Í klínískum rannsóknum jókst yfirleitt fjöldi blóðflagna á 1 til 2 vikum eftir að meðferð með eltrombópagi var hafin og fækkaði innan við 1 til 2 vikum eftir að meðferð var hætt.

Fullorðnir og börn á aldrinum 6 til 17 ára

Ráðlagður upphafsskammtur af eltrombópagi er 50 mg einu sinni á dag. Hjá sjúklingum af austur-/suðaustur-asískum uppruna skal hefja meðferð með eltrombópagi með minni skammti, 25 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.2).

Börn á aldrinum 1 til 5 ára

Ráðlagður upphafsskammtur af eltrombópagi er 25 mg einu sinni á dag.

Eftirlit og skammtaæðlögun

Eftir að meðferð með eltrombópagi er hafin verður að aðlaga skammtinn til að ná og viðhalda blóðflagnafjölda $\geq 50.000/\mu\text{l}$ eftir þörfum til að draga úr hættu á blæðingum. Ekki má nota stærri skammt en 75 mg á dag.

Hafa skal reglulegt eftirlit með blóðhag og lifrarprófum meðan á meðferð með eltrombópagi stendur og meðferðaráætlun eltrombopags skal aðlöguð samkvæmt blóðflagnafjölda eins og lýst er í töflu 1. Meðan á meðferð með eltrombópagi stendur skal framkvæma heildarblóðtalningu (FBC), þ.m.t. blóðflagnatalningu og smásjárskoðun á blóðstroki, vikulega þar til jafnvægi í blóðflagnafjölda

($\geq 50.000/\mu\text{l}$ í minnst 4 vikur) hefur náðst. Gera skal heildarblóðtalningu, þ.m.t. blóðflagnatalningu og smásjárskoðun á blóðstroki, mánaðarlega eftir það.

Tafla 1 Skammtaðlögun fyrir eltrombópag hjá sjúklingum með ITP

Blóðflagnafjöldi	Skammtaðlögun eða svörun
$< 50.000/\mu\text{l}$ eftir minnst 2 vikna meðferð	Aukið dagskammtinn um 25 mg í að hámarki 75 mg/dag*.
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ til $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Notið lægsta skammt af eltrombópagi og/eða ITP-meðferð samhliða til að viðhalda blóðflagnafjölda sem kemur í veg fyrir eða dregur úr blæðingum.
$> 150.000/\mu\text{l}$ til $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Minnkið dagskammtinn um 25 mg. Bíðið í 2 vikur með að meta áhrifin af þessu og hverjum þeim skammtaðlögunum sem gerðar eru síðar [♦] .
$> 250.000/\mu\text{l}$	Hættið að gefa eltrombópag; aukið tíðni eftirlits með blóðflögum í tvisvar í viku. Þegar blóðflagnafjöldinn er $\leq 100.000/\mu\text{l}$, skal meðferð hafin að nýju en skammturinn lækkaður um 25 mg.

* Hjá sjúklingum sem nota 25 mg af eltrombópagi annan hvern dag skal auka skammtinn í 25 mg einu sinni á dag.

♦ Hjá sjúklingum sem nota 25 mg af eltrombópagi einu sinni á dag skal íhuga að gefa 12,5 mg einu sinni á dag eða 25 mg skammt annan hvern dag.

Eltrombópag má gefa til viðbótar öðrum ITP-lyfjum. Meðferðaráætlun ITP-lyfja sem notuð eru samhliða skal breytt eftir því sem við á, til að forðast of mikla fjölgun blóðflagna meðan á meðferð með eltrombópagi stendur.

Nauðsynlegt er að bíða í minnst 2 vikur til að sjá áhrif skammtaðlögunar á svörun blóðflagna hjá sjúklingnum áður en frekari aðlögun skammta er íhuguð.

Venjuleg skammtaðlögun fyrir eltrombópag, hvort sem er hækkun eða lækkun, væri 25 mg einu sinni á dag.

Meðferð hætt

Meðferð með eltrombópagi skal hætt ef blóðflagnafjöldi eykst ekki nægilega til að koma í veg fyrir klínískt mikilvægar blæðingar eftir 4 vikna meðferð með eltrombópagi 75 mg á dag.

Sjúklingar skulu metnir klínískt reglulega og lækinnirinn sem sér um meðferðina skal taka ákvörðun um áframhaldandi meðferð hjá hverjum og einum. Hjá sjúklingum sem ekki hafa gengist undir miltisnám skal þetta fela í sér mat varðandi miltisnám. Hugsanlegt er að blóðflagnafæði komi fram aftur þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Blóðflagnafæði tengd langvinnri lifrabólgu C (HCV)

Þegar eltrombópag er gefið ásamt veirusýkingalyfjum er vísað í samantektir á eiginleikum þeirra lyfja sem gefin eru samhliða varðandi nákvæmar upplýsingar um öryggi og frábendingar.

Í klínískum rannsóknum fór blóðflögum yfirleitt að fjölga innan við 1 viku eftir að notkun eltrombópag var hafin. Markmið meðferðar með eltrombópagi ætti að vera að ná lágmarksfjölda blóðflagna sem þarf til að hefja veiruhamlandi meðferð, samkvæmt klínískum ráðleggingum. Meðan á veiruhamlandi meðferð stendur skal markmið meðferðarinnar vera að halda fjölda blóðflagna í mörkum sem kemur í veg fyrir fylgikvilla tengda blæðingum, yfirleitt um $50.000\text{--}75.000/\mu\text{l}$. Forðast skal blóðflagnafjölda $> 75.000/\mu\text{l}$. Nota skal minnsta skammt af eltrombópagi sem þarf til að ná þessum markmiðum. Skammtaðlögun er miðuð við svörun í blóðflagnafjölda.

Upphafleg meðferðarætlun

Hefja skal notkun eltrombópags með skammti sem er 25 mg einu sinni á dag. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum af austur-/suðaustur-asískum uppruna með lifrabólgu C eða þeim sem eru með vægt skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Eftirlit og skammtaaðlögun

Aðlaga skal skammtinn af eltrombópagi í 25 mg þrepum á 2 vikna fresti, eftir þörfum, til að ná viðmiðunar fjölda blóðflagna sem þarf til að hefja veiruhamlandi meðferð. Hafa skal vikulegt eftirlit með blóðflagnafjölda áður en veiruhamlandi meðferð er hafin. Þegar veiruhamlandi meðferð er hafin getur blóðflögum fækkað, þannig að forðast skal skyndilega aðlögun skammta af eltrombópagi (sjá töflu 2).

Aðlaga skal skammtinn af eltrombópagi eftir þörfum meðan á veiruhamlandi meðferð stendur, til að forðast lækun skammta af peginterferóni vegna fækkunar blóðflagna, sem getur valdið blæðingahættu hjá sjúklingum (sjá töflu 2). Hafa skal vikulegt eftirlit með blóðflagnafjölda meðan á veiruhamlandi meðferð stendur þar til jafnvægi næst í blóðflagnafjölda, yfirleitt í kringum 50.000-75.000/ μ l. Gera skal talningu á heildarfjölda blóðkorna, þ.m.t. blóðflögum og skoða blóðstrok mánaðarlega eftir það. Íhuga skal að minnka dagskammtinn um 25 mg ef fjöldi blóðflagna fer yfir sett mörk. Ráðlagt er að bíða í 2 vikur til að meta áhrifin af þessu og hverjum þeim skammtaaðlögunum sem gerðar eru síðar.

Ekki má gefa stærri skammt en 100 mg af eltrombópagi einu sinni á dag.

Tafla 2 Skammtaaðlögun fyrir eltrombópag hjá sjúklingum með lifrabólgu C meðan á veiruhamlandi meðferð stendur

Blóðflagnafjöldi	Skammtaaðlögun eða svörun
<50.000/ μ l eftir minnst 2 vikna meðferð	Auka skal dagskammtinn um 25 mg í að hámarki 100 mg/dag.
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ til $\leq 100.000/\mu\text{l}$	Nota skal minnsta skammtinn af eltrombópagi sem nauðsynlegur er til að forðast skammtalækkun peginterferóns.
$>100.000/\mu\text{l}$ til $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Minnka skal dagskammtinn um 25 mg. Bíða skal í 2 vikur með að meta áhrifin af þessu og hverjum þeim skammtaaðlögunum sem gerðar eru síðar*.
$>150.000/\mu\text{l}$	Hætta skal gjöf eltrombópags; auka skal tíðni eftirlits með blóðflögum í tvisvar í viku. Þegar blóðflagnafjöldinn er $\leq 100.000/\mu\text{l}$, skal meðferð hafin að nýju en skammturinn lækkaður um 25 mg*.

* Hjá sjúklingum sem nota 25 mg af eltrombópagi einu sinni á dag skal íhuga að hefja meðferð að nýju með 25 mg annan hvern dag.

♦ Þegar veiruhamlandi meðferð er hafin getur blóðflögum fækkað, þannig að forðast skal að lækka skammta af eltrombópagi strax.

Meðferð hætt

Hætta skal meðferð með eltrombópagi ef nauðsynlegum fjölda blóðflagna til að hefja veiruhamlandi meðferð er ekki náð eftir meðferð í 2 vikur með 100 mg af eltrombópagi.

Hætta skal meðferð með eltrombópagi þegar veiruhamlandi meðferð er hætt, nema hún sé réttlætt af öðrum ástæðum. Einnig er nauðsynlegt að hætta meðferð vegna of mikillar svörunar í blóðflagnafjölda eða þýðingarmikilla frávika í lifrarprófum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi skulu gæta varúðar við notkun eltrombópags og vera undir nákvæmu eftirliti, t.d. með prófum fyrir kreatíníni í sermi og/eða þvagrannsóknunum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki skal nota eltrombópaga hjá ITP-sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi ≥ 5) nema áætlaður ávinningur vegi þyngra en þekkt hættu á segamyndun í portæð (sjá kafla 4.4).

Ef notkun eltrombópags er talin nauðsynleg fyrir ITP-sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi þarf upphafsskammturinn að vera 25 mg einu sinni á dag. Eftir að notkun eltrombópags er hafin hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, skal gera hlé í 3 vikur undir eftirliti áður en skammturinn er aukinn.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C og væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi ≤ 6). Sjúklingar með langvinna lifrabólgu C og skerta lifrarstarfsemi skulu hefja meðferð með 25 mg skammti af eltrombópaga, einu sinni á dag (sjá kafla 5.2). Eftir að notkun eltrombópagskammtsins er hafin hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi skal gera hlé í 2 vikur undir eftirliti áður en skammturinn er aukinn.

Aukin hættu er á aukaverkunum, m.a. lifrabilun og segarekstilvikum hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með langt genginn langvinnan lifrarsjúkdóm, sem fá meðferð með eltrombópaga, annaðhvort til að undirbúa aðgerð eða hjá sjúklingum með lifrabólgu C sem eru í veiruhamlandi meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun eltrombópags hjá ITP-sjúklingum 65 ára og eldri og engin klínísk reynsla hjá ITP-sjúklingum eldri en 85 ára. Í klínískum rannsóknum á eltrombópaga, kom almennt ekki fram neinn klínískt marktækur munur á öryggi eltrombópags, á milli sjúklinga sem voru a.m.k. 65 ára og yngri sjúklinga. Ekki hefur komið fram neinn munur á svörun á milli aldraðra og yngri sjúklinga við klíníska notkun en ekki er hægt að útiloka aukið næmi hjá sumum eldri einstaklingum (sjá kafla 5.2).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eltrombópags hjá sjúklingum eldri en 75 ára með lifrabólgu C. Ráðlagt er að gæta varúðar hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar frá austur-/suðaustur-Asíu

Hjá börnum og fullorðnum sjúklingum af austur-/suðaustur-asískum uppruna, þ.m.t. þeim sem eru með skerta lifrarstarfsemi, skal hefja meðferð með eltrombópaga með 25 mg skammti einu sinni á dag (sjá kafla 5.2).

Halda skal áfram að fylgjast með blóðflagnafjölda og fylgja venjulegum viðmiðunum varðandi frekari skammtabreytingar.

Börn

Notkun Eltrombopag Accord er ekki ráðlögð hjá börnum yngri en eins árs með blóðflagnafæð af ónæmistoga (ITP) vegna ófullnægjandi upplýsinga um öryggi og verkun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun eltrombópags hjá börnum og unglingum (<18 ára) með blóðflagnafæð tengda langvinnri lifrabólgu C. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Töflurnar skal taka minnst tveimur klukkustundum fyrir eða fjórum klukkustundum á eftir hvers konar vörum, svo sem sýrubindandi lyfjum, mjólkurafurðum, (eða annarri fæðu sem inniheldur kalsíum) eða

steinefnum, sem innihalda fjölgildar katjónir (t.d. járn, kalsíum, magnesíum, ál, selen og zink) (sjá kafla 4.5 og 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir eltrombópaga eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aukin hættu er á aukaverkunum, þ.m.t. hugsanlega lífshættulegri lifrabílu og segarekstilvikum, hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með lifrabólgu C og langt genginn langvinnan lifrarsjúkdóm, sem skilgreindur er með lágru albúmínþéttni ≤ 35 g/l eða ≥ 10 á MELD-kvarða (model for end stage liver disease), við meðferð með eltrombópaga ásamt meðferð sem er byggð á interferóni. Auk þess var lítill ávinningur af meðferð, með hliðsjón af hlutfalli sem náði viðvarandi veirusvörun samanborið við lyfleysu, hjá þessum sjúklingum (sérstaklega þeim sem voru með albúmín í sermi ≤ 35 g/l) samanborið við hópinn sem heild. Aðeins lækna með reynslu af meðferð langt genginnar lifrabólgu C skulu hefja meðferð hjá þessum sjúklingum og aðeins þegar hættan á blóðflagnafæð eða af því að hefja ekki veiruhamlandi meðferð veldur því að nauðsynlegt er að grípa til ráðstafana. Ef meðferð er talin klínískt viðeigandi er nauðsynlegt að hafa nákvæmt eftirlit með þessum sjúklingum.

Notkun ásamt veirusýkingalyfjum með beina verkun á veirur

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við notkun ásamt veirusýkingalyfjum með beina verkun á veirur og samþykkt eru til notkunar gegn langvinnri lifrabólgu C.

Hætta á eiturveikunum á lifur

Gjöf eltrombópaga getur valdið óeðlilegri lifrarstarfsemi og verulegum eiturveikunum á lifur, sem geta verið lífshættulegar (sjá kafla 4.8).

Mæla skal alanín amínótransferasa (ALAT), aspartat amínótransferasa (ASAT) og bílírúbín í sermi áður en meðferð með eltrombópaga er hafin, á tveggja vikna fresti meðan á skammtaæðlun stendur og mánaðarlega eftir að jafnvægissskammti er náð. Eltrombópaga hindrar UGT1A1 og OATP1B1, sem getur valdið bílírúbínhækkun í blóði. Ef bílírúbín er hækkað skal framkvæma þættingu. Meta skal óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa í sermi með endurteknu prófi innan 3 til 5 daga. Ef frávikin eru staðfest skal fylgst með lifrarprófum í sermi þar til frávikin ganga til baka, ná jafnvægi eða ná aftur grunnildi. Hætta skal notkun eltrombópaga ef ALAT-gildi hækka (≥ 3 x eðlileg efri mörk hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi, eða ≥ 3 x upphafsgildi eða > 5 x eðlileg efri mörk, hvort sem er lægra, hjá sjúklingum með hækkun á transamínösum fyrir meðferð) og:

- eru vaxandi, eða
- eru viðvarandi í ≥ 4 vikur, eða
- eru einnig með aukningu á tengdu bílírúbíni eða
- eru einnig með klínískum einkennum lifrarskaða eða merki um lifrabílu.

Gæta skal varúðar við gjöf eltrombópaga hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm. Nota skal minni upphafsskammt af eltrombópaga. Hafa skal náið eftirlit þegar eltrombópaga er gefið ITP-sjúklingum og sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarbólðleysi með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Lifrabílu (notkun með interferóni)

Lifrabílu hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C: Hafa skal eftirlit með sjúklingum með lága albúmínþéttni (≤ 35 g/l) eða ≥ 10 á MELD-kvarða í upphafi.

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu C og skorpulifur geta átt á hættu að fá lifrabílu þegar þeir fá meðferð með interferóni alfa. Í tveimur samanburðarrannsóknum hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með lifrabólgu C kom lifrabílu (skínuholsvökvi, lifrarheilakvilli, blæðingar frá æðagúlum, skyndileg lífhimnubólga af völdum baktería) oftar fyrir í eltrombópaghópnum (11%) en í lyfleysuhópnum (6%).

Hjá sjúklingum með lága albúmínþéttni (≤ 35 g/l) eða með ≥ 10 á MELD-kvarða í upphafi var hættan á lifrabílu 3-falt meiri og aukin hættan á lífshættulegum aukaverkunum, samanborið við þá sem voru ekki með eins alvarlegan lifrarsjúkdóm. Auk þess var ávinningurinn af meðferðinni, með hliðsjón af hlutfalli sem náði viðvarandi veirusvörun, lítill hjá þessum sjúklingum samanborið við lyfleysu (einkum þeim sem voru með albúmín ≤ 35 g/l) í samanburði við hópinn sem heild. Aðeins skal gefa slíkum sjúklingum eltrombópaga eftir að áætlaður ávinningur hefur verið íhugaður vandlega með hliðsjón af áhættunni. Hafa skal nákvæmt eftirlit með einkennum lifrabílu hjá sjúklingum með þessu einkennum. Vísað er í samantekt á eiginleikum viðkomandi interferónlyfs varðandi mörk sett um meðferðarlok. Hætta skal notkun eltrombópaga ef veiruhamlandi meðferð er hætt vegna lifrabílu.

Sega-/segareksfylgikvillar

Í samanburðarránnsóknunum hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með lifrabólgu C sem voru í meðferð sem byggði á interferóni ($n=1.439$) komu segarekstilvik fram hjá 38 af 955 sjúklingum (4%) sem fengu meðferð með eltrombópaga og 6 af 484 sjúklingum (1%) sem fengu lyfleysu. Segar-/segarekskvillar sem greint var frá voru bæði í bláæðum og slagæðum. Oftast voru segarekstilvikin ekki alvarleg og þau gengu til baka í lok ránnsóknarinnar. Segi í portæð var algengasta segarekstilvikið hjá báðum meðferðarhópum (2% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með eltrombópaga samanborið við $<1\%$ hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu). Engin sérstök tengsl í tíma frá upphafi meðferðar að segarekstilviki komu fram. Hættan á segarekstilviki var 2-falt meiri hjá sjúklingum með lága albúmínþéttni (≤ 35 g/l) eða ≥ 10 á MELD-kvarða en þeim sem voru með hærri albúmínþéttni; hættan á segarekstilviki var 2-falt meiri hjá þeim sem voru ≥ 60 ára miðað við yngri sjúklinga. Slíkum sjúklingum skal aðeins gefa eltrombópaga eftir að áætlaður ávinningur og áhætta hafa verið íhuguð vandlega. Hafa skal nákvæmt eftirlit með einkennum segarekstilvika hjá sjúklingum.

Komið hefur í ljós að hættan á segarekstilvikum er meiri hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm, sem fá meðferð með 75 mg af eltrombópaga einu sinni á dag í 2 vikur sem undirbúning fyrir aðgerðir. Sex af 143 (4%) fullorðnum sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm, sem var gefið eltrombópaga, fengu segarek (allir í portæðarkerfinu) og tveir af 145 (1%) sjúklingum í lyfleysuhópnum fengu segarek (einn í portæðarkerfinu og einn hjartadrep). Hjá fimm af þeim 6 sjúklingum sem fengu meðferð með eltrombópaga komu fylgikvillar tengdir blóðflögum fram við blóðflagnafjölda $>200.000/\mu\text{l}$ og innan 30 daga frá síðasta skammtinum af eltrombópaga. Eltrombópaga er ekki ætlað til meðferðar við blóðflagnafæð til að undirbúa aðgerðir hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm.

Í klínískum ITP-ránnsóknunum með eltrombópaga varð vart við segarekstilvik þegar fjöldi blóðflagna var lágur eða eðlilegur. Gæta skal varúðar við gjöf eltrombópaga hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti segareks, þar með talda en ekki eingöngu arfgenga (t.d. Factor V Leiden) eða áunna áhættuþætti (t.d. ATIII-skort, andfosfólípíðaheilkenni), háan aldur, langvarandi hreyfihömlun, illkynja sjúkdóma, getnaðarvarnarlyf og uppbótarmeðferð með hormónum, skurðaðgerð/áverka, offitu og reykingar. Fylgjast skal náið með blóðflagnafjölda og íhuga skammtalækkun eða að hætta meðferð með eltrombópaga ef blóðflagnafjöldi fer yfir viðmiðunarmörk (sjá kafla 4.2). Hafa skal í huga jafnvægið á milli áhættu og ávinnings hjá sjúklingum sem eiga segarek á hættu, af hvaða ástæðu sem er.

Ekkert tilvik segareks kom fram í klínískri ránnsókn á alvarlegu vanmyndunarbólðleysi sem ekki hefur svarað meðferð, en þó er ekki hægt að útiloka hættu á slíkum tilvikum hjá þessu þýði vegna takmarkaðs fjölda útsettra sjúklinga. Þar sem stærsti leyfilegur skammtur er ráðlagður fyrir sjúklinga með alvarlegt vanmyndunarbólðleysi (150 mg/sólarhring) og vegna eðlis viðbragðanna, má gera ráð fyrir segareki hjá þessum sjúklingum.

Ekki skal nota eltrombópaga hjá ITP-sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-stig ≥ 5) nema að áætlaður ávinningur vegi þyngra en þekkt hættan á sega í portæð. Þegar meðferð er talin eiga við skal gæta varúðar við notkun eltrombópaga hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Blæðingar eftir að meðferð með eltrombópagi er hætt

Líklegt er að blóðflagnafæð komi fram aftur hjá ITP sjúklingum þegar meðferð með eltrombópagi er hætt. Eftir að meðferð með eltrombópagi er hætt, nær blóðflagnafjöldi grunnildi innan 2 vikna hjá flestum sjúklingum, sem eykur hættu á blæðingum og veldur í sumum tilvikum blæðingum. Þessi hættu eykst ef meðferð með eltrombópagi er hætt á sama tíma og segavarnarlyf eða blóðflöguhemjandi lyf eru notuð. Ef meðferð með eltrombópagi er hætt er ráðlagt að hefja ITP-meðferð að nýju samkvæmt meðferðarleiðbeiningum sem í gildi eru. Viðbótarmeðferð gæti falið í sér að hætta segavarnar- og/eða blóðflöguhemjandi meðferð, breyta segavarnarmeðferð, eða blóðflögustuðning. Fylgjast skal með blóðflagnafjölda vikulega í 4 vikur eftir að meðferð með eltrombópagi er hætt.

Í klínískum rannsóknum á lifrabólgu C hefur verið greint frá blæðingum í meltingarvegi, þ.m.t. alvarlegum og lífshættulegum tilvikum, í hærri tíðni eftir að notkun peginterferóns, ríðavírins og eltrombópags var hætt. Hafa skal eftirlit með einkennum blæðinga í meltingarvegi hjá sjúklingum eftir að meðferð er hætt.

Myndun beinmergsretíkúlíns og hætta á bandvefsaukningu í beinmerg

Eltrombópag getur aukið hættuna á myndun eða framgangi retíkúlínþráða í beinmerg. Eins og á við um aðra trombópoietínviðtakaörva (TPO-R) hefur enn ekki verið sýnt fram á þýðingu þessa.

Skoða skal blóðstrok vandlega áður en meðferð með eltrombópagi er hafin, til að fá viðmið í útliti blóðfrumnanna. Eftir að jafnvægissskammtur af eltrombópagi hefur verið fundinn, skal mæla heildarblóðkornafjölda og gera deilitalningu á hvítum blóðkornum mánaðarlega. Ef óþroskaðar eða afbrigðilegar frumur koma fram skal leita í blóðstrokinu að nýjum eða versnandi vefjafræðilegum frávikum (t.d. tárlega rauðum blóðkornum eða rauðum blóðkornum með kjarna, óþroskuðum hvítum blóðkornum) eða frumufæð. Ef fram koma ný eða versnandi formfræðileg frávik eða frumufæð skal hætta meðferð með eltrombópagi og íhuga að taka vefsýni úr beinmerg, þ.á m. litun fyrir netjuhersli (fibrosis).

Framgangur mergmisþroskaheilkennis

Það er mögulega áhyggjuefni að TPO-R-viðtakaörvar geti örvað versnun illkynja sjúkdóma í blóði eins og mergmisþroskaheilkenni (MDS). TPO-R-viðtakaörvar eru vaxtarþættir sem leiða til fjölgunar blóðflögumyndandi frumna, sérhæfingar og framleiðslu á blóðflögum. TPO-R er aðallega tjáður á yfirborði mergfrumna.

Í klínískum rannsóknum með TP-O-R-viðtakaörva, hjá sjúklingum með mergmisþroskaheilkenni, sáust tilvik þar sem tímabundin fjölgun varð á blóðkímfrumum og greint var frá tilvikum þar sem mergmisþroskaheilkenni þróaðist yfir í bráðakyrningahvítblæði.

Greining á ITP eða alvarlegu vanmyndunarblóðleysi hjá fullorðnum og öldruðum sjúklingum skal staðfest með því að útiloka aðrar klínískar ástæður blóðflagnafæðar. Sérstaklega verður að útiloka mergmisþroskaheilkenni. Íhuga skal vefsýnatöku úr beinmerg meðan á sjúkdómsferlinu og meðferð stendur, sérstaklega hjá sjúklingum eldri en 60 ára eða þeim sem eru með einkenni eða merki um sjúkdóm, s.s. fjölgun útlægra blóðkímfrumna.

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi eltrombópags við meðferð gegn blóðflagnafæð vegna mergmisþroskaheilkennis (MDS). Ekki skal nota eltrombópag utan klínískra rannsókna til meðferðar gegn blóðflagnafæð af völdum mergmisþroskaheilkennis.

Frumuerfðafræðileg frábrigði og þróun yfir í mergmisþroskaheilkenni/bráðakyrningahvítblæði hjá sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi

Þekkt er að frumuerfðafræðileg frábrigði koma fyrir hjá sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi. Ekki er vitað hvort eltrombópag auki hættuna á frumuerfðafræðilegum frábrigðum hjá sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi. Í II. stigs rannsókn á

vanmyndunarblóðleysi sem ekki hefur svarað meðferð með eltrombópaga í upphafsskammtinum 50 mg/sólarhring (aukinn á 2 vikna fresti upp í að hámarki 150 mg/sólarhring) (ELT112523), komu ný frumuerfðafræðileg frábrigði fram hjá 17,1% fullorðinna sjúklinga [7/41 (og höfðu 4 þeirra breytingar á litningi 7)]. Miðgildi tíma í rannsókn fram að frumuerfðafræðilegu frábrigði var 2,9 mánuðir.

Í II. stigs klínískri rannsókn á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi sem ekki hefur svarað meðferð með eltrombópaga í skammtinum 150 mg/sólarhring (með breytingum með tilliti til þjóðernis eða aldurs eins og við á) (ELT116826), komu ný frumuerfðafræðileg frábrigði fram hjá 22,6% fullorðinna sjúklinga [7/31 (og höfðu 3 þeirra breytingar á litningi 7)]. Allir 7 sjúklingarnir voru með eðlilega frumuerfðafræðilega þætti í upphafi. Sex sjúklingar voru með frumuerfðafræðileg frábrigði í 3. mánuði meðferðar með eltrombópaga og einn sjúklingur var með frumuerfðafræðileg frábrigði í 6. mánuði.

Í klínískum rannsóknum með eltrombópaga við alvarlegu vanmyndunarblóðleysi voru 4% sjúklinga (5/133) greindir með mergmisþroskaheilkenni. Miðgildi tíma fram að sjúkdómsgreiningu var 3 mánuðir frá upphafi meðferðar með eltrombópaga.

Fyrir sjúklinga með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi, sem hafa ekki svarað eða hafa fengið mikla fyrir ónæmisbælandi meðferð, er rannsókn á beinmerg með áherslu á frumuerfðafræðilega þætti ráðlögð áður en meðferð með eltrombópaga er hafin, eftir 3 mánaða meðferð og 6 mánuðum þar á eftir. Ef fram koma ný frumuerfðafræðileg frábrigði verður að meta hvort áframhald meðferðar með eltrombópaga sé viðeigandi.

Breytingar í augum

Drer hefur komið fram í rannsóknum á eiturveikunum eltrombópaga hjá nagdýrum (sjá kafla 5.3). Í samanburðarrannsóknum hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með lifrabólgu C, sem fengu meðferð með interferóni (n=1.439), var greint frá framgangi drers sem var til staðar í upphafi hjá 8% einstaklinga í eltrombópaghópnum og 5% í lyfleysuhópnum. Greint hefur verið frá blæðingum í sjónhimnu, aðallega á stigi 1 eða 2, hjá sjúklingum með lifrabólgu C sem fengu interferón, ríbavírinn eða eltrombópaga (2% í eltrombópaghópnum og 2% í lyfleysuhópnum). Blæðingar komu fram á yfirborði sjónhimnunnar (framan sjónhimnu), undir sjónhimnu eða í vef sjónhimnunnar. Reglulegt eftirlit með augum hjá sjúklingum er ráðlagt.

Lenging QT/QTc

Í rannsókn á QTc hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu 150 mg skammta af eltrombópaga á dag komu ekki fram nein klínískt marktæk áhrif á endurskautun í hjarta. Greint hefur verið frá lengingu QTc-bils í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með ITP og blóðflagnafæðarsjúklingum með lifrabólgu C. Klínísk þýðing þessara tilvika með lengingu QTc er ekki þekkt.

Svörun við eltrombópaga hverfur

Ef svörun hverfur eða ekki tekst að viðhalda svörun hjá blóðflögum, með meðferð með eltrombópaga innan ráðlagðs skammtabils, skal strax leita að orsökum, þ.m.t. auknu retíkúlíni í beinmerg.

Börn

Varnaðarorðin og varúðarreglurnar fyrir ITP hér fyrir ofan eiga einnig við um börn.

Truflanir á rannsóknarstofuförum

Eltrombópaga er mjög litsterkt og getur því hugsanlega truflað sum rannsóknarstofuför. Greint hefur verið frá mislitun sermis og truflunum á rannsóknum á heildarbílírúbíni og kreatíníni hjá sjúklingum á meðferð með eltrombópaga. Ef ósamræmi er á rannsóknarniðurstöðum og klínískum skoðunum getur endurprófun með annarri aðferð hjálpað til við að ákvarða réttmæti niðurstaðnanna.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Þetta lyf inniheldur einnig ísómalt (E 953). Sjúklingar með arfgengt frúktósaþþól, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif eltrombópags á önnur lyf

HMG-Co-redúktasahemlar

Gjöf eltrombópags 75 mg einu sinni á dag í 5 daga ásamt stökum 10 mg skammti af rósuvastatíni, hvarfefnis OATP1B1 og BCRP, hjá 39 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum jók $C_{\max}$ rósuvastatíns í plasma 103% (90% öryggisbil [CI]:82%, 126%) og $AUC_{0-\infty}$ 55% (90% CI:42%, 69%). Milliverkanir eru einnig líklegar við aðra HMG-CoA-redúktasahemla, þ.m.t. atorvastatín, flúvastatín, lóvastatín, pravastatín og simvastatín. Íhuga skal lækun statínskammta við gjöf samhliða eltrombópagi og hafa skal nákvæmt eftirlit með aukaverkunum statína (sjá kafla 5.2).

Hvarfefni OATP1B1 og BCRP

Gæta skal varúðar við gjöf eltrombópags samhliða hvarfefnum OATP1B1 (t.d. metótrexats) og BCRP (t.d. tóþótekans og metótrexats) (sjá kafla 5.2).

Hvarfefni cýtókróms P450

Í rannsóknum með notkun lifrarfrymisagna úr mönnum, reyndist eltrombópag (allt að 100 μ M) ekki hindra CYP450-ensímin 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 og 4A9/11 *in vitro* en hindraði CYP2C8 og CYP2C9 samkvæmt mælingum þar sem paklítaxel og díklófenak voru notuð sem könnunarhvarfefni. Gjöf 75 mg af eltrombópagi einu sinni á dag í 7 daga hjá 24 heilbrigðum körlum hvorki hindraði né hvatti umbrot könnunarhvarfefna fyrir 1A2 (koffín), 2C19 (ómeprazól), 2C9 (flúrbíprófen), eða 3A4 (mídazólám) hjá mönnum. Ekki er gert ráð fyrir neinum klínískt marktækum milliverkunum þegar eltrombópag og hvarfefni CYP450 eru gefin samhliða (sjá kafla 5.2).

Próteasahemlar gegn lifrabólgu C

Ekki er þörf á skammtaæðlögum þegar eltrombópag er gefið samtímis annaðhvort telaprevíri eða boceprevíri. Gjöf staks 200 mg skammts af eltrombópagi, samtímis 750 mg af telaprevíri á 8 klst. fresti, hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir telaprevíri í plasma.

Gjöf staks 200 mg skammts af eltrombópagi, samtímis 800 mg af boceprevíri á 8 klst. fresti, breytti ekki $AUC_{(0-\tau)}$ fyrir boceprevír í plasma en hækkaði $C_{\max}$ um 20% og lækkaði $C_{\min}$ um 32%. Ekki hefur verið sýnt fram á klíníska þýðingu lækkunar $C_{\min}$ en mælt er með auknu klínísku eftirliti og eftirliti með rannsóknarniðurstöðum m.t.t. bælingar á lifrabólguveiru C.

Áhrif annarra lyfja á eltrombópag

Ciclosporin

Minni útsetning fyrir eltrombópagi kom fram þegar það var gefið samhliða 200 mg og 600 mg af ciclosporini (BCRP hemill). Samhliðanotkun 200 mg af ciclosporini minnkaði $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ fyrir eltrombópag um 25% og 18%, tilgreint í sömu röð. Samhliðanotkun 600 mg af ciclosporini minnkaði $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ fyrir eltrombópag um 39% og 24%, tilgreint í sömu röð. Heimilt er að breyta skömmtum eltrombópags meðan á meðferðinni stendur samkvæmt talningu á blóðflagnafjölda

sjúklingins (sjá kafla 4.2). Hafa skal eftirlit með blóðflagnafjölda að minnsta kosti vikulega í 2 til 3 vikur þegar eltrombópag er gefið samhliða ciclosporini. Verið getur að hækka þurfi skammt eltrombópag samkvæmt þessum blóðflagnatalningum.

Fjölgyldar katjónir (klóbinding)

Klóbinding verður á milli eltrombópag og fjölgyldra katjóna, svo sem járns, kalsíums, magnesíums, áls, selens og zinks. Gjöf staks 75 mg skammts af eltrombópagi, með sýrubindandi lyfi sem innihélt fjölgyldar katjónir (1.524 mg álhýdroxíð og 1.425 mg magnesíumkarbónat), lækkaði $AUC_{0-\infty}$ eltrombópag í plasma um 70% (90% CI: 64%, 76%) og C_{max} um 70% (90% CI: 62%, 76%). Taka á eltrombópag inn að minnsta kosti 2 klukkustundum fyrir eða 4 klukkustundum eftir neyslu á hvers konar vörum eins og sýrubindandi lyfjum, mjólkurafurðum og bætiefnum með steinefnum, sem innihalda fjölgyldar katjónir til að forðast verulega skerðingu á frásogi eltrombópag vegna klóbindingar (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lópinavír/rítónavír

Gjöf eltrombópag samhliða lópinavíri/rítónavíri getur valdið minni þéttni eltrombópag. Rannsókn hjá 40 heilbrigðum sjálfbodaliðum sýndi að gjöf staks 100 mg skammts af eltrombópagi ásamt endurteknum 400/100 mg skömmtum af lópinavíri/rítónavíri tvisvar á dag, minnkaði $AUC_{0-\infty}$ fyrir eltrombópag í plasma um 17% (90% CI: 6,6%, 26,6%). Því skal gæta varúðar þegar eltrombópag er gefið samhliða lópinavíri/rítónavíri. Fylgjast skal náið með fjölda blóðflagna til þess að tryggja viðeigandi stjórnun á skammti eltrombópag þegar meðferð með LPV/RTV er hafin eða henni hætt.

CYP1A2- og CYP2C8-hemlar og virkjar

Eltrombópag er umbrotið í mörgum ferlum m.a. CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 og UGT1A3 (sjá kafla 5.2). Lyf sem hindra eða virkja stök ensím eru ekki líkleg til að hafa veruleg áhrif á þéttni eltrombópag í plasma, en aftur á móti lyf sem hindra eða virkja fleiri ensím geta aukið (t.d. flúvoxamín) eða minnkað (t.d. rífampicín) þéttni eltrombópag.

Próteasahemlar gegn lifrabólgu C

Niðurstöður rannsókna á lyfjahvarfamilliverkunum sýna að samhliða gjöf endurtekinna skammta af boceprevíri 800 mg á 8 klst. fresti eða telaprevíri 750 mg á 8 klst. fresti, með stökum skammti af eltrombópagi 200 mg, hafði ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir eltrombópagi í plasma.

Lyf til meðferðar við ITP

Lyf notuð til meðferðar við ITP samhliða eltrombópagi í klínískum rannsóknum voru m.a. barksterar, danazól, og/eða azatíoprín, immúnóglóbúlín í bláæð (IVIG) og and-D-immúnóglóbúlín. Fylgjast skal með blóðflagnafjölda þegar eltrombópag er notað ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við ITP, til að forðast blóðflagnafjölda utan ráðlagðra marka (sjá kafla 4.2).

Milliverkanir við fæðu

Gjöf eltrombópag töflu eða mixtúru með kalsíumríkri máltíð (t.d. máltíð sem inniheldur mjólkurafurðir) dregur marktækt úr $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} fyrir eltrombópag í plasma. Hins vegar hefur taka eltrombópag 2 klst. fyrir eða 4 klst. eftir kalsíumríka eða kalsíumsnauða [<50 mg kalsíum] máltíð ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir eltrombópagi í plasma (sjá kafla 4.2).

Gjöf staks 50 mg skammts af eltrombópagi á töfluformi með hefðbundnum hitaeiningaríkum, fituríkum morgunverði sem innihélt mjólkurafurðir dró úr meðaltals $AUC_{0-\infty}$ fyrir eltrombópag í plasma um 59% og meðaltals C_{max} um 65%.

Gjöf staks 25 mg skammts af eltrombópagi sem mixtúru með kalsíumríkri, miðlungsfituríkri og miðlungshitaeiningaríkri máltíð dró úr meðaltals $AUC_{0-\infty}$ fyrir eltrombópag í plasma um 75% og

meðaltals C_{max} um 79%. Þessi minnkun á útsetningu minnkaði þegar stakur 25 mg skammtur af eltrombópaga mixtúru var tekinn 2 klst. fyrir kalsíumríka máltíð (meðaltals $AUC_{0-\infty}$ minnkaði um 20% og meðaltals C_{max} um 14%).

Fæða sem inniheldur lítið af kalsíum (<50 mg kalsíum), þar með talið ávextir, fitusnauð skinka, nautakjöt og ávaxtasafi án viðbættra efna (ekki búið að bæta við kalsíum, magnesíum eða járn), sojamjólk án viðbættra efna og korn án viðbættra efna, hafði ekki marktæk áhrif á útsetningu fyrir eltrombópaga í plasma, óháð hitaeningafjölda og fituinnihaldi (sjá kafla 4.2 og 4.5).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eltrombópaga á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Notkun Eltrombopag Accord er ekki ráðlögð á meðgöngu.

Konur sem geta orðið þungaðar / Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Notkun Eltrombopag Accord er ekki ráðlögð hjá konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort eltrombopag/umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að líklegt er að eltrombopag skiljist út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.3); því er ekki hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylkinginn. Taka þarf ákvörðun um hvort hætta á brjóstagjöf eða halda áfram/forðast meðferð með eltrombópaga og hafa til hliðsjónar ávinninginn af brjóstagjöfinni fyrir barnið og ávinninginn af meðferð fyrir konuna.

Frjósemi

Frjósemi hjá karl- og kvenrottum varð ekki fyrir áhrifum við útsetningu sem var sambærileg við útsetningu hjá mönnum. Ekki er hins vegar hægt að útiloka áhættu hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Eltrombopag hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanamynstur eltrombópaga, þ.m.t. sundl og skerta árvekni, við mat á hæfni sjúklingsins til að framkvæma verkefni sem krefjast dómgreindar, hreyfi- og vitsmunarlegrar færni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Blóðflagnaþæð af ónæmistoga (ITP) hjá fullorðnum og börnum

Öryggi eltrombópaga var metið hjá fullorðnum sjúklingum (N=763) í tvíblindu samantektarrannsóknunum með samanburði við lyfleysu TRA100773A og B, TRA102537 (RAISE) og TRA113765, þar sem 403 sjúklingar fengu meðferð með eltrombópaga og 179 fengu lyfleysu, til viðbótar við upplýsingar úr opnu rannsóknunum sem er lokið (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) og TRA112940 (sjá kafla 5.1). Sjúklingarnir fengu rannsóknarlyfið í allt að 8 ár (í EXTEND). Mikilvægustu alvarlegu aukaverkanirnar voru eitruverkanir á lifur og sega-/segarekstilvik. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá að minnsta kosti 10% sjúklinga voru: ógleði, niðurgangur, aukinn alanín amínótransferasi og bakverkir.

Sýnt hefur verið fram á öryggi eltrombópags hjá börnum (á aldrinum 1 til 17 ára) sem hafa áður fengið meðferð við blóðflagnafæð af ónæmistoga (ITP) í tveimur rannsóknum (N=171) (sjá kafla 5.1). PETIT2 (TRA115450) var tveggja þátta, tvíblind og opin, slembuð rannsókn með samanburði við lyfleysu. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 og fengu eltrombópag (n=63) eða lyfleysu (n=29) í allt að 13 vikur í slembaða hluta rannsóknarinnar. PETIT (TRA108062) var þriggja þátta, með víxlröðuðu þýði (staggered-cohort), opin og tvíblinduð, slembuð rannsókn með samanburði við lyfleysu. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 og fengu eltrombópag (n=44) eða lyfleysu (n=21) í allt að 7 vikur. Aukaverkanirnar voru sambærilegar við það sem komið hefur fram hjá fullorðnum ásamt nokkrum aukaverkunum til viðbótar sem auðkenndar eru með ♦ í töflunni hér fyrir neðan. Algengustu aukaverkanirnar hjá börnum 1 árs og eldri með ITP ($\geq 3\%$ eða algengari en fyrir lyfleysu) voru sýkingar í efri öndunarferum, nefkoksþólga, hósti, hiti, kviðverkir, verkur í munni og koki, tannverkur og nefrennsli.

Blóðflagnafæð ásamt sýkingu af völdum lifrabólguveiru C hjá fullorðnum sjúklingum

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 fengu meðferð með eltrombópagi) og ENABLE 2 (TPL108390 n=805) voru slembaðar, tvíblindar, fjölsetra rannsóknir með samanburði við lyfleysu til að meta verkun og öryggi eltrombópags hjá sjúklingum með blóðflagnafæð með sýkingu af völdum lifrabólguveiru C sem voru að öðru leyti hæfir til að hefja meðferð gegn veirusýkingu. Í rannsóknunum á lifrabólgu C veiru samanstóð öryggisþýðið af öllum slembuðum sjúklingum sem fengu tvíblinda meðferð með lyfinu í 2. þætti ENABLE 1 (meðferð með eltrombópagi n=450, meðferð með lyfleysu n=232) og ENABLE 2 (meðferð með eltrombópagi n=506, meðferð með lyfleysu n=252). Sjúklingarnir eru greindir samkvæmt meðferðinni sem þeir fengu (heildar tvíblinda öryggisþýðið, eltrombópag n=955 og lyfleysa n=484). Mikilvægustu alvarlegu aukaverkanirnar voru eiturvekanir á lifur og sega-/segarekstilvik. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá að minnsta kosti 10% sjúklinga voru höfuðverkur, blóðleysi, minnkuð matarlyst, hósti, ógleði, niðurgangur, bílirúbínhækkun í blóði, hárlos, kláði, vöðvaverkir, hiti, þreyta, veikindi sem líkjast influensu, þróttleysi, kuldaþrollur og bjúgur.

Alvarlegt vanmyndunarblóðleysi hjá fullorðnum sjúklingum

Öryggi eltrombópags við alvarlegu vanmyndunarblóðleysi var metið í opinni rannsókn með stökum armi (N=43) þar sem 11 sjúklingar (26%) fengu meðferð í >6 mánuði og 7 sjúklingar (16%) fengu meðferð í >1 ár (sjá kafla 5.1). Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá a.m.k. 10% sjúklinga voru höfuðverkur, sundl, hósti, verkur í munni og koki, nefrennsli, ógleði, niðurgangur, kviðverkur, aukning á transamínösum, liðverkir, verkir í útlimum, vöðvakrampar, þreyta og hiti.

Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar í ITP-rannsóknunum hjá fullorðnum (N=763), ITP rannsóknum hjá börnum (N=171), rannsóknum á lifrabólgu C (N=1.520), rannsóknum á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi (N=43) og tilkynningum eftir markaðssetningu eru taldar eru upp hér á eftir samkvæmt MedDRA-flokkun eftir líffærum og tíðni. Innan hvers líffæraflokks er aukaverkununum raðað eftir tíðni, þær algengustu fyrst. Tíðniflokkarnir fyrir hverja aukaverkun skilgreindir á eftirfarandi hátt (CIOMS III): Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Þýði í rannsóknnum á ITP

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Nefkoksbólga [†] , sýking í efri öndunarferum [†]
	Algengar	Kokbólga, influensa, herpessýking í munni, lungnabólga, skútabólga, hálskirtlabólga, sýking í öndunarvegi, tannholdsbólga
	Sjaldgæfar	Húðsýking
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Sjaldgæfar	Krabbamein í endaparmsbugaristilsvæði (rectosigmoid cancer)
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðleysi, eósínfíklafjöld, hvítfrumnafjölgun, blóðflagnafæð, hemóglóbínlækkun, fækkun hvítra blóðfrumna
	Sjaldgæfar	Misstór rauð blóðkorn (anisocytosis), blóðlýsublóðleysi, merglingadreyri (myelocytosis), fjölgun stafkjarnadaufkyrninga (band neutrophils), merglingur (myelocyte) til staðar, fjölgun blóðflagna, hemóglóbínhækkun
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Algengar	Blóðkalíumlækkun, minnkuð matarlyst, hækkun þvagsýru í blóði
	Sjaldgæfar	Minnkuð matarlyst, þvagsýrugigt, blóðkalsíumlækkun
Geðræn vandamál	Algengar	Svefntruflanir, þunglyndi
	Sjaldgæfar	Sinnuleysi, skapbreyting, grátgirni
Taugakerfi	Algengar	Náladofi, snertiskynsminnkun, svefnrungi, mígreni
	Sjaldgæfar	Skjálfti, jafnvægistruflanir, tilfinningatruflanir, helftarlömum, mígreni með fyrirboðaeinkennum, úttaugakvilli, útlægur skyntaugakvilli, taltruflanir, taugakvilli vegna eitrunar, æðahöfuðverkur
Augu	Algengar	Augnþurrkur, óskýr sjón, augnverkur, skert sjónskerpa
	Sjaldgæfar	Ógegnisæi augasteins (lenticular opacities), sjónskekkja, barkardrer, aukin táraseyting, sjónublæðing, sjónulitþekjukvilli (retinal pigment epitheliopathy), sjónskerðing, óeðlileg niðurstaða á sjónskerpuprófi, hvarmaþroti, glæru- og tárusigg
Eyru og vöndarhús	Algengar	Eyrnaverkur, svimi
Hjarta	Sjaldgæfar	Hraðtaktur, brátt hjartadrep, hjarta- og æðasjúkdómar, blámi, sínus-hraðtaktur, lenging á QT-bili á hjartalínuriti
Æðar	Algengar	Segamyndun í djúplægum bláæðum, margúll, hitasteypur
	Sjaldgæfar	Segarek, grunnlæg segabláæðabólga, andlitsroði
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti [†]
	Algengar	Verkur í munni og koki [†] , nefrennsli [†]
	Sjaldgæfar	Lungnasegarek, lungnadrep, óþægindi í nefi, blöðrumyndun í munnkoki, skútakvilli, kæfisvefn
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði, niðurgangur
	Algengar	Sár í munni, tannverkur [†] , uppköst, kviðverkur [*] , blæðing í munni, vindgangur [*] Mjög algengar hjá börnum með ITP
	Sjaldgæfar	Munnþurrkur, tungusviði, eymsli í kvið, óeðlilegur hægðalit, matareitrun, tíðar hægðir, blóðuppköst, óþægindi í munni
Lifur og gall	Mjög algengar	Hækkun á alanínamínótransferasa [†]
	Algengar	Hækkun á aspartatamínótransferasa [†] , of mikið bílírúbín í blóði, óeðlileg lifrarstarfsemi
	Sjaldgæfar	Gallteppa, lifrarskemmd, lifrabólga, lifrarskaði af völdum lyfja

Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot, hármisssir, ofsvitnun, útbreiddur kláði, depilblæðingar
	Sjaldgæfar	Ofsakláði, húðkvilli, kaldur sviti, roðapöt, svört húð, litabreytingar, upplitun húðar, flögnun húðar
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Bakverkir
	Algengar	Vöðvaverkir, vöðvakrampar, verkir í stoðkerfi, beinverkir
	Sjaldgæfar	Máttleysi í vöðvum
Nýru og þvagfæri	Algengar	Prótein í þvagi, hækkun kreatíníns í blóði, smáæðakvilli með segamyndun ásamt nýrnabilun [†]
	Sjaldgæfar	Nýrnabilun, hvítfrumnamiga, nýrnabólga vegna helluroða, næturþvaglát, hækkun þvagefnis í blóði, hækkað prótein/kreatínín-hlutfall í þvagi
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Asatíðir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Hiti*, brjóstverkur, þróttleysi *Mjög algengar hjá börnum með ITP
	Sjaldgæfar	Hitatilfinning, blæðing á stungustað í æð, taugaveiklun, bólga í sári, lasleiki, tilfinning um aðskotahlut
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun á alkalískum fosfatas í blóði
	Sjaldgæfar	Hækkun albúmíns í blóði, hækkun heildarpróteins, lækkun albúmíns í blóði, hækkun sýrustigs (pH) í þvagi
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Sjaldgæfar	Sólbruni

* Viðbótaraukaverkanir sem komu fram í rannsóknum hjá börnum (á aldrinum 1 árs til 17 ára).

[†]Hækkun getur orðið samhliða á alanínámínótransferasa og aspartatamínótransferasa en þó í lægri tíðni.

[‡]Heiti flokks með völdu skilgreiningunum bráður nýrnaskaði og nýrnabilun

Þýði í rannsóknum á lifrabólgu C (ásamt veiruhamlandi meðferð með interferóni og ríbavíríni)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Þvagfærasýking, sýking í efri hluta öndunarvegna, berkjubólga, nefkoksþólga, influensa, herpessýking í munni
	Sjaldgæfar	Maga- og þarmabólga, kokkbólga
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Algengar	Illkynja æxli í lifur
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi
	Algengar	Eitilfrumnafæð
	Sjaldgæfar	Blóðlýsublóðleysi
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
	Algengar	Blóðsykurshækkun, óeðlilegt þyngdartap
Geðræn vandamál	Algengar	Þunglyndi, kvíði, svefntruflanir
	Sjaldgæfar	Rugl, æsingur
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl, einbeitingarvandamál, bragðskynstruflun, lifrarheilakvilli, svefnhöfði, minnisskerðing, náladofi
Augu	Algengar	Drer, vilsa á sjónhimnu, augnþurrkur, gula í augum, blæðingar í sjónhimnu
Eyru og völundarhús	Algengar	Svimi
Hjarta	Algengar	Hjartsláttarónot

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti
	Algengar	Mæði, verkur í munnkoki, mæði við áreynslu, hósti með uppgangi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði, niðurgangur
	Algengar	Uppköst, skínuholsvökvi, kviðverkur, verkur ofarlega í kvið, meltingartruflanir, munnþurrkur, hægðatregða, þaninn kviður, tannverkur, munnbólga, bakflæðissjúkdómur í vélinda, gyllinæð, óþægindi í kvið, æðahnútar í vélinda
	Sjaldgæfar	Blæðandi æðahnútar í vélinda, magabólga, blöðrumyndandi munnbólga
Lifur og gall	Algengar	Hækkun bílírúbíns í blóði, gula, lifrarskaði af völdum lyfja
	Sjaldgæfar	Segi í portæð, lifrabíln
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Kláði
	Algengar	Útbrot, þurrkur í húð, exem, útbrot með kláða, roðapöt, ofsviti, útbreiddur kláði, hármisssir
	Sjaldgæfar	Sár í húð, upplitun húðar, oflitun húðar, nætursviti
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvaverkur
	Algengar	Liðverkur, vöðvakrampar, bakverkur, verkur í útlím, verkur í stoðkerfi, beinverkur
Nýru og þvægfæri	Sjaldgæfar	Smáæðakvilli með segamyndun ásamt bráðri nýrnabilun [†] , þvaglátstregða
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hiti, þreyta, influensulík veikindi, þróttleysi, kuldahrollur
	Algengar	Píringur, verkur, lasleiki, viðbrögð á stungustað, brjóstverkur er ekki tengist hjarta, bjúgur, bjúgur á útlímum
	Sjaldgæfar	Kláði á stungustað, útbrot á stungustað, óþægindi fyrir brjósti
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun bílírúbíns í blóði, þyngdartap, fækkun hvítra blóðfrumna, lækkun blóðrauða, fækkun daufkyrninga, hækkun INR, lenging APTT, hækkun blóðsykurs, lækkun blóðalbúmíns
	Sjaldgæfar	Lenging QT á hjartalínuriti

[†] Heiti flokks með völdu skilgreiningunum þvægburrð, nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi

Þýði í rannsóknum á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Algengar	Daufkyrningafæð, fleygdrep í milta
Efnaskipti og næring	Algengar	Ofhleðsla járn, minnkuð matarlyst, blóðsykurslækkun, aukin matarlyst
Geðræn vandamál	Algengar	Kvíði, þunglyndi
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur, sundl
	Algengar	Yfirlið
Augu	Algengar	Augnþurrkur, drer, gula í augum, þokusjón, sjónskerðing, augngrugg
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti, verkur í munnkoki, nefrennsli
	Algengar	Blóðnasir

Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, ógleði, blæðing í tannholdi, kviðverkur
	Algengar	Blöðrumyndun í slímhúð í munni, verkur í munni, uppköst, óþægindi í kvið, hægðatregða, þaninn kviður, kyngingartregða, óeðlilegur hægðalitur, bólgin tunga, röskun á maga- og þarmahreyfingum, vindgangur
Lifur og gall	Mjög algengar	Hækkun á transamínösum
	Algengar	Of mikið bílírúbín í blóði, gula
	Tíðni ekki þekkt	Lifrarskaði af völdum lyfja* * Greint hefur verið frá lifrarskaða af völdum lyfja hjá sjúklingum með ITP og lifrabólgu C
Húð og undirhúð	Algengar	Depilblæðingar, útbrot, kláði, ofsakláði, húðbreytingar, dröfnuútbrot
	Tíðni ekki þekkt	Upplitun húðar, oflitun húðar
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Liðverkir, verkur í útlim, vöðvakrampar
	Algengar	Bakverkur, vöðvaverkir, beinverkir
Nýru og þvagfæri	Algengar	Óeðlilegur litur á þvagi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta, hiti, kuldaþrollur
	Algengar	Þróttleysi, bjúgur á útlimum, lasleiki
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun á kreatínkínasa í blóði

Lýsing á völdum aukaverknum

Sega-/segarekstilvik

Í 3 klínískum samanburðarrannsóknum og 2 klínískum rannsóknum án samanburðar, hjá fullorðnum sjúklingum með ITP-sjúkdóm sem fengu eltrombópaga (n=446), myndaðist blóðsegi í alls 19 tilvikum hjá 17 sjúklingum, sem voru m.a. (eftir lækkaði tíðni) segamyndun í djúpum bláæðum (n=6), lungnasegi (n=6), brátt hjartadrep (n=2), stífludrep í heila (n=2), segarek (n=1) (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn með samanburði við lyfleysu (n=288, öryggisþýði), eftir 2 vikna meðferð við undirbúning fyrir aðgerðir, greindust 7 segarekstilvik í portæðarkerfinu hjá 6 af 143 (4%) fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrarsjúkdóm sem fengu eltrombópaga og 3 segarekstilvik hjá 2 af 145 (1%) sjúklingum í lyfleysuhópnum. Fimm af sjúklingunum 6 sem fengu meðferð með eltrombópaga, fengu segarek við blóðflagnafjölda >200.000/μl.

Engir sérstakir áhættuþættir komu í ljós hjá sjúklingunum sem fengu segarek, fyrir utan blóðflagnafjölda $\geq 200.000/\mu\text{l}$ (sjá kafla 4.4).

Í samanburðarrannsóknum hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með lifrabólgu C (n=1.439) komu segarekstilvik fram hjá 38 af 955 sjúklingum (4%) sem fengu meðferð með eltrombópaga og 6 af 484 sjúklingum (1%) í lyfleysuhópnum. Segi í portæð var algengasta segarekstilvikið í báðum meðferðarhópum (2% hjá sjúklingum sem fengu eltrombópaga samanborið við <1% fyrir lyfleysu) (sjá kafla 4.4). Hætta á segarekstilviki var 2-falt meiri hjá sjúklingum með lága albúmínþétti (≤ 35 g/l) eða MELD ≥ 10 en hjá þeim sem voru með hærri albúmínþétti; hætta á segarekstilviki var 2-falt meiri hjá einstaklingum ≥ 60 ára samanborið við yngri sjúklinga.

Lifrabilun (notkun ásamt interferóni)

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu C og skorpulifur geta átt lifrabilun á hættu þegar þeir fá meðferð með interferóni alfa. Í 2 samanburðarrannsóknum hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með lifrabólgu C var oftast greint frá lifrabilun (skinuholsvökva, lifrarheilakvilla, blæðingum frá æðagúlum, skyndilegri lífhimnubólgu af völdum baktería) í eltrombópaghópnum (11%) en í

lyfleysuhópnum (6%). Hjá sjúklingum með lága albúmínþéttni (≤ 35 g/l) eða ≥ 10 á MELD-kvarða í upphafi var hættan á lifrabíln 3-falt meiri og aukin hætta á lífshættulegum aukaverkunum samanborið við þá sem voru ekki með eins alvarlegan lifrarsjúkdóm. Aðeins skal gefa slíkum sjúklingum eltrombópag eftir að áætlaður ávinningur hefur verið íhugaður vandlega með hliðsjón af áhættunni. Hafa skal nákvæmt eftirlit með einkennum lifrabílnar hjá sjúklingum með þessi einkenni (sjá kafla 4.4).

Eiturverkanir á lifur

Í klínískum samanburðarrannsóknum á eltrombópaga hjá sjúklingum með langvarandi ITP, kom fram aukning á ALAT, ASAT og bílírúbíni í sermi (sjá kafla 4.4).

Þessi tilvik voru yfirleitt væg (stig 1-2), gengu til baka og þeim fylgdu ekki klínískt mikilvæg einkenni sem myndu benda til skertrar lifrarstarfsemi. Í rannsóknunum 3 með samanburði við lyfleysu hjá fullorðnum með langvarandi ITP fékk 1 sjúklingur í lyfleysuhópnum og 1 sjúklingur í eltrombópaghópnum 4. stigs óeðlileg lifrarpróf. Í 2 rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá börnum (á aldrinum 1 til 17 ára) með langvarandi ITP var greint frá ALAT ≥ 3 x eðlileg efri mörk hjá 4,7% í eltrombópaghópnum og 0% í lyfleysuhópnum.

Í 2 klínískum samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með lifrabólgu C var greint frá ALAT eða ASAT ≥ 3 x eðlileg efri mörk hjá 34% í eltrombópaghópnum og 38% í lyfleysuhópnum. Flestir sjúklingar sem fá eltrombópag áamt meðferð með peginterferóni / ríbavíríni munu fá óbeina bílírúbínhækkun í blóði. Í heildina var greint frá heildar bílírúbíni $\geq 1,5$ x eðlileg efri mörk hjá 76% í eltrombópaghópnum og 50% í lyfleysuhópnum.

Í stakarma II. stigs rannsókninni á einlyfjameðferð við alvarlegu vanmyndunarblóðleysi sem ekki hefur svarað meðferð var greint frá samtímis ALAT eða ASAT > 3 x eðlileg efri mörk ásamt heildar (óbeinu) bílírúbíni $> 1,5$ x eðlileg efri mörk hjá 5% sjúklinga. Heildarbílírúbín $> 1,5$ x eðlileg efri mörk kom fram hjá 14% sjúklinga.

Blóðflagnafæð eftir að meðferð var hætt

Í ITP-samanburðarrannsóknunum 3, kom fram skammvinn fækkun blóðflagna niður fyrir grunnigildi eftir að meðferð var hætt hjá 8% í eltrombópaghópnum og 8% í lyfleysuhópnum (sjá kafla 4.4).

Aukið retíkúlín í beinmerg

Yfir heildina komu ekki fram hjá neinum sjúklingi truflun í beinmerg eða klínískar niðurstöður sem bentu til vanstarfsemi í beinmerg. Hjá fáeinum ITP-sjúklingum var meðferð með eltrombópaga hætt vegna retíkúlíns í beinmerg (sjá kafla 4.4).

Frumuerfðafræðileg frábrigði

Í II. stigs rannsókninni á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi sem ekki hefur svarað meðferð með eltrombópaga í upphafsskammtinum 50 mg/sólarhring (aukið á 2 vikna fresti í að hámarki 150 mg/sólarhring) (ELT112523) komu ný frumuerfðafræðileg frábrigði fram hjá 17,1% fullorðinna sjúklinga [7/41 (og höfðu 4 þeirra breytingar á litningi 7)]. Miðgildi tíma í rannsókn fram að frumuerfðafræðilegu frábrigði var 2,9 mánuðir.

Í II. stigs klínísku rannsókninni á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi sem ekki hefur svarað meðferð með eltrombópaga í skammtinum 150 mg/sólarhring (með breytingum með tilliti til þjóðernis eða aldurs eins og við á) (ELT116826), komu ný frumuerfðafræðileg frábrigði fram hjá 22,6% fullorðinna sjúklinga [7/31 (og höfðu 3 þeirra breytingar á litningi 7)]. Allir 7 sjúklingarnir voru með eðlilega frumuerfðafræðilega þætti í upphafi. Sex sjúklingar voru með frumuerfðafræðileg frábrigði í 3. mánuði meðferðar með eltrombópaga og einn sjúklingur var með frumuerfðafræðileg frábrigði í 6. mánuði.

Illkynja sjúkdómar í blóði

Í opnu rannsókninni með stökum armi á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi voru þrír (7%) sjúklingar greindir með mergmisþroskaheilkenni eftir meðferð með eltrombópagi, í rannsóknunum tveimur (ELT116826 og ELT116643), sem eru í gangi hefur 1/28 (4%) og 1/62 (2%) sjúklingur verið greindur með mergmisþroskaheilkenni eða bráðakyrningahvítblæði í hvorri rannsókn.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ef ofskömmtnun verður gæti blóðflögum fjölgað óhóflega og valdið sega-/segareksvandamálum. Ef ofskömmtnun á sér stað skal íhuga að gefa til inntöku lyf sem inniheldur málma-katjónir, svo sem kalsíum, ál eða magnesíum, til að klóbinda eltrombópaga og takmarka þannig frásog. Hafa skal náð eftirlit með blóðflagnafjölda. Hefja skal meðferð að nýju með eltrombópagi í samræmi við ráðleggingar um skömmtnun og lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Í klínísku rannsóknunum var einu sinni greint frá ofskömmtnun þar sem sjúklingur tók inn 5.000 mg af eltrombópagi. Aukaverkanir sem greint var frá voru m.a. væg útbrot, skammvinnur hægsláttur, hækkanir á ALAT og ASAT og þreyta. Lífrensím mæld á milli dags 2 og 18 eftir inntöku náðu hæst 1,6-földum eðlilegum efri mörkum fyrir ASAT og 3,9-földum eðlilegum efri mörkum fyrir ALAT og 2,4-földum eðlilegum efri mörkum fyrir heildarbílírúbín. Blóðflögur voru 672.000/μl á degi 18 eftir inntöku og voru flestar 929.000/μl. Í öllum tilvikum gengu einkenni til baka án eftirmála í framhaldi af meðferð.

Þar sem eltrombópaga er ekki að verulegu marki skilið út um nýru og er verulega próteinbundið í plasma er ekki búist við að blóðskilun sé áhrifarík aðferð til að auka brotthvarf eltrombópaga.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blæðingarlyf, önnur blæðingarlyf til altækrar notkunar. ATC-flokkur: B02BX05.

Verkunarháttur

Trombópóietín (TPO) er aðalfrumuboðinn sem tekur þátt í að stýra myndun blóðflagnafrumna (megakaryopoiesis) og blóðflöguframleiðslu og er innrænn bindill fyrir trombópóietínviðtaka (TPO-R). Eltrombópaga víxilverkar við svæði TPO-R um frumuhimnuna og hefur sendingar á merkjalotum svipuðum, en ekki eins og frá innrænu trombópóietíni (TPO), sem örva fjölgun og sérhæfingu úr forverum beinmergsfrumna.

Verkun og öryggi

Rannsóknir á blóðflagnafæð (frumkominni) af ónæmistoga (ITP)

Í tveimur slembuðum, tvíblindum, III. stigs rannsóknum með samanburði við lyfleysu, RAISE (TRA102537) og TRA100773B og tveimur opnum rannsóknum, REPEAT (TRA108057) og EXTEND (TRA105325), var lagt mat á öryggi og verkun eltrombópaga hjá fullorðnum sjúklingum með ITP-sjúkdóm sem höfðu áður fengið meðferð. Eltrombópaga var alls gefið 277 ITP-sjúklingum í

a.m.k. 6 mánuði og 202 sjúklingum í a.m.k. 1 ár. Í stakarma, II. stigs rannsókninni TAPER (CETB115J2411) var lagt mat á öryggi og verkun eltrombópags og getu til að framkalla viðvarandi svörun þegar meðferð var hætt hjá 105 fullorðnum sjúklingum með ITP sem fengu bakslag eða svöruðu ekki fyrstavalismeðferð með barksterum.

Tvíblindar rannsóknir með samanburði við lyfleysu RAISE:

197 ITP-sjúklingum var slembiraðað 2:1, eltrombópag (n=135) á móti lyfleysu (n=62) og slembiröðunin gerð miðað við hvort milta hafi verið fjarlægt, notkun ITP-lyfja í upphafi og blóðflagnafjölda í upphafi. Skammturinn af eltrombópagi var aðlagður á 6 mánaða meðferðartímabilinu samkvæmt blóðflagnafjölda hjá hverjum og einum. Allir sjúklingar hófu meðferð með 50 mg af eltrombópagi. Frá degi 29 til loka meðferðar var 15-28% sjúklinga sem fengu meðferð með eltrombópagi haldið á ≤ 25 mg og 29-53% fengu 75 mg.

Að auki gátu sjúklingar minnkað notkun samhliða ITP-lyfja og fengið bráðameðferð samkvæmt meðferðarráðleggingum á staðnum. Meira en helmingur af öllum sjúklingum í báðum meðferðarhópum höfðu áður fengið ≥ 3 ITP-meðferðir og 36% höfðu gengist undir miltisnám.

Miðgildi blóðflagnafjölda í upphafi var 16.000/ μ l í báðum meðferðarhópum og í eltrombópaghópnum hélst hann yfir 50.000/ μ l í öllum komum meðan á meðferðinni stóð, frá og með degi 15; hins vegar hélst miðgildi blóðflagnafjölda < 30.000 / μ l í lyfleysuhópnum allan tímann sem rannsóknin stóð yfir.

Svörun í blóðflagnafjölda á milli 50.000-400.000/ μ l án bráðameðferðar náðist hjá marktækt fleiri sjúklingum í hópnum sem fékk meðferð með eltrombópagi á 6 mánaða meðferðartímabilinu, $p < 0,001$. Fimmtíu og fjögur prósent sjúklinga sem fengu eltrombópagmeðferð og 13% sjúklinga sem fengu lyfleysu náðu svörun upp að þessu marki eftir 6 vikna meðferð. Svipuð blóðflagnasvörun hélst allan rannsóknartímann, með 52% og 16% sjúklinga sem sýndu svörun við lok 6 mánaða meðferðartímabilsins.

Tafla 3 Frekari niðurstöður úr RAISE varðandi verkun

	Eltrombópag N=135	Lyfleysa N=62
Helstu aukaendapunktur		
Heildarfjöldi vikna með blóðflagnafjölda ≥ 50.000 -400.000/ μ l, meðaltal (staðafrávik)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Sjúklingar með $\geq 75\%$ af mælingum á marksviðinu (50.000-400.000/ μ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -gildi ^a	$< 0,001$	
Sjúklingar með blæðingar (WHO-stig 1-4) einhvern tíma á 6 mánaða tímabili, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -gildi ^a	0,012	
Sjúklingar með blæðingar (WHO-stig 2-4) einhvern tíma á 6 mánaða tímabili, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -gildi ^a	0,002	
Þörfnuðust úrlausnarmeðferðar, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -gildi ^a	0,001	
Sjúklingar sem fengu ITP-meðferð í upphafi (n)	63	31
Sjúklingar sem reyndu að draga úr/hætta upphaflegri meðferð, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -gildi ^a	0,016	

a Aðhvarfsgreining (logistic regression model) var aðlöguð miðað við viðmiðunarbreytur slembunar.

b 21 af 63 (33%) sjúklingum sem fengu meðferð með eltrombópagi og tóku ITP-lyf í upphafi hættu varanlega notkun allra upphaflegu ITP-lyfjanna.

Í upphafi greindu meira en 70% ITP-sjúklinga í báðum hópum frá einhverjum blæðingum (WHO stig 1-4) og meira en 20% greindu frá klínísk mikilvægum blæðingum (WHO stig 2-4). Hlutfall

sjúklinga sem fengu meðferð með eltrombópaga með einhverja blæðingu (stig 1-4) og klínískt mikilvæga blæðingu (stig 2-4) lækkaði frá grunnildi um u.þ.b. 50% frá degi 15 til loka meðferðar yfir allan 6 mánaða meðferðartímann.

TRA100733B:

Aðalendapunktur verkunar var hlutfall þeirra sem svöruðu, skilgreindir sem ITP-sjúklingar sem höfðu aukið fjölda blóðflagna í $\geq 50.000/\mu\text{l}$ á degi 43, frá grunnildi sem var $< 30.000/\mu\text{l}$; litið var svo á að sjúklingar sem hættu fyrir tímann vegna blóðflagnafjölda $> 200.000/\mu\text{l}$ hefðu svarað, þeir sem hættu af einhverjum öðrum ástæðum voru ekki taldir hafa svarað, óháð blóðflagnafjölda. Alls var 114 sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð við ITP-sjúkdómi slembiraðað 2:1 á eltrombópaga (n=76) á móti lyfleysu (n=38).

Tafla 4 Niðurstöður varðandi verkun úr TRA100733B

	Eltrombópag N=74	Lyfleysa N=38
Helstu aðalendapunktur		
Hæfir í greiningu á verkun, n	73	37
Sjúklingar með blóðflagnafjölda $\geq 50.000/\mu\text{l}$ eftir allt að 42 daga skömmun (samanborið við fjölda í upphafi $< 30.000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -gildi ^a	<0,001	
Aðrir helstu endapunktur		
Sjúklingar með mat á blæðingum á degi 43, n	51	30
Blæðingar (WHO-stig 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -gildi ^a	0.029	

a Aðhvarfsgreining (logistic regression model) var aðlöguð miðað við viðmiðunarbreytur slembunar.

Bæði í RAISE og TRA100733B var svörunin við eltrombópaga miðað við lyfleysu svipuð, óháð notkun ITP-lyfja, því hvort milta hafði verið fjarlægt og blóðflagnafjölda í upphafi ($\leq 15.000/\mu\text{l}$, $> 15.000/\mu\text{l}$) við slembiröðun.

Í rannsóknunum RAISE og TRA100733B náðu miðgildi blóðflagnafjölda ekki markfjölda ($> 50.000/\mu\text{l}$) hjá undirhópi ITP-sjúklinga með blóðflagnafjölda í upphafi $\leq 15.000/\mu\text{l}$, þó að í báðum rannsóknunum hafi 43% af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með eltrombópaga svarað eftir 6 vikna meðferð. Að auki svöruðu í RAISE-rannsókninni 42% sjúklinga með blóðflagnafjölda $\leq 15.000/\mu\text{l}$, sem fengu meðferð með eltrombópaga, við lok 6 mánaða meðferðartímabilsins. Fjörutíu og tvö til 60% þeirra sem fengu eltrombópaga í RAISE-rannsókninni fengu eltrombópaga 75 mg frá degi 29 til loka rannsóknarinnar.

Opnar rannsóknir án samanburðar REPEAT (TRA108057):

Þessi opna rannsókn með notkun endurtekinna skammta (3 lotur af meðferð í 6 vikur, fylgt eftir með 4 vikum án meðferðar) sýndi að við reglulega notkun endurtekinna meðferðarlotna með eltrombópaga dró ekkert úr svörun.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombópaga var gefið 302 ITP-sjúklingum í þessari opnu framhaldsrannsókn, 218 sjúklingar luku 1 ári, 180 luku 2 árum, 107 luku 3 árum, 75 luku 4 árum, 34 luku 5 árum og 18 luku 6 árum. Miðgildi blóðflagnafjölda var $19.000/\mu\text{l}$ fyrir gjöf eltrombópags. Miðgildi eftir 1, 2, 3, 4, 5, 6 og 7 ár í rannsókninni var $85.000/\mu\text{l}$, $85.000/\mu\text{l}$, $105.000/\mu\text{l}$, $64.000/\mu\text{l}$, $75.000/\mu\text{l}$, $119.000/\mu\text{l}$ og $76.000/\mu\text{l}$, tilgreint í sömu röð.

TAPER (CETB115J2411):

Þetta var stakarma, II. stigs rannsókn með ITP-sjúklingum sem fengu meðferð með eltrombópaga þegar fyrstavsmeðferð með barksterum hafði brugðist, óháð tíma frá greiningu. Alls tóku 105 sjúklingar þátt í rannsókninni og hófu meðferð með 50 mg af eltrombópaga einu sinni á dag

(25 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum af austur-/suðaustur-asískum uppruna). Skammtur eltrombópags var aðlagður á meðferðartímabilinu í samræmi við blóðflagnafjölda hjá hverjum og einum með það markmið að ná blóðflagnafjölda $\geq 100.000/\mu\text{l}$.

Af þeim 105 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni og fengu minnst einn skammt af eltrombópagi luku 69 sjúklingar (65,7%) meðferðinni og 36 sjúklingar (34,3%) hættu meðferðinni snemma.

Greining á viðvarandi svörun án meðferðar

Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga með viðvarandi svörun án meðferðar fram að 12. mánuði. Sjúklingar sem náðu blóðflagnafjölda $\geq 100.000/\mu\text{l}$ og blóðflagnafjöldi hélst u.þ.b. $100.000/\mu\text{l}$ í 2 mánuði (engin talning undir $70.000/\mu\text{l}$) voru hæfir til að draga úr notkun eltrombópags og hætta meðferð. Til að teljast hafa náð viðvarandi svörun án meðferðar þarf sjúklingur að viðhalda blóðflagnafjölda $\geq 30.000/\mu\text{l}$ án blæðinga eða úrlausnarmeðferðar, bæði á tímabili skammtaminnkunar og þegar meðferð hefur verið hætt fram að 12. mánuði.

Tímabil skammtaminnkunar var einstaklingsbundið eftir upphafsskammti og svörun sjúklings. Í áætlun um skammtaminnkun var ráðlagt að minnka skammta um 25 mg á 2 vikna fresti ef blóðflagnafjöldi var stöðugur. Þegar dagskammtur hafði verið minnkaður í 25 mg í 2 vikur, var 25 mg skammtur aðeins gefinn annan hvern dag í 2 vikur þar til meðferð var hætt. Skammtaminnkun var gerð í minni skrefum eða 12,5 mg aðra hverja viku hjá sjúklingum af austur-/suðaustur-asískum uppruna. Ef bakslag (skilgreint sem blóðflagnafjöldi $< 30.000/\mu\text{l}$) kom fram, stóð sjúklingum til boða að fá nýja meðferðarlotu af eltrombópagi með viðeigandi upphafsskammti.

Áttatíu og níu sjúklingar (84,8%) náðu fullri svörun (blóðflagnafjöldi $\geq 100.000/\mu\text{l}$) (skref 1, tafla 5) og 65 sjúklingar (61,9%) viðhéldu fullri svörun í minnst 2 mánuði án þess að blóðflagnafjöldi færi undir $70.000/\mu\text{l}$ (skref 2, tafla 5). Fjörutíu og fjórir sjúklingar (41,9%) gátu dregið úr notkun eltrombópags þar til meðferð var hætt og viðhaldið blóðflagnafjölda $\geq 30.000/\mu\text{l}$ án blæðinga eða úrlausnarmeðferðar (skref 3, tafla 5).

Í rannsókninni var aðalmarkmiði náð með því að sýna fram á að með eltrombópagi væri hægt að fá fram viðvarandi svörun án meðferðar, án blæðinga eða úrlausnarmeðferðar, eftir 12 mánuði hjá 32 af 105 sjúklingum sem tóku þátt (30,5%; $p < 0,0001$; 95% CI: 21,9; 40,2) (skref 4, tafla 5). Eftir 24 mánuði var viðvarandi svörun viðhaldið án meðferðar hjá 20 af þeim 105 sjúklingum sem tóku þátt (19,0%; 95% CI: 12,0; 27,9) án blæðinga eða úrlausnarmeðferðar (skref 5, tafla 5).

Miðgildi viðvarandi svörunar eftir að meðferð var hætt og fram að 12. mánuði var 33,3 vikur (lág.-háam: 4-51), og miðgildi viðvarandi svörunar eftir að meðferð var hætt og fram að 24. mánuði var 88,6 vikur (lág.-háam: 57-107).

Þegar dregið var úr notkun eltrombópags og meðferð hætt hafði svörun tapast hjá 12 sjúklingum, 8 þeirra hófu meðferð með eltrombópagi á ný og 7 sýndu aftur fram á svörun.

Á 2 ára eftirfylgnitímabilinu kom segarek fram hjá 6 af 105 sjúklingum (5,7%) þar af fengu 3 sjúklingar (2,9%) djúþbláæðasega, grunnlægur bláæðasegi kom fram hjá 1 sjúklingi (1,0%) 1 sjúklingur (1,0%) fékk sega í groppustokk (cavernous sinus), 1 sjúklingur (1,0%) fékk heilablóðfall og 1 sjúklingur (1,0%) lungnasegarek. Hjá 4 af sjúklingunum 6 var segarek 3. stigs eða meira og 4 sjúklingar voru með alvarlegt segarek. Ekki var greint frá banvænum tilvikum.

Tuttugu sjúklingar af 105 (19,0%) fengu vægar eða verulegar blæðingar áður en dregið var úr notkun lyfsins. Fimm af 65 sjúklingum (7,7%) sem hófu að draga úr notkun lyfsins fengu vægar eða miðlungsmiklar blæðingar meðan á skammtaminnkun stóð. Engar verulegar blæðingar urðu á þessu tímabili. Tveir af 44 sjúklingum (4,5%) sem drógu úr notkun lyfsins og hættu meðferð með eltrombópagi fengu vægar eða miðlungsmiklar blæðingar þegar meðferð hafði verið hætt og fram að 12. mánuði. Engar verulegar blæðingar urðu á þessu tímabili. Enginn sjúklinganna sem hætti meðferð með eltrombópagi og var með í eftirfylgni 2. árið fékk blæðingar seinna árið. Greint var frá tveimur banvænum tilvikum innankúpublæðingar við eftirfylgni 2. árið. Bæði tilvikin komu fram meðan

sjúklingurinn var á meðferð, ekki í tengslum við skammtaminnkun. Ekki er talið að tilvikin tengdust rannsóknarmeðferðinni.

Heildargreining á öryggi er í samræmi við fyrri upplýsingar og mat á áhættu og ávinningi er óbreytt fyrir notkun eltrombópags hjá sjúklingum með ITP.

Tafla 5 Hlutfall sjúklinga með viðvarandi svörun án meðferðar eftir 12 mánuði og eftir 24 mánuði (allir þátttakendur) í TAPER

	Allir sjúklingar N=105		Tilgátuprófun	
	n (%)	95% CI	p-gildi	Núlltilgátu hafnað
Skref 1: Sjúklingar sem náðu blóðflagnafjölda $\geq 100.000/\mu\text{l}$ a.m.k. einu sinni	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Skref 2: Sjúklingar sem héldu stöðugum blóðflagnafjölda í 2 mánuði eftir að hafa náð $100.000/\mu\text{l}$ (engin talning $< 70.000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
Skref 3: Sjúklingar sem gátu dregið úr notkun eltrombópags þar til meðferð var hætt og viðhéldu blóðflagnafjölda $\geq 30.000/\mu\text{l}$ án blæðinga eða úrlausnarmeðferðar	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
Skref 4: Sjúklingar með viðvarandi svörun án meðferðar fram að 12. mánuði og viðhéldu blóðflagnafjölda $\geq 30.000/\mu\text{l}$ án blæðinga eða brádameðferðar	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	$< 0,0001^*$	Já
Skref 5: Sjúklingar með viðvarandi svörun án meðferðar frá 12. mánuði til 24. mánaðar og viðhéldu blóðflagnafjölda $\geq 30.000/\mu\text{l}$ án blæðinga eða úrlausnarmeðferðar	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N: Heildarfjöldi sjúklinga í meðferðarhópnum. Þetta er nefnarinn fyrir prósentu (%) útreikning.

n: Fjöldi sjúklinga í viðeigandi flokki.

95% öryggisbil (CI) fyrir tíðnidreifingu var reiknað út samkvæmt Clopper-Pearson aðferð. Clopper-Pearson próf var notað til að athuga hvort hlutfall svarenda væri $> 15\%$. Greint var frá CI og p-gildum.

* Gefur til kynna marktækt (einhliða) við 0,05 gildi.

Greining á niðurstöðum svörunar á meðferðartíma frá því ITP var greint

Sértæk greining var gerð á sjúklingunum 105 eftir ITP greiningu til að meta svörun við eltrombópagi fyrir fjóra mismunandi ITP flokka eftir tíma frá greiningu (nýgreint ITP < 3 mánuðir, viðvarandi ITP 3 til < 6 mánuðir, viðvarandi ITP 6 til ≤ 12 mánuðir og langvinnt ITP > 12 mánuðir). Fjörutíu og níu prósent sjúklinga ($n=51$) höfðu fengið ITP greiningu fyrir < 3 mánuðum, 20% ($n=21$) fyrir 3 til < 6 mánuðum, 17% ($n=18$) fyrir 6 til ≤ 12 mánuðum og 14% ($n=15$) fyrir > 12 mánuðum.

Fram að lokadagsetningunni (22. okt. 2021) var miðgildistími útsetningar fyrir eltrombópagi hjá sjúklingum (Q1-Q3) 6,2 mánuðir (2,3-12,0 mánuðir). Miðgildi blóðflagnafjölda (Q1-Q3) í upphafi var $16.000/\mu\text{l}$ (7.800-28.000/ μl).

Svörun blóðflagnafjölda, skilgreint sem blóðflagnafjöldi $\geq 50.000/\mu\text{l}$ a.m.k. einu sinni fyrir viku 9 án úrlausnarmeðferðar (rescue therapy), náðist hjá 84% (95% CI: 71% til 93%) nýgreindra ITP sjúklinga, 91% (95% CI: 70% til 99%) sjúklinga með viðvarandi ITP (þ.e. 3 til < 6 mánuðir frá ITP greiningu), 94% (95% CI: 73% til 100%) sjúklinga með viðvarandi ITP (þ.e. 6 til ≤ 12 mánuðir frá ITP greiningu) og 87% (95% CI: 60% til 98%) sjúklinga með langvinnt ITP.

Hlutfall fullrar svörunar, skilgreint sem blóðflagnafjöldi $\geq 100.000/\mu\text{l}$ a.m.k. einu sinni fyrir viku 9 án úrlausnarmeðferðar, var 75% (95% CI: 60% til 86%) hjá nýgreindum ITP sjúklingum, 76% (95% CI: 53% til 92%) hjá sjúklingum með viðvarandi ITP (ITP greining í 3 til < 6 mánuði), 72% (95% CI: 47% til 90%) hjá sjúklingum með viðvarandi ITP (ITP greining í 6 til ≤ 12 mánuði) og 87% (95% CI: 60% til 98%) hjá sjúklingum með langvinnt ITP.

Hlutfall varanlegrar svörunar, skilgreint sem blóðflagnafjöldi $\geq 50.000/\mu\text{l}$ fyrir a.m.k. mat í 6 af hverjum 8 skiptum í röð án úrlausnarmeðferðar á fyrstu 6 mánuðum rannsóknarinnar, var 71% (95% CI: 56% til 83%) hjá nýgreindum ITP sjúklingum, 81% (95% CI: 58% til 95%) hjá sjúklingum með

viðvarandi ITP (ITP greining í 3 til <6 mánuði), 72% (95% CI: 47% til 90.3%) hjá sjúklingum með viðvarandi ITP (ITP greining í 6 til ≤12 mánuði) og 80% (95% CI: 52% til 96%) hjá sjúklingum með langvinnt ITP.

Við mat samkvæmt blæðingarkvarða WHO var hlutfall nýgreindra ITP sjúklinga og sjúklinga með viðvarandi ITP, án blæðingar í viku 4, á bilinu 88% til 95% samanborið við 37% til 57% í upphafi. Hjá sjúklingum með langvinnt ITP var hlutfallið 93% samanborið við 73% í upphafi.

Samræmi var á öryggi eltrombópags hjá öllum ITP flokkum og í samræmi við þekkt öryggi þess.

Ekki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir þar sem meðferð með eltrombópagi er borin saman við aðra meðferðarkosti (t.d. miltisnám). Íhuga skal langtímaöryggi eltrombópags áður en meðferð er hafin.

Börn (á aldrinum 1 árs til 17 ára)

Öryggi og verkun eltrombópags hjá börnum hefur verið kannað í tveimur rannsóknum.

TRA115450 (PETIT2):

Aðalendapunkturinn var viðvarandi svörun, skilgreind sem hlutfall sjúklinga sem fékk eltrombópag samanborið við lyfleysu, sem náði blóðflagnafjölda $\geq 50.000/\mu\text{l}$ í að minnsta kosti 6 af 8 vikum (án úrlausnarmeðferðar), frá viku 5 til viku 12 á slembaða tvíblinda tímabilinu. Sjúklingarnir höfðu verið greindir með langvarandi ITP í að minnsta kosti 1 ár og höfðu ekki svarað eða hafði versnað aftur eftir að minnsta kosti eina fyrri ITP meðferð eða gátu af lækisfræðilegum ástæðum ekki haldið áfram á annarri ITP meðferð og voru með blóðflagnafjölda $<30.000/\mu\text{l}$. Níutíu og tveimur sjúklingum var slembiraðað í þrjá hópa eftir aldri (2:1) á eltrombópag ($n=63$) eða lyfleysu ($n=29$). Aðlaga mátti skammtinn af eltrombópagi samkvæmt blóðflagnafjölda hvers sjúklings.

Í heildina náði marktækt hærra hlutfall sjúklinga á eltrombópagi (40%) samanborið við sjúklinga á lyfleysu (3%) aðalendapunkti (líkindahlutfall: 18,0 [95% CI: 2,3; 140,9] $p<0,001$) sem var svipað hjá aldurshópunum þremur (tafla 6).

Tafla 6 Hlutfall viðvarandi blóðflagnasvörunar eftir aldurshópum hjá börnum með langvarandi ITP

	Eltrombópag n/N (%) [95% CI]	Lyfleysa n/N (%) [95% CI]
Hópur 1 (12 til 17 ára)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Hópur 2 (6 til 11 ára)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [á ekki við]
Hópur 3 (1 til 5 ára)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [á ekki við]

Tölfræðilega færri sjúklingar á meðferð með eltrombópagi þurftu á bráðameðferð að halda á slembaða tímabilinu samanborið við sjúklinga á lyfleysu (19% [12/63] samanborið við 24% [7/29], $p=0,032$).

Í upphafi greindu 71% sjúklinga í eltrombópaghópnum og 69% í lyfleysuhópnum frá einhverjum blæðingum (WHO 1.-4. stig). Í 12. viku hafði hlutfall sjúklinga á eltrombópagi sem greindi frá einhverjum blæðingum minnkað um helming frá upphafi (36%). Í 12. viku greindu aftur á móti 55% sjúklinga á lyfleysu frá einhverjum blæðingum.

Sjúklingunum var einungis leyft að draga úr eða hætta þeirri ITP meðferð sem þeir voru á í upphafi í opna hluta rannsóknarinnar og 53% (8/15) sjúklinganna gátu dregið úr ($n=1$) eða hætt á ($n=7$) þeirri ITP meðferð sem þeir voru á í upphafi, einkum barksterum, án þess að þurfa úrlausnarmeðferð.

TRA108062 (PETIT):

Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náði blóðflagnafjölda $\geq 50.000/\mu\text{l}$ að minnsta kosti einu sinni á milli viku 1 og viku 6 á slembaða tímabilinu. Sjúklingarnir höfðu verið greindir með ITP í að minnsta kosti 6 mánuði og höfðu ekki svarað eða hafði versnað aftur eftir að minnsta kosti eina fyrri ITP meðferð og voru með blóðflagnafjölda $< 30.000/\mu\text{l}$ ($n=67$). Á slembaða tímabili rannsóknarinnar var sjúklingunum slembiraðað í þrjá hópa eftir aldri (2:1) á eltrombópaga ($n=45$) eða lyfleysu ($n=22$). Aðlaga mátti skammtinn af eltrombópaga samkvæmt blóðflagnafjölda hvers sjúklings.

Í heildina náði marktækt herra hlutfall sjúklinga á eltrombópaga (62%) samanborið við sjúklinga á lyfleysu (32%) aðalendapunkti (líkindahlutfall: 4,3 [95% CI: 1,4; 13,3] $p=0,011$).

Viðvarandi svörun kom fram hjá 50% þeirra sem svöruðu meðferð í upphafi á 20 af 24 vikum í PETIT 2 rannsókninni og 15 af 24 vikum í PETIT rannsókninni.

Rannsóknir á blóðflagnafæð er tengist langvinnri lifrabólgu C

Verkun og öryggi eltrombópaga við meðferð blóðflagnafæðar hjá sjúklingum með lifrabólguþýkingar C voru metin í tveimur slembuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu. Í ENABLE 1 voru peginterferón alfa-2a og ríbavírín notuð við veiruhamlandi meðferð og í ENABLE 2 voru peginterferón alfa-2b og ríbavírín notuð. Sjúklingar fengu ekki veiruhamlandi lyf með beina verkun á veirur. Í báðum rannsóknunum voru skráðir til þátttöku sjúklingar með blóðflögur $< 75.000/\mu\text{l}$ og þeim raðað eftir blóðflagnafjölda ($< 50.000/\mu\text{l}$ og $\geq 50.000/\mu\text{l}$ til $< 75.000/\mu\text{l}$), lifrabólgu C RNA (< 800.000 a.e./ml og ≥ 800.000 a.e./ml) og arfgerð lifrabólgu C (arfgerð 2/3 og arfgerð 1/4/6).

Einkenni sjúkdóms í upphafi voru svipuð í báðum rannsóknunum og samræmdust þýði sjúklinga með meðhöndlaða lifrabólgu C með skorpulifur. Meirihluti sjúklinga var með lifrabólgu C af arfgerð 1 (64%) og með bandvefsmýndun/skorpulifur. Þrjátíu og eitt prósent sjúklinga hafði áður fengið meðferð við lifrabólgu C, aðallega pegýltengt interferón og ríbavírín. Miðgildi fyrir fjölda blóðflagna í upphafi var $59.500/\mu\text{l}$ hjá báðum meðferðarhópum: 0,8% sjúklinga voru með fjölda blóðflagna $< 20.000/\mu\text{l}$, 28% með $< 50.000/\mu\text{l}$ og 72% með $\geq 50.000/\mu\text{l}$.

Þessar rannsóknir samanstóðu af tveimur tímabilum - tímabili fyrir veiruhamlandi meðferð og tímabili með veiruhamlandi meðferð. Á tímabilinu fyrir veiruhamlandi meðferð fengu sjúklingar eltrombópaga meðferð sem ekki var blinduð til að fjölga blóðflögum upp í $\geq 90.000/\mu\text{l}$ í ENABLE 1 og $\geq 100.000/\mu\text{l}$ í ENABLE 2. Miðgildi tíma að markfjölda blóðflagna $\geq 90.000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) eða $\geq 100.000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) var 2 vikur.

Aðalendapunktur verkunar í báðum rannsóknum var viðvarandi veirusvörun, skilgreind sem hlutfall sjúklinga með ógreinanlegt RNA fyrir lifrabólgu C 24 vikum eftir lok áætlaðs meðferðartímabils.

Í báðum rannsóknunum á lifrabólgu C var mun herra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með eltrombópaga ($n=201$, 21%) sem náði viðvarandi veirusvörun samanborið við þá sem fengu lyfleysu ($n=65$, 13%) (sjá töflu 7). Hækkun hlutfalls sjúklinga sem náði viðvarandi veirusvörun var sambærileg í öllum undirhópunum sem slembiraðað var í (fjöldi blóðflagna í upphafi (< 50.000 á móti > 50.000), veirumagn í blóði (< 800.000 a.e./ml á móti ≥ 800.000 a.e./ml) og arfgerð (2/3 á móti 1/4/6)).

Tafla 7 Veirusvörun hjá sjúklingum með lifrabólgu C í ENABLE 1 og ENABLE 2

	Sameinaðar upplýsingar		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Sjúklingar sem náðu markfjölda blóðflagna og hófu veiruhamlandi meðferð ^c	1.439/1.520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombópag	Lyfleysa	Eltrombópag	Lyfleysa	Eltrombópag	Lyfleysa
Heildarfjöldi sjúklinga sem hófu þátttöku í hlutanum með veiruhamlandi meðferð	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% sjúklinga sem náðu veirusvörun					
Viðvarandi veirusvörun samtals ^d	21	13	23	14	19	13
RNA-arfgerð lifrabólgu C						
Arfgerð 2/3	35	25	35	24	34	25
Arfgerð 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
Albúminþéttni ^f						
≤35g/l	11	8				
>35g/l	25	16				
MELD-stig ^f						
>10	18	10				
≤10	23	17				

- a Eltrombópag gefið ásamt peginterferóni alfa-2a (180 míkróg einu sinni í viku í 48 vikur fyrir arfgerðir 1/4/6; 24 vikur fyrir arfgerð 2/3) og ríbavírín (800 til 1.200 mg á dag í 2 aðskildum skömmtum til inntöku)
- b Eltrombópag gefið ásamt peginterferóni alfa-2b (1,5 míkróg/kg einu sinni í viku í 48 vikur fyrir arfgerð 1/4/6; 24 vikur fyrir arfgerð 2/3) og ríbavírín (800 til 1.400 mg til inntöku í 2 aðskildum skömmtum)
- c Markfjöldi blóðflagna var ≥90.000/μl fyrir ENABLE 1 og ≥100.000/μl fyrir ENABLE 2. Fyrir ENABLE 1 var 682 sjúklingum slembiraðað í veiruhamlandi meðferð; 2 sjúklingar drógu samþykki sitt hins vegar til baka áður en þeir fengu veiruhamlandi meðferð.
- d *p*-gildi <0,05 fyrir eltrombópag samanborið við lyfleysu
- e 64% sjúklinga sem tóku þátt í ENABLE 1 og ENABLE 2 voru af arfgerð 1
- f Eftirágreiningar

Aðrar seinni niðurstöður rannsókna voru m.a. eftirfarandi: Marktækt færri sjúklingar sem fengu meðferð með eltrombópaga hættu veiruhamlandi meðferð fyrr en ráðgert var samanborið við lyfleysu (45% samanborið við 60%, $p < 0,0001$). Hærra hlutfall sjúklinga sem fengu eltrombópag þurfti ekki á minnkun skammta veiruhamlandi lyfsins að halda samanborið við lyfleysu (45% samanborið við 27%). Meðferð með eltrombópaga seinkaði og fækkaði tilvikum þar sem minnka þurfti skammta peginterferóns.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf

Upplýsingum um þéttni-tíma eltrombópags í plasma var safnað hjá 88 sjúklingum með ITP í rannsóknunum TRA100773A og TRA100733B og sameinaðar upplýsingum frá 111 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Áætluð gildi fyrir $AUC_{(0-\tau)}$ og C_{max} fyrir eltrombópag í plasma hjá sjúklingum með ITP eru sýnd (tafla 8).

Tafla 8 Margfeldismeðaltal (95% CI) fyrir lyfjahvarfabreytur eltrombópags við jafnvægi hjá fullorðnum með ITP

Eltrombópagskammtur, einu sinni á dag	N	AUC _(0-τ) ^a , μg.klst./ml	C _{max} ^a , μg/ml
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18, 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73, 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0 14,5)

a AUC_(0-τ) og C_{max} miðuð við mat á lyfjahvarfagildum þýðis eftir á (post-hoc).

Upplýsingum um þéttni-tíma feril fyrir eltrombópag í plasma sem var safnað hjá 590 sjúklingum með lifrabólgu C, sem skráðir voru til þátttöku í III. stigs rannsóknir TPL103922/ENABLE 1 og TPL108390/ENABLE 2 og sameinaðar upplýsingum frá sjúklingum með lifrabólgu C, sem skráðir voru til þátttöku í II. stigs rannsókninni TPL102357 og heilbrigðum fullorðnum einstaklingum í hópgreiningu á lyfjahvörfum. Áætluð gildi fyrir C_{max} og AUC_(0-τ) fyrir eltrombópag í plasma hjá sjúklingum með lifrabólgu C sem skráðir voru í III. stigs rannsóknirnar eru sýndar fyrir hvern skammt í töflu 9.

Tafla 9 Margfeldismeðaltal (95% CI) fyrir lyfjahvarfabreytur eltrombópags við stöðuga þéttni í plasma hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C

Eltrombópagskammtur (einu sinni á dag)	N	AUC _(0-τ) (μg.klst./ml)	C _{max} (μg/ml)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97; 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96; 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26; 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81; 21,91)

Upplýsingar sýndar sem margfeldismeðaltal (95% CI).

AUC (0-τ) og C_{max} byggð á hópmati á lyfjahvarfagildum eftir á (post-hoc), við stærsta skammt fyrir hvern sjúkling.

Frásog og aðgengi

Eltrombópag frásogast og nær hámarksþéttni 2 til 6 klst. eftir inntöku. Gjóf eltrombópags samhliða sýrubindandi lyfjum eða öðrum afurðum sem innihalda fjölgildar katjónir, svo sem mjólkurafurðum og bætiefnum sem innihalda steinefni, dregur verulega úr útsetningu fyrir eltrombópagi (sjá kafla 4.2). Í rannsókn á afstæðu aðgengi hjá fullorðnum skilaði mixtúran 22% hærra AUC_(0-∞) í plasma en filmuhúðuðu töflurnar. Ekki hefur verið sýnt fram á heildaraðgengi eltrombópags eftir gjöf hjá mönnum. Miðað við útskilnað í þvagi og umbrotsefni skilin út í hægðum, var frásog staks 75 mg skammts af eltrombópaglausn, áætlað a.m.k. 52%.

Dreifing

Eltrombópag er að verulegu leyti bundið próteinum í plasma (>99,9%) hjá mönnum, aðallega albúmini. Eltrombópag er hvarfefni BCRP, en ekki hvarfefni P-glúkópróteina eða OATP1B1.

Umbrot

Eltrombópag er aðallega umbrotið með klofningi, oxun og tengingu við glúkúrónsýru, glútabíón eða systeín. Í rannsókn með geislamerkingu hjá mönnum svaraði eltrombópag til um 64% af AUC_(0-∞) fyrir geislavirkt kolefni í plasma. Minni háttar umbrotsefni vegna tenginga við glúkúróníð og oxun greindust einnig. Rannsóknir *in vitro* benda til að CYP1A2 og CYP2C8 séu ábyrg fyrir oxunarferlum

eltrombópag. Úridíntvífosfóglúkúrónýltransferasi UGT1A1 og UGT1A3 eru ábyrgir fyrir tengingum við glúkúróníð og bakteríur í neðri hluta meltingarveggar gætu borið ábyrgð á klofnunarferlinu.

Brotthvarf

Eltrombópag umbrotnar verulega eftir frásög. Meginferill útskilnaðar eltrombópag er með hægðum (59%), en 31% af skammtinum finnst sem umbrotsefni í þvagi. Óbreytt eltrombópag greinist ekki í þvagi. Óbreytt eltrombópag skilið út í hægðum er um 20% af skammtinum. Helmingunartími brothvarfs fyrir eltrombópag úr plasma er u.þ.b. 21-32 klst.

Lyfjahvarfamilliverkanir

Samkvæmt rannsókn hjá mönnum með geislamerktu eltrombópagi er samtenging við glúkúróníð lítill hluti umbrota eltrombópag. Rannsóknir á lifrarfrymisögnum úr mönnum greindu UGT1A1 og UGT1A3 sem ensímin sem bera ábyrgð á samtengingu eltrombópag við glúkúróníð. Eltrombópag var hemill fjölda UGT-ensíma *in vitro*. Ekki er gert ráð fyrir klínískt marktækum milliverkunum lyfja sem fela í sér samtengingu við glúkúróníð vegna takmarkaðs framlags einstakra UGT-ensíma við samtengingu glúkúróníðs við eltrombópag.

Um 21% af eltrombópagsskammti gæti gengist undir oxunarumbrot. Rannsóknir á lifrarfrymisögnum úr mönnum greindu CYP1A2 og CYP2C8 sem þau ensím sem bera ábyrgð á oxun eltrombópag. Eltrombópag hindrar hvorki né örvar CYP-ensímin samkvæmt niðurstöðum *in vitro* og *in vivo* (sjá kafla 4.5).

Rannsóknir *in vitro* sýna að eltrombópag er hemill á OATP1B1-ferjuna og hemill á BCRP-ferjuna og eltrombópag jók útsetningu fyrir rósuvasatíní, sem er hvarfefni OATP1B1 og BCRP, í klínískri rannsókn á milliverkunum (sjá kafla 4.5). Í klínískum rannsóknum með eltrombópagi var mælt með 50% skammtalækkun statína.

Klóbinding verður á milli eltrombópag og fjölgildra katjóna svo sem járns, kalsíums, magnesíums, áls, seleníums og zinks (sjá kafla 4.2 og 4.5).

In vitro rannsóknir sýndu að eltrombópag er ekki hvarfefni fyrir lífræna anjónaflutningsprótein fjölpeptíðið, OATP1B1, en er hemill á þetta flutningsprótein (IC_{50} gildi er 2,7 míkrom [1,2 míkrog/ml]). *In vitro* rannsóknir sýndu einnig að eltrombópag er BCPR (breast cancer resistance protein) hvarfefni og hemill (IC_{50} gildi er 2,7 míkrom [1,2 míkrog/ml]).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf eltrombópag hafa verið rannsökuð eftir gjöf eltrombópag hjá fullorðnum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Eftir gjöf staks 50 mg skammts var $AUC_{0-\infty}$ fyrir eltrombópag 32% til 36% lægra hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og 60% lægra hjá sjúklingum með mikla skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Verulegur breytileiki kom fram og talsverð skörun í útsetningu á milli sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi og heilbrigðra sjálfboðaliða. Þéttni óbundins (virks) eltrombópag fyrir þetta mikið próteinbundna lyf var ekki mæld. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi skulu gæta varúðar við notkun eltrombópag og vera undir nákvæmu eftirliti, t.d. með prófum fyrir kreatíníní í sermi og/eða þvagrannsóknum (sjá kafla 4.2). Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi eltrombópag hjá sjúklingum með bæði miðlungi alvarlega til alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og skerðingu á lifrarstarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf eltrombópag hafa verið rannsökuð eftir gjöf eltrombópag hjá fullorðnum sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Eftir gjöf staks 50 mg skammts var $AUC_{0-\infty}$ fyrir eltrombópag 41% hærra hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi og 80% til 93% hærra hjá sjúklingum með

miðlungsmikla til mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfbóðaliða. Verulegur breytileiki kom fram og talsverð skörun í útsetningu á milli sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðra sjálfbóðaliða. Þéttni óbundins (virks) eltrombópags fyrir þetta mikið próteinbundna lyf var ekki mæld.

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf eltrombópags eftir endurtekna gjöf voru metin með hópgreiningu á lyfjahlvörfum hjá 28 heilbrigðum fullorðnum og 714 sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (673 sjúklingar með lifrabólgu C og 41 sjúklingur með annan langvinnan lifrarsjúkdóm). Af sjúklingunum 714 voru 642 með væga skerðingu á lifrarstarfsemi, 67 með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og 2 með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Borið saman við heilbrigða sjálfbóðaliða voru sjúklingar með væga skerðingu á lifrarstarfsemi með u.þ.b. 111% hærri (95% CI: 45% til 283%) $AUC_{(0-\tau)}$ -gildi fyrir eltrombópag í plasma og sjúklingar með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi voru með u.þ.b. 183% hærri (95% CI: 90% til 459%) $AUC_{(0-\tau)}$ -gildi fyrir eltrombópag í plasma.

Því skal ekki nota eltrombópag hjá ITP-sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi ≥ 5) nema áætlaður ávinningur vegi þyngra en þekkt hættu á segamyndun í portæð (sjá kafla 4.2 og 4.4). Hjá sjúklingum með lifrabólgu C skal hefja meðferð með eltrombópagi í skammti sem er 25 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.2).

Kynþáttur

Áhrif austur-asískrs uppruna á lyfjahlvörf eltrombópags voru metin með greiningu á lyfjahlvörfum hjá 111 heilbrigðum fullorðnum (31 austur-asískum) og 88 sjúklingum með ITP (18 austur-asískum). Samkvæmt áætluðum gildum úr þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum eru $AUC_{(0-\tau)}$ -gildi fyrir eltrombópag í plasma um 49% hærri hjá ITP-sjúklingum frá Austur-Asíu í samanburði við sjúklinga sem ekki voru frá Austur-Asíu og voru aðallega af hvíta kynþættinum (sjá kafla 4.2).

Áhrif austur-/suðaustur-asískrs uppruna á lyfjahlvörf eltrombópags voru metin í hópgreiningu á lyfjahlvörfum hjá 635 sjúklingum með lifrabólgu C (145 frá Austur-Asíu og 69 frá Suðaustur-Asíu). Samkvæmt áætluðum gildum úr hópgreiningu á lyfjahlvörfum eru $AUC_{(0-\tau)}$ -gildi fyrir eltrombópag í plasma um 55% hærri hjá sjúklingum frá Austur-/Suðaustur-Asíu samanborið við sjúklinga af öðrum kynþáttum, sem voru aðallega af hvíta kynþættinum (sjá kafla 4.2).

Kyn

Áhrif kyns á lyfjahlvörf eltrombópags voru metin með þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum hjá 111 heilbrigðum einstaklingum (14 konum) og 88 sjúklingum með ITP (57 konum). Samkvæmt áætluðum gildum úr þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum er $AUC_{(0-\tau)}$ fyrir eltrombópag í plasma um 23% hærra hjá konum með ITP, samanborið við karlsjúklinga, án aðlögunar miðað við líkamspýngd.

Áhrif kyns á lyfjahlvörf eltrombópags voru metin með hópgreiningu á lyfjahlvörfum hjá 635 sjúklingum með lifrabólgu C (260 konur). Samkvæmt áætluðum gildum fyrir lyfjahlvörf er $AUC_{(0-\tau)}$ fyrir eltrombópag í plasma um 41% hærra hjá konum með lifrabólgu C samanborið við karlkynssjúklinga.

Aldur

Áhrif aldurs á lyfjahlvörf eltrombópags voru metin með hópgreiningu á lyfjahlvörfum hjá 28 heilbrigðum einstaklingum, 673 sjúklingum með lifrabólgu C og 41 sjúklingi með annan langvinnan lifrarsjúkdóm á aldrinum 19 til 74 ára. Engar upplýsingar um lyfjahlvörf sjúklinga ≥ 75 ára liggja fyrir. Samkvæmt áætluðum gildum fyrir lyfjahlvörf er $AUC_{(0-\tau)}$ fyrir eltrombópag í plasma um 41% hærra hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) en hjá yngri sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Börn (á aldrinum 1 árs til 17 ára)

Lyfjahlvörf eltrombópags voru metin hjá 168 börnum með ITP sem fengu skammta einu sinni á dag í tveimur rannsóknum, TRA108062/PETIT og TRA115450/PETIT-2. Úthreinsun eltrombópags úr plasma eftir inntöku (CL/F) jókst með aukinni líkamsþyngd. Samræmi var á áhrifum kynþáttar og kyns á áætlaða CL/F eltrombópags úr plasma hjá börnum og fullorðnum. Gildi $AUC_{(0-\tau)}$ fyrir eltrombópag í plasma voru um það bil 43% hærri hjá börnum af austur-/suðaustur-asískum uppruna með ITP en hjá sjúklingum sem ekki voru af asískum uppruna. Gildi $AUC_{(0-\tau)}$ fyrir eltrombópag í plasma voru um það bil 25% hærri hjá stúlkum með ITP en drengjum.

Lyfjahvarfagildi eltrombópags hjá börnum með ITP eru sýnd í töflu 10.

Tafla 10 Margfeldismeðaltal (95% CI) lyfjahvarfagilda fyrir eltrombópag í plasma við jafnvægi í rannsóknum hjá börnum með ITP (skammtaáætlun 50 mg einu sinni á dag)

Aldur	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g.klst./ml}$)
12 til 17 ára (n=62)	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6 til 11 ára (n=68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1 til 5 ára (n=38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)

Upplýsingarnar sýndar sem margfeldismeðaltal (95% CI). $AUC_{(0-\tau)}$ og C_{max} miðuð við mat á lyfjahvarfagildum þýðis eftir á (post-hoc).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Öryggislyfjafræði og eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Eltrombópag örvar ekki blóðflöguframleiðslu hjá músum, rottum eða hundum vegna sérstakrar TPO-viðtakasértækni. Niðurstöður frá þessum dýrum líkja því ekki að fullu eftir hugsanlegum aukaverkunum er tengjast lyfjafræðilegri verkun eltrombópags hjá mönnum, þ.m.t. rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Meðferðartengt drer kom fram hjá nagdýrum og var skammta- og tímaháð. Við ≥ 6 -falda klínísku útsetningu hjá fullorðnum sjúklingum með ITP við 75 mg/dag og 3-falda klínísku útsetningu hjá fullorðnum sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC, kom drer fram hjá músum eftir meðferð í 6 vikur og rottum eftir 28 vikur. Við ≥ 4 falda klínísku útsetningu hjá sjúklingum með ITP við 75 mg/dag og 2-falda klínísku útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC, kom drer fram hjá músum eftir meðferð í 13 vikur og rottum eftir 39 vikur. Við skammta sem ekki þoldust hjá ungum rottum áður en þær voru vandar af spena frá 4. degi til 32. dags (jafngildir um það bil 2 ára barni við lok skammtatímabilsins) kom ógegnsær augasteinn fram (vefjafræðirannsókn ekki gerð) við 9-falda klínísku hámarksútsetningu hjá börnum með ITP við 75 mg/sólarhring, samkvæmt AUC. Drer kom hinsvegar ekki fram hjá ungum rottum sem fengu skammta sem þoldust og voru 5-föld klínísk útsetning hjá börnum með ITP, samkvæmt AUC. Drer hefur ekki komið fram hjá fullorðnum hundum eftir meðferð í 52 vikur (við 2-falda klínísku útsetningu hjá sjúklingum með ITP, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og jafngildi klínískrar útsetningar hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC.

Eiturverkun á nýrnapiplur kom fram í rannsóknum sem stóðu í allt að 14 daga hjá músum og rottum við útsetningu sem var almennt tengd sjúkdómsástandi og dauðsföllum. Eiturverkun á píplur kom einnig fram í 2 ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum, við skammta til inntöku sem voru 25, 75 og 150 mg/kg/dag. Áhrifin voru ekki eins alvarleg við lægri skammta og einkenndust af ýmis konar endurmyndandi breytingum. Útsetningin við lægsta skammtinn var 1,2- eða 0,8-föld klínísk útsetning hjá sjúklingum með ITP, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 0,6-falda

klíníski útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC. Áhrif á nýru komu ekki fram hjá rottum eftir 28 vikur við útsetningu sem var 4 sinnum hærri, eða hjá hundum eftir 52 vikur við útsetningu sem var 2 sinnum hærri en klínísk útsetning hjá fullorðnum sjúklingum með ITP og 3- og 2-föld klínísk útsetning hjá börnum með ITP við 75 mg/dag og 2 sinnum og jafngild klínískri útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C, miðað við AUC.

Eyðing og/eða drep í lifrarfrumum, oft ásamt hækkun lifrarensíma í sermi, kom fram hjá músum, rottum og hundum við skammta sem tengdust sjúkdómsástandi og dauðsföllum eða þöldust illa. Engin áhrif á lifur komu fram við langvarandi meðhöndlun hjá rottum (28 vikur) við útsetningu sem var allt að 4 sinnum hærri, eða hundum (52 vikur) við útsetningu sem var allt að 2 sinnum hærri en klínísk útsetning hjá fullorðnum sjúklingum með ITP og 3- og 2-föld klínísk útsetning hjá börnum með ITP við 75 mg/dag og 2-falda eða jafngilda útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC.

Við skammta sem þöldust illa hjá rottum og hundum (>10 eða 7 sinnum klíníski útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og >4 sinnum klíníski útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC), kom fram fækkun á netfrumum og endurnýjandi blóðmyndandi vefjauki í beinmerg (aðeins hjá rottum) í skammtímarannsóknum. Engin markverð áhrif komu fram á þyngd rauðra blóðkorna eða fjölda netfrumna eftir meðferð í allt að 28 vikur hjá rottum, 52 vikur hjá hundum og 2 ár hjá músum með hæstu skömmtum sem þöldust, sem voru 2 til 4 sinnum hærri en við klíníski útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og ≤2 sinnum klíníski útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC.

Beinauki í mergholi (endosteal hyperostosis) kom fram í 28 vikna rannsókn á eiturvekum hjá rottum við skammt sem þöldist ekki, 60 mg/kg/dag (6 eða 4 sinnum klínísk útsetning hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 3 sinnum klíníski útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC). Engar breytingar á beinum komu fram hjá músum eða rottum eftir útsetningu alla ævi (2 ár), við 4 eða 2 sinnum klíníski útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 2 sinnum klíníski útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag miðað við AUC.

Krabbameinsvaldandi- og stökkbreytandi eiginleikar

Eltrombópag var ekki krabbameinsvaldandi hjá músum við skammta allt að 75 mg/kg/dag eða hjá rottum við skammta allt að 40 mg/kg/dag (útsetningu allt að 4 eða 2 sinnum klínískri útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 2 sinnum klínískri útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC). Eltrombópag hafði hvorki stökkbreytandi né litningasundrandi áhrif í bakteríurannsókn á stökkbreytingum eða í tveimur rannsóknum *in vivo* hjá rottum (örkjarna- og óvenjuleg DNA-nýmyndun, 10 sinnum eða 8 sinnum klínísk útsetning hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 7 sinnum klíníski útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við C_{max}). Í músaeitilfrumuprófi *in vitro*, var svörun við eltrombópaga örlítið jákvæð (<3-föld aukning í tíðni stökkbreytinga). Þessar niðurstöður *in vitro* og *in vivo* benda ekki til að hætta sé á eiturvekunum á erfðaefni hjá mönnum af völdum eltrombópags.

Eiturvekanir á æxlun

Eltrombópag hafði ekki áhrif á frjósemi hjá kvendýrum, þroska fósturvísis í upphafi meðgöngu eða fósturvísis-/fósturþroska hjá rottum við skammta allt að 20 mg/kg/dag (2 sinnum klíníski útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða unglungum (12-17 ára), við 75 mg/dag og jafngildi klínískrar útsetningar hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC). Engin áhrif komu heldur fram á fósturvísis-/fósturþroska hjá kanínum við skammta allt að 150 mg/kg/dag, hæsta skammtinn sem prófaður var (0,3 til 0,5 sinnum klíníski útsetningu hjá ITP-sjúklingum við 75 mg/dag og sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC). Við skammt sem hafði eiturvekun á móðurina, 60 mg/kg/dag (6 sinnum klínísk útsetning hjá ITP sjúklingum við 75 mg/dag og 3 sinnum klíníski útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC)

hjá rottum, tengdist eltrombópagmeðferð hins vegar dauðsföllum hjá fósturum (aukin tíðni fósturláta fyrir og eftir hreiðrun), minni líkamsþyngd fósturs og minni þyngd legs á meðgöngu í rannsókninni á frjósemi kvendýra og lágrí tíðni hálsrifs og minni fósturþyngd í rannsókninni á fósturvísis-/fósturþroska. Eltrombópag skal aðeins notað á meðgöngu ef áætlaður ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið (sjá kafla 4.6). Eltrombópag hafði ekki áhrif á frjósemi karldýra hjá rottum við skammta allt að 40 mg/kg/dag, hæsta skammtinn sem prófaður var (3 sinnum klínísk útsetningu hjá ITP-sjúklingum við 75 mg/dag og 2 sinnum klínísk útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC). Í rannsókninni á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum komu engar aukaverkanir á meðgöngu, fæðingu eða spenagjöf fram hjá F₀-kvenrottum við skammta sem ekki höfðu eiturvekun á móðurina (10 og 20 mg/kg/dag) og engin áhrif á vöxt, þroska, virkni tauga eða æxlunarhæfni afkvæmanna (F₁). Eltrombópag greindist í plasma hjá öllum F₁-afkvæmum allar 22 klst. sem sýni voru tekin eftir gjöf lyfsins hjá F₀-mæðrunum, sem bendir til þess að útsetning rottunga fyrir eltrombópagi hafi sennilega verið í gegnum spenagjöf.

Ljósnaemi

Rannsóknir *in vitro* með eltrombópagi benda til hugsanlegrar hættu á ljósnaemi; hins vegar var ekkert sem benti til ljósnaemis í húð hjá nagdýrum (10 eða 7 sinnum klínísk útsetning hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 5 sinnum klínísk útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC) eða ljósnaemis í augum (≥ 4 sinnum klínísk útsetning hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 3 sinnum klínísk útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC). Auk þess sýndi klínísk rannsókn á lyfjafræðilegri verkun hjá 36 einstaklingum engin merki um aukið ljósnaemi eftir gjöf 75 mg af eltrombópagi. Þetta var mælt með síðbúnum ljósnaemiskvarða (delayed phototoxic index). Engu að síður er ekki hægt að útiloka hugsanlega hættu á ljósnaemi þar sem ekki var hægt að gera sértækar forklinískar rannsóknir.

Rannsóknir hjá ungum dýrum

Ógegnsær augasteinn kom fram við skammta sem ekki þoldust hjá rottum áður en þær voru vandar af spena. Ekkert tilvik ógegnsærs augasteins kom fram við skammta sem þoldust (sjá undirkaflann „Öryggislyfjafræði og eiturvekanir eftir endurtekna skammta“). Niðurstaðan, að teknu tilliti til ystu marka útsetningar samkvæmt AUC, er að ekki er hægt að útiloka hættu á dreri sem tengist eltrombópagi hjá börnum. Hjá ungum rottum er ekkert sem bendir til aukinnar hættu á eiturvekunum við meðferð með eltrombópagi hjá börnum miðað við hjá fullorðnum með ITP.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Eltrombopag Accord 12,5/25/50/75 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Mannitól

Póvídón

Sellulósi, örkristallaður

Natríumsterkjuglýkólat

Magnesíumsterat

Ísómalt (E953)

Kalsíumsílíkat

Töfluhúð

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Tríasetín

Rautt járnoxíð (E172)
Gult járnoxíð (E172) [fyrir utan 75 mg]

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Álpynnur (OPA/ál/PVC-ál) í öskju sem inniheldur 14, 28 eða 84 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningar í ytri umbúðum sem innihalda 84 (3 pakka með 28) filmuhúðaðar töflur.

Rifgataðar álpynnur (OPA/ál/PVC-ál) í öskju sem inniheldur 14 x 1, 28 x 1 eða 84 x 1 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningar í ytri umbúðum sem innihalda 84 x 1 (3 pakka með 28 x 1) filmuhúðaðar töflur.

25 mg, 50 mg og 75 mg filmuhúðaðar töflur

Álpynnur (OPA/ál/PVC-ál) í öskju sem inniheldur 14, 28 eða 84 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningar í ytri umbúðum sem innihalda 84 (3 pakka með 28) filmuhúðaðar töflur.

Rifgataðar álpynnur (OPA/ál/PVC-ál) í öskju sem inniheldur 14 x 1, 28 x 1 eða 84 x 1 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningar í ytri umbúðum sem innihalda 84 x 1 (3 pakka með 28 x 1) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

12,5 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/24/1903/001 14 töflur
EU/1/24/1903/002 28 töflur
EU/1/24/1903/003 14 x 1 töflur (stakskammta)
EU/1/24/1903/004 28 x 1 töflur (stakskammta)
EU/1/24/1903/023 84 töflur
EU/1/24/1903/024 84 (3 x 28) töflur (fjölpakkning)
EU/1/24/1903/025 84 x 1 töflur (stakskammta)
EU/1/24/1903/026 84 x 1 (3 x 28 x 1) töflur (stakskammta) (fjölpakkning)

25 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/24/1903/005 14 töflur
EU/1/24/1903/006 28 töflur
EU/1/24/1903/007 84 (3 x 28) töflur (fjölpakkning)
EU/1/24/1903/008 14 x 1 töflur (stakskammta)
EU/1/24/1903/009 28 x 1 töflur (stakskammta)
EU/1/24/1903/010 84 x 1 (3 x 28 x 1) töflur (stakskammta) (fjölpakkning)
EU/1/24/1903/027 84 töflur
EU/1/24/1903/028 84 x 1 töflur (stakskammta)

50 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/24/1903/011 14 töflur
EU/1/24/1903/012 28 töflur
EU/1/24/1903/013 84 (3 x 28) töflur (fjölpakkning)
EU/1/24/1903/014 14 x 1 töflur (stakskammta)
EU/1/24/1903/015 28 x 1 töflur (stakskammta)
EU/1/24/1903/016 84 x 1 (3 x 28 x 1) töflur (stakskammta) (fjölpakkning)
EU/1/24/1903/029 84 töflur
EU/1/24/1903/030 84 x 1 töflur (stakskammta)

75 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/24/1903/017 14 töflur
EU/1/24/1903/018 28 töflur
EU/1/24/1903/019 84 (3 x 28) töflur (fjölpakkning)
EU/1/24/1903/020 14 x 1 töflur (stakskammta)
EU/1/24/1903/021 28 x 1 töflur (stakskammta)
EU/1/24/1903/022 84 x 1 (3 x 28 x 1) töflur (stakskammta) (fjölpakkning)
EU/1/24/1903/031 84 töflur
EU/1/24/1903/032 84 x 1 töflur (stakskammta)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28 mars 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009, Grikkland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR MEÐ 12,5 MG****1. HEITI LYFS**

Eltrombopag Accord 12,5 mg filmuhúðaðar töflur
eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 12,5 mg af eltrombópagi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur ísómalt (E 953). Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

14 töflur

28 töflur

14 x 1 töflur

28 x 1 töflur

84 töflur

84 x 1 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Eltrombopag Accord 12,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM FJÖLPAKKNINGA
YTRI UMBÚÐIR MEÐ 12,5 MG (FJÖLPAKKNING MEÐ 84 TÖFLUM – MEÐ BLUE BOX)**

1. HEITI LYFS

Eltrombopag Accord 12,5 mg filmuhúðaðar töflur
eltrombópag

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 12,5 mg af eltrombópagi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur ísómalt (E 953). Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakking sem inniheldur 84 (3 þakkingar með 28) töflur

Fjölþakking sem inniheldur 84 x 1 (3 þakkingar með 28 x 1) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Eltrombopag Accord 12,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI UMBÚÐIR MEÐ 12,5 MG (FJÖLPAKKNING ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Eltrombopag Accord 12,5 mg filmuhúðaðar töflur
eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombopagólamín sem jafngildir 12,5 mg af eltrombopagi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur ísómalt (E 953). Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
28 töflur. Hluti fjölpakknings, má ekki selja stakan.
28 x1 töflur. Hluti fjölpakknings, má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Eltrombopag Accord 12,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR/RIFGATAÐAR ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Eltrombopag Accord 12,5 mg filmuhúðaðar töflur
eltrombópag

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til inntöku

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR MEÐ 25 MG****1. HEITI LYFS**

Eltrombopag Accord 25 mg filmuhúðaðar töflur
eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombopagólamín sem jafngildir 25 mg af eltrombopagi.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur ísómalt (E 953). Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

14 töflur

28 töflur

84 töflur

14 x 1 töflur

28 x 1 töflur

84 x 1 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Eltrombopag Accord 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM FJÖLPAKKNINGA
YTRI UMBÚÐIR MEÐ 25 MG (FJÖLPAKKNING MEÐ 84 TÖFLUM – MEÐ BLUE BOX)**

1. HEITI LYFS

Eltrombopag Accord 25 mg filmuhúðaðar töflur
eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombopagólamín sem jafngildir 25 mg af eltrombopagi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur ísómalt (E 953). Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakking sem inniheldur 84 (3 þakkingar með 28) töflur

Fjölþakking sem inniheldur 84 x 1 (3 þakkingar með 28 x 1) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Eltrombopag Accord 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI UMBÚÐIR MEÐ 25 MG (FJÖLPAKKNING ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Eltrombopag Accord 25 mg filmuhúðaðar töflur
eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombopagólamín sem jafngildir 25 mg af eltrombopagi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur ísómalt (E 953). Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
28 töflur. Hluti fjölpakkningar, má ekki selja stakan.
28 x1 töflur. Hluti fjölpakkningar, má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Eltrombopag Accord 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR/RIFGATAÐAR**

1. HEITI LYFS

Eltrombopag Accord 25 mg filmuhúðaðar töflur
eltrombópag

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til inntöku

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR MEÐ 50 MG****1. HEITI LYFS**

Eltrombopag Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur
eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombopagólamín sem jafngildir 50 mg af eltrombopagi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur ísómalt (E 953). Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD**Filmuhúðuð tafla**

14 töflur

28 töflur

84 töflur

14 x 1 töflur

28 x 1 töflur

84 x 1 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Eltrombopag Accord 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM FJÖLPAKKNINGA
YTRI UMBÚÐIR MEÐ 50 mg (FJÖLPAKKNING MEÐ 84 TÖFLUM – MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Eltrombopag Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur
eltrombópag

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 50 mg af eltrombópagi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur ísómalt (E 953). Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakking sem inniheldur 84 (3 þakkingar með 28) töflur

Fjölþakking sem inniheldur 84 x 1 (3 þakkingar með 28 x 1) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Eltrombopag Accord 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI UMBÚÐIR MEÐ 50 MG (FJÖLPAKKNING ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Eltrombopag Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur
eltrombópag

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 50 mg af eltrombópagi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur ísómalt (E 953). Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
28 töflur. Hluti fjölpakkningar, má ekki selja stakan.
28 x 1 töflur. Hluti fjölpakkningar, má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Eltrombopag Accord 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR/RIFGATAÐAR**

1. HEITI LYFS

Eltrombopag Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur
eltrombópag

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til inntöku

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR MEÐ 75 MG****1. HEITI LYFS**

Eltrombopag Accord 75 mg filmuhúðaðar töflur
eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombopagólamín sem jafngildir 75 mg af eltrombopagi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur ísómalt (E 953). Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

14 töflur

28 töflur

84 töflur

14 x 1 töflur

28 x 1 töflur

84 x 1 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Eltrombopag Accord 75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM FJÖLPAKKNINGA
YTRI UMBÚÐIR MEÐ 75 MG (FJÖLPAKKNING MEÐ 84 TÖFLUM – MEÐ BLUE BOX)**

1. HEITI LYFS

Eltrombopag Accord 75 mg filmuhúðaðar töflur
eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombopagólamín sem jafngildir 75 mg af eltrombopagi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur ísómalt (E 953). Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakking sem inniheldur 84 (3 þakkingar með 28) töflur

Fjölþakking sem inniheldur 84 x 1 töflur (3 þakkingar með 28 x 1) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Eltrombopag Accord 75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**INNRI UMBÚÐIR MEÐ 75 MG (FJÖLPAKKNING ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Eltrombopag 75 mg filmuhúðaðar töflur
eltrombópag

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 75 mg af eltrombópagi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur ísómalt (E 953). Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD**Filmuhúðuð tafla**

28 töflur. Hluti fjölpakkningar, má ekki selja stakan.

28 x 1 töflur. Hluti fjölpakkningar, má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Eltrombopag Accord 75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR/RIFGATAÐAR ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eltrombopag Accord 75 mg filmuhúðaðar töflur
eltrombópag

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til inntöku

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Eltrombopag Accord 12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Eltrombopag Accord 25 mg filmuhúðaðar töflur

Eltrombopag Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur

Eltrombopag Accord 75 mg filmuhúðaðar töflur

eltrombopag

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Eltrombopag Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Eltrombopag Accord
3. Hvernig nota á Eltrombopag Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Eltrombopag Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Eltrombopag Accord og við hverju það er notað

Eltrombopag Accord inniheldur eltrombopag sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast trombópóietínviðtakaörvar. Það er notað til að fjölga blóðflögum í blóðinu. Blóðflögur eru blóðfrumur sem draga úr eða koma í veg fyrir blæðingar.

- Eltrombopag Accord er notað til að meðhöndla blæðingasjúkdóm sem kallast blóðflagnafæði (frumkomin) af ónæmistoga (ITP) hjá sjúklingum 1 árs og eldri sem hafa áður fengið meðferð með öðrum lyfjum (barksterum eða immúnóglóbúlínum), sem ekki skilaði árangri.

ITP orsakast af of fáum blóðflögum (blóðflagnafæði). Einstaklingar með ITP eiga frekar á hættu að fá blæðingar. Einkenni sem sjúklingar með ITP gætu orðið varir við eru einkenni eins og depilblæðingar (litlir flatir rauðir deplar undir húðinni), mar, blóðnasir, blæðingar í tannholdi og að geta ekki stöðvað blæðingu eftir skurði eða slys.

- Eltrombopag Accord má einnig nota til að meðhöndla skort á blóðflögum (blóðflagnafæði) hjá fullorðnum með sýkingu af völdum lifrabólguveiru C, ef þeir hafa átt í vandamálum með aukaverkanir á meðferð með interferóni. Margir þeirra sem eru með lifrabólgu C eru með fáar blóðflögur, ekki aðeins af völdum sjúkdómsins heldur einnig vegna sumra veiruhamlandi lyfjanna sem notuð eru til að meðhöndla hann. Notkun eltrombópags getur auðveldað sjúklingum að ljúka fullri meðferð með veiruhamlandi lyfjum (peginterferón og ríbavírín).

2. Áður en byrjað er að nota Eltrombopag Accord

Ekki má nota Eltrombopag Accord

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir eltrombópaci eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 undir „*Eltrombopag Accord inniheldur*“).
- ➔ **Leitaðu til læknisins** ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Eltrombopag Accord er notað:

- ef þú ert með **lifrarvandamál**. Sjúklingar með fáar blóðflögur og langt genginn langvinnan lifrarsjúkdóm eru í aukinni hættu á að fá aukaverkanir, þar með talið lífshættulegar lifrarskemmdir og blóðtappa. Ef lækniinn telur að ávinningur af meðferð með Eltrombopag Accord sé meiri en áhættan verður haft náð eftirlit með þér meðan á meðferðinni stendur.
- ef þú átt á hættu að fá **blóðtappa** í bláæð eða slagæð, eða ef þú veist að blóðtappar eru algengir í fjölskyldunni.

Við eftirfarandi aðstæður getur **hættan á blóðtappa verið aukin**:

- með hækkandi aldri
- ef þú þarft að vera rúmliggjandi í langan tíma
- ef þú ert með krabbamein
- ef þú tekur getnaðarvarnarpillur eða ert í uppbótarmeðferð með hormónum
- ef þú hefur nýlega gengist undir skurðaðgerð eða fengið líkamlegan áverka
- ef þú ert allt of þung/ur
- ef þú reykir
- ef þú ert með langt genginn, langvinnan lifrarsjúkdóm
- ➔ **Láttu lækniinn vita** ef eitthvað af ofangreindu á við um þig áður en meðferð hefst. Þú skalt ekki nota Eltrombopag Accord nema lækniinn telji að áætlaður ávinningur vegi þyngra en hættan á blóðtappa.
- ef þú ert með **drer** í auga (augasteinninn verður skýjaður)
- ef þú ert með annan **blóðsjúkdóm**, svo sem mergmisþroskaheilkenni. Lækniinn mun gera rannsóknir til að ganga úr skugga um að þú hafir ekki þennan sjúkdóm áður en notkun Eltrombopag Accord hefst. Ef þú ert með mergmisþroskaheilkenni og notar Eltrombopag Accord getur sjúkdómurinn versnað.
- ➔ Láttu lækniinn vita ef þetta á við um þig.

Augnskoðun

Lækniinn mun mæla með að fylgst verði með dreri í augum hjá þér. Ef þú ferð ekki reglulega í augnskoðanir á lækniinn að skipuleggja reglulegt eftirlit. Einnig getur verið skoðað hvort einhverjar blæðingar komi fram í eða umhverfis sjónhinnuna (ljósnæma lagið í afturhluta augans).

Þú þarft að fara reglulega í rannsóknir

Áður en þú byrjar að taka Eltrombopag Accord lætur lækniinn taka blóðprufur til að kanna ástand blóðfrumna þinna, þ.m.t. blóðflagna. Þessar rannsóknir verða endurteknar reglulega meðan þú tekur lyfið.

Lifrarpróf

Eltrombopag Accord getur valdið því að einkenni lifrarskemmda komi fram í blóðprufum - aukning sumra lifrarensíma, einkum bílírúbíns og alanín-/aspartattransamínasa. Ef þú ert á meðferð sem byggist á interferóni samhliða Eltrombopag Accord, til meðferðar við lágum fjölda blóðflagna vegna lifrabólgu C, geta sum lifrarvandamál aukist.

Þú þarft að fara í blóðprufur til að kanna lifrarstarfsemina áður en þú byrjar að taka Eltrombopag Accord og reglulega meðan þú tekur það. Þú gætir þurft að hætta að taka Eltrombopag Accord ef magn þessara efna eykst of mikið eða ef þú færð önnur einkenni lifrarskemmda.

➔ **Lesið upplýsingarnar „Lifrarvandamál“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.**

Blóðprufur vegna fjölda blóðflagna

Ef þú hættir að taka Eltrombopag Accord er líklegt að blóðflögum fækki aftur innan nokkurra daga. Fylgjast þarf með fjölda blóðflagna og lækniinn mun ræða viðeigandi varúðarráðstafanir við þig.

Mjög margar blóðflögur geta aukið hættu á blóðtappa. Hins vegar geta blóðtappar einnig myndast þótt blóðflagnafjöldi sé eðlilegur eða jafnvel lítill. Lækniinn mun aðlaga skammtinn af Eltrombopag Accord til að tryggja að blóðflagnafjöldi verði ekki of mikill.



Leitaðu strax til læknis ef þú ert með eitthvert þessara einkenna um **blóðtappa**:

- **þrota, verk** eða eymsli í **öðrum fæti**
- **skyndilega mæði** einkum ef henni fylgir sár verkur fyrir brjósti eða hröð öndun
- kviðverk (magaverk), stækkað kviðarhol, blóð í hægðum

Beinmergrannsóknir

Hjá einstaklingum sem eru með vandamál í beinmerg geta lyf eins og Eltrombopag Accord aukið vandamálin. Einkenni breytinga í beinmerg geta komið fram sem óeðlilegar niðurstöður í blóðprófum. Læknirinn getur einnig framkvæmt beinar rannsóknir til að kanna ástand beinmergsins meðan á meðferð með Eltrombopag Accord stendur.

Rannsóknir vegna blæðinga í meltingarvegi

Ef þú ert á meðferð sem byggir á interferóni samhliða Eltrombopag Accord, verður haft eftirlit með einkennum blæðinga í maga og þörmum eftir að þú hættir að taka Eltrombopag Accord.

Eftirlit með hjartastarfsemi

Læknirinn getur talið nauðsynlegt að hafa eftirlit með hjartastarfsemi meðan á meðferð með Eltrombopag Accord stendur og tekið hjartalínurit.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Eltrombopag Accord hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Gæta skal varúðar við notkun Eltrombopag Accord ef þú ert 65 ára eða eldri.

Börn og unglingar

Notkun Eltrombopag Accord er ekki ráðlögð hjá börnum yngri en 1 árs sem eru með ITP. Það er ekki heldur ráðlagt hjá börnum yngri en 18 ára með of fáar blóðflögur vegna lifrabólgu C.

Notkun annarra lyfja samhliða Eltrombopag Accord

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og vítamín.

Sum algeng lyf hafa milliverkanir við Eltrombopag Accord - þ.m.t. lyf og steinefni sem fást með eða án lyfseðils. Þetta eru:

- sýrubindandi lyf gegn **meltingartruflunum, brjóstsviða eða magasárum** (sjá einnig „*Hvenær taka á lyfið*“ í kafla 3)
- lyf sem kallast statín, til að **lækka kólesteról**
- sum lyf til meðferðar við **HIV-sýkingu**, svo sem lópínavír og/eða rítónavír
- ciclosporin sem notað er við **liffæraflutninga eða ónæmissjúkóma**
- steinefni, svo sem járn, kalsíum, magnesíum, ál, selen og zink, sem er að finna í **bætiefnum sem innihalda vítamín og steinefni** (sjá einnig „*Hvenær taka á lyfið*“ í kafla 3)
- lyf eins og metótrexat og tó pótekan, notuð gegn **krabbameini**
- ➔ **Láttu lækninn vita** ef þú tekur eitthvert þessara lyfja. Sum má ekki taka samhliða Eltrombopag Accord, eða aðlaga þarf skammtinn, eða þú gætir þurft að breyta úmanum sem lyfin eru tekin á. Læknirinn mun fara yfir lyfin sem þú tekur og leggja til viðeigandi breytingar ef við á.

Ef þú ert einnig að taka lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa er meiri hætt á blæðingu. Læknirinn mun ræða þetta við þig.

Ef þú tekur **barkstera, danazól** og/eða **azatíoprín** getur þurft að lækka skammtinn eða hætta notkun þeirra meðan þú notar Eltrombopag Accord.

Notkun Eltrombopag Accord með mat eða drykk

Ekki má taka Eltrombopag Accord með mjólkurafurðum eða drykkjum þar sem kalsíum í mjólkurafurðunum hefur áhrif á frásog lyfsins. Sjá nánari upplýsingar í „*Hvenær taka á lyfið*“ í kafla 3.

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki nota Eltrombopag Accord ef þú ert barnshafandi nema lækinn mæli sérstaklega með því. Áhrif Eltrombopag Accord á meðgöngu eru ekki þekkt.

- **Við meðgöngu**, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð **skal láta lækinn vita**.
- **Notaðu örugga getnaðarvörn** á meðan þú tekur Eltrombopag Accord, til að koma í veg fyrir þungun.
- Láttu lækinn vita **ef þú verður barnshafandi meðan á meðferð með Eltrombopag Accord stendur**.

Ekki hafa barn á brjósti samhliða töku Eltrombopag Accord. Ekki er vitað hvort Eltrombopag Accord berst yfir í brjóstamjól.

➔ Láttu lækinn vita **ef þú ert með barn á brjósti** eða ætlar að hafa barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Eltrombopag Accord getur valdið sundli og haft aðrar aukaverkanir sem geta skert árveknina.

➔ **Ekki aka eða nota vélar** nema þú sért viss um að þú finnir ekki fyrir þessum áhrifum.

Eltrombopag Accord inniheldur natríum og ísómalt

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Þetta lyf inniheldur einnig ísómalt (E 953). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Eltrombopag Accord

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi. Ekki breyta skammtinum eða skammtaáætluninni fyrir Eltrombopag Accord nema samkvæmt fyrirmælum frá lækni eða lyfjafræðingi. Læknir með sérfræðipækkingu á meðferð sjúkdómsins hefur eftirlit með þér meðan á meðferð með Eltrombopag Accord stendur.

Hve mikið á að taka við blóðflagnafæð af ónæmistoga (ITP)

Fullorðnir og börn (6 til 17 ára) - venjulegur upphafsskammtur við blóðflagnafæð af ónæmistoga er **ein 50 mg tafla** af Eltrombopag Accord á dag. Ef þú ert af austur-/suðaustur-asískum uppruna gætir þú þurft að byrja með **lægri skammt eða 25 mg**.

Börn (1 árs til 5 ára) - venjulegur upphafsskammtur við blóðflagnafæð af ónæmistoga er **ein 25 mg tafla** af Eltrombopag Accord á dag.

Við lifrabólgu C

Fullorðnir - venjulegur upphafsskammtur við lifrabólgu C er **ein 25 mg tafla** af Eltrombopag Accord á dag. Ef þú ert af austur-/suðaustur-asískum uppruna hefur þú meðferð með **sama 25 mg skammti**.

Það geta liðið 1 til 2 vikur þar til verkun Eltrombopag Accord kemur fram. Lækinn gæti ráðlagt þér að breyta dagskammtinum í samræmi við svörun þína.

Hvernig taka á töflurnar

Gleypið töfluna í heilu lagi með svolitlu vatni.

Hvenær taka á lyfið

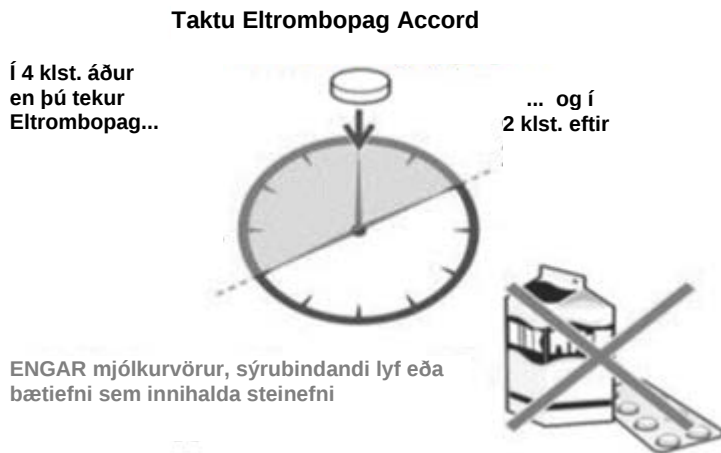
Gætið þess að -

- í **4 klst. áður** en þú tekur Eltrombopag Accord
- og í **2 klst. eftir** að þú tekur Eltrombopag Accord

notir **þú ekkert** af eftirtöldu:

- **mjólkurafurðir**, svo sem ostur, smjör, jógúrt, skyr eða ís
- **mjólk eða mjólkurhristingar**, drykkir sem innihalda mjólk, jógúrt eða rjóma
- **sýrubindandi lyf**, sem eru tegund af lyfjum gegn **meltingartruflunum og brjóstsviða**
- sum **bætiefni sem innihalda vítamín og steinefni**, þ.m.t. járn, kalsíum, magnesíum, ál, selen og zink.

Ef þú gerir það frásogast lyfið ekki almennilega í líkamanum.



Leitaðu til læknisins ef þig vantar frekari ráðleggingar um viðeigandi fæðu eða drykki.

Ef tekinn er stærri skammtur af Eltrombopag Accord en mælt er fyrir um
Hafðu strax samband við lækni eða lyfjafræðing. Sýnið umbúðir lyfsins, eða þennan fylgiseðil ef hægt er. Haft verður eftirlit með einkennum aukaverkana og viðeigandi meðferð veitt strax.

Ef gleymist að taka Eltrombopag Accord

Taktu næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki taka meira en einn skammt af Eltrombopag Accord á dag.

Ef hætt er að nota Eltrombopag Accord

Ekki hætta að nota Eltrombopag Accord án samráðs við lækinn. Ef lækinn ráðleggur þér að hætta meðferðinni verður fylgst með blóðflagnafjölda hjá þér vikulega í fjórar vikur. Sjá einnig „**Blæðingar eða mar eftir að meðferð er hætt**“ í kafla 4.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Einkenni sem bregðast þarf við: leitaðu til læknis

Einstaklingar sem taka Eltrombopag Accord við annaðhvort blóðflagnafæð af ónæmistoga eða blóðflagnafæð vegna lifrabólgu C geta fengið einkenni hugsanlega alvarlegra aukaverkana.

Mikilvægt er að láta lækinn vita ef þessi einkenni koma fram.

Aukin hætta á blóðtappa

Hætta á blóðtappa er meiri hjá sumum einstaklingum og lyf eins og Eltrombopag Accord geta aukið þessa hættu. Skyndileg stíflun æðar vegna blóðtappa er sjaldgæf aukaverkun og getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.



Leitaðu strax lækni aðstoðar ef þú færð einkenni blóðtappa, svo sem:

- **þrota, verk, hita, roða** eða eymsli í **öðrum fæti**
- **skyndilega mæði** einkum ef henni fylgir sár verkur fyrir brjósti eða hröð öndun
- kviðverk (magaverk), stækkað kviðarhol, blóð í hægðum.

Lifrarvandamál

Eltrombopag Accord getur valdið breytingum sem koma fram í blóðprófum og geta verið einkenni lifrarskemmda. Lifrarvandamál (aukning ensíma kemur fram í blóðprófum) eru algeng og geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum. Önnur lifrarvandamál eru sjaldgæf og geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Ef þú finnur fyrir öðru þessara einkenna lifrarvandamála:

- **gulnun** húðar eða augnhvítu (gula)
- óeðlilega **dökkt þvag**
- ➔ **skaltu láta lækinn vita strax.**

Blæðingar eða mar eftir að meðferð er hætt

Innan tveggja vikna frá því að notkun Eltrombopag Accord er hætt fer blóðflagnafjöldinn yfirleitt aftur í það sem hann var áður en byrjað var að taka Eltrombopag Accord. Fækkun blóðflagna getur aukið hættuna á blæðingum eða mari. Læknirinn mun fylgjast með blóðflagnafjölda hjá þér í a.m.k. 4 vikur eftir að þú hættir að taka Eltrombopag Accord.

➔ **Láttu lækinn vita** ef þú færð mar eða blæðingar eftir að tóku Eltrombopag Accord er hætt.

Sumir einstaklingar fá **blæðingar í meltingarvegi** eftir að notkun peginterferóns, ríbavírins og Eltrombopag Accord er hætt. Einkennin eru m.a.:

- svartar tjórukenndar hægðir (breytingar á lit hægða er sjaldgæf aukaverkun sem getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- blóð í hægðum
- þú kastar upp blóði eða einhverju sem lítur út eins og kaffikorgur
- ➔ **Láttu lækinn strax vita** ef þú finnur fyrir einhverju af þessum einkennum.

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í tengslum við meðferð með Eltrombopag Accord hjá fullorðnum sjúklingum með blóðflagnafæð af ónæmistoga:

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- kvef
- ógleði
- niðurgangur
- hósti
- sýking í nefi, skútum, hálsi og efri öndunarfarum (sýking í efri öndunarfarum)
- bakverkir

Mjög algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- hækkun lifrarensíma (alanín amínótransferasa (ALAT))

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- vöðvaverkir, vöðvakrampar, vöðvamáttleysi
- beinverkir
- miklar tíðablæðingar
- særindi í hálsi og óþægindi þegar kyngt er
- augnvandamál, þ.m.t. óeðlileg augnpróf, þurr augu, augnverkur og þokusjón
- uppköst
- flensa (inflúensa)

- frunsa
- lungnabólga
- erting og bólga (þroti) í skútum
- bólga (þroti) og sýking í hálskirtlum,
- sýking í lungum, skútum, nefi og hálsi
- bólga í tannholdi
- lystarleysi
- náladofi eða dofi
- minnkuð tilfinning í húð
- syfja
- eyrnaverkur
- verkur, þroti og eymsli í öðrum fótleggnum (yfirleitt kálfanum) með heitri húð á viðkomandi svæði (einkenni blóðtappa í djúplægri bláæð)
- staðbundinn þroti fullur af blóði vegna rofinnar æðar (margúll)
- hitasteypur
- munnvandamál, þ.m.t. þurrkur eða særindi í munni, viðkvæm tunga, blæðing í tannholdi, sár í munni
- nefrennsli
- tannverkur
- kviðverkur
- óeðlileg lifrarstarfsemi
- húðbreytingar, þ.m.t. óhófleg svitamyndun, upphleypt útbrot með kláða, rauðir deplar, útlitsbreyting á húð
- hárlos
- freyðandi, froðukennt eða loftbólur í þvagi (einkenni próteins í þvagi)
- hár hiti, hitatilfinning
- brjóstverkur
- þróttleysi
- erfiðleikar með svefn, þunglyndi
- mígreni
- sjónskerðing
- sundl (svimi)
- vindgangur

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)
- fækkun hvítra blóðfrumna (hvítfrumnafæð)
- minnkun blóðrauða
- fjölgun rauðkyrninga
- fjölgun hvítra blóðfrumna (hvítfrumnafjölgun í blóði)
- aukið magn þvagsýru
- minnkað magn kalíums
- aukið magn kreatíníns
- aukið magn alkalísks fosfatasa
- aukið magn lifrarensíma (aspartat amínótransferasa (ASAT))
- aukið magn bílírúbíns í blóði (efni framleitt í lifur)
- aukið magn sumra próteina

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum:

- ofnæmisviðbrögð
- truflun á blóðflæði til hluta hjartans

- skyndileg mæði, einkum ef henni fylgir sár verkur fyrir brjósti og/eða hröð öndun, sem gæti verið merki um blóðtappa í lungum (sjá „**Aukin hættu á blóðtappa**“ framar í kafla 4)
- skert starfsemi í hluta lunga vegna stíflu í lungnaslagæð
- hugsanlegur verkur, þroti og/eða roði kringum bláæð sem geta verið einkenni blóðtappa í bláæð
- gulnun húðar og/eða kviðverkur sem geta verið einkenni stíflu í gallrás, skemmd í lifur, lifrarskemmd vegna bólgu (sjá „**Lifrarvandamál**“ framar í kafla 4)
- lifrarskaði vegna lyfja
- hraðari hjartsláttur, óreglulegur hjartsláttur, blánun húðar, hjartsláttartruflanir (lenging á QT-bili) sem geta verið einkenni kvilla sem tengist hjarta og æðum
- blóðtappi
- hitaroði
- sárir bólgnir liðir af völdum þvagsýru (þvagsýrugigt)
- áhugaleysi, skapbreytingar, grátur sem erfitt er að stöðva eða kemur óvænt
- truflanir á jafnvægi, tali og taugastarfsemi, skjálfti
- sársauki eða óeðlileg tilfinning í húð
- lömum öðru megin í líkamanum
- mígreni með áru
- taugaskemmdir
- vikkun eða þroti í æðum sem veldur höfuðverk
- augnvandamál, þ.m.t. aukin táramyndun, ský á augasteini (drer), blæðing í sjónhimnu, augnþurrkur
- nef-, háls-, og skútavandamál, öndunarerfiðleikar í svefni
- blöðrun/sár í munni og hálsi
- lystarleysi
- meltingarvandamál, þar á meðal tíðar hægðir, matareitrun, blóð í hægðum, blóðug uppköst
- blæðing í endaþarmi, breyttur litur á hægðum, þaninn kviður, hægðatregða
- munnvandamál, þ.m.t. þurrkur eða særindi í munni, verkur í tungu, blæðing í tannholdi, óþægindi í munni
- sólbruni
- hitatilfinning, kvíði
- roði eða þroti umhverfis sár
- blæðing umhverfis æðalegg (ef til staðar) inn í húð
- tilfinning um aðskotahlut
- nýrnvandamál, þar á meðal nýrnabólga, mikil þvaglát að næturlagi, nýrnabilun, hvít blóðkorn í þvagi
- kaldur sviti
- almenn vanlíðan
- sýking í húð
- breytingar í húð, þ.m.t. upplitun húðar, flögnun, roði, kláði og aukin svitamyndun
- vöðvamáttleysi
- krabbamein í endaþarmi og ristli

Sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- breytingar á lögun rauðra blóðfrumna
- aukin myndun hvítra blóðfrumna sem getur bent til ákveðinna sjúkdóma
- aukin fjöldi blóðflagna
- minnkað magn kalsíums
- fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi) vegna mikillar eyðileggingar á rauðum blóðfrumum (blóðlýsublóðleysi)
- fjölgun merglinga
- fjölgun stafkjarnadaufkyrninga
- aukið þvagefni í blóði
- aukið magn próteins í þvagi
- aukið magn albúmíns í blóði

- aukið magn heildarpróteína
- minnkað magn albúmíns í blóði
- aukið sýrustig (pH) í þvagi
- aukið magn blóðrauða

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í tengslum við meðferð með Eltrombopag Accord hjá börnum (á aldrinum 1 til 17 ára) með blóðflagnafæð af ónæmistoga:

Vinsamlegast hafið samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing ef þessar aukaverkanir verða alvarlegar.

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 10** börnum:

- sýking í nefi, skútum, hálsi og efri öndunarfærum, kvef (sýking í efri öndunarfærum)
- niðurgangur
- kviðverkur
- hósti
- hár hiti
- ógleði

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** börnum:

- svefnvandamál (svefnleysi)
- tannpína
- verkur í nefi og hálsi
- nefrennsli eða nefstífla ásamt kláða
- særindi í hálsi, nefrennsli, nefstífla og hnerri
- munnvandamál, þ.m.t. þurrkur eða særindi í munni, viðkvæm tunga, blæðing í tannholdi, sár í munni

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í tengslum við meðferð með Eltrombopag Accord ásamt peginterferóni og ríbavíríni hjá einstaklingum með lifrabólgu C:

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- höfuðverkur
- lystarleysi
- hósti
- ógleði, niðurgangur
- vöðvaverkur, vöðvamáttleysi
- kláði
- þreyta
- hiti
- óvenjulegt hárlos
- máttleysi
- flensulík veikindi
- þroti á höndum eða fótum
- kuldahrollur

Mjög algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi)

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- þvagfærasýking

- bólga í nös, hálsi og munni, flensulík einkenni, munnþurrkur, sár eða þroti í munni, tannverkur
- þyngdartap
- svefnvandamál, óeðlilegur svefnhöfði, þunglyndi, kvíði
- sundl, einbeitingar- og minnisvandamál, skapbreytingar
- minnkuð heilastarfsemi í framhaldi af lifrarskaða
- náladofi eða dofi í höndum eða fótum
- hiti, höfuðverkur
- augnvandamál, þ.m.t. ský á auga (drer), augnþurrkur, litlar gular útfellingar í sjónhimnu, gulnun augnhvítu
- blæðing í sjónhimnu
- svimi (sundl)
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur (hjartsláttarónot), mæði
- hósti með uppgangi, nefrennsli, flensa (inflúensa), frunsa, særindi í hálsi og óþægindi þegar kyngt er
- meltingarvandamál, þ.m.t. uppköst, magaverkur, meltingartruflanir, hægðatregða, uppbemba, bragðskynstruflanir, gyllinæð, verkur/óþægindi í maga, þroti í æðum og blæðing í vélinda
- tannpína
- lifrarsvandamál, þ.m.t. æxli í lifur, gulnun augnhvítu eða húðar (gula), lifrarskaði vegna lyfja (sjá „**Lifrarsvandamál**“ framar í kafla 4)
- breytingar í húð þ.m.t. útbrot, húðþurrkur, exem, roði í húð, kláði, veruleg svitamyndun, óvenjulegur húðvöxtur, hárlos
- liðverkur, bakverkur, beinverkur, verkur í útlimum (handleggjum, fótleggjum, höndum eða fótum), vöðvakrampar
- pirringur, almenn vanlíðan, húðviðbrögð eins og roði eða þroti og verkur á stungustað, brjóstverkur og óþægindi, vökvæðun í líkamanum eða á útlimum sem veldur þroti
- sýking í nefi, skútum, hálsi og efri öndunarferum, kvef (sýking í efri öndunarferum), bólga í slímhúð í berkjum
- þunglyndi, kvíði, svefntruflanir, taugaóstyrkur

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- hækkun blóðsykurs (glúkósa)
- fækkun hvítra blóðfrumna
- fækkun daufkyrninga
- minnkun albúmíns í blóði
- minnkun blóðrauða
- hækkun bílírúbíns í blóði (efni framleitt í lifur)
- breytingar á ensímum sem stjórna blóðstorknun

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum:

- sársauki við þvagli
- hjartsláttartruflanir (lenging á QT-bili)
- magaflensa (maga- og garnabólga), særindi í hálsi
- blöðrur/sár í munni, magabólga
- breytingar í húð, þ.m.t. breytingar á húðlit, flögnun, roði, kláði, sár og aukin svitamyndun á nóttunni
- blóðtappar í bláæð sem liggur að lifrinni (hugsanlegar skemmdir í lifur og/eða meltingarfærum)
- óeðlilegir blóðtappar í litlum blóðæðum ásamt nýrnabilun
- útbrot, mar á stungustað, óþægindi fyrir brjósti
- fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi) vegna mikillar eyðileggingar á rauðum blóðfrumum (blóðlýsublóðleysi)
- rugl, æsingur
- lifrabilun

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í tengslum við meðferð með eltrombópagi hjá sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarbólðleysi:

Vinsamlegast hafið samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing ef þessar aukaverkanir verða alvarlegar.

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- hósti
- höfuðverkur
- verkur í munni og hálsi
- niðurgangur
- ógleði
- liðverkir
- verkur í útlimum (handleggjum, fótleggjum, höndum og fótum)
- sundl
- mikil þreyta
- hiti
- kuldahrollur
- kláði í augum
- blöðrur í munni
- blæðing úr tannholdi
- kviðverkur
- vöðvakrampar

Mjög algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum

- óeðlilegar breytingar á beinmergsfrumum
- aukning á lifrarensímum (aspartat amínótransferasi (ASAT))

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá allt að **1 af hverjum 10** einstaklingum:

- kvíði
- þunglyndi
- kuldatilfinning
- almenn vanlíðan
- augnvandamál, þ.m.t. sjóntruflanir, þokusjón, ský á auga (drer), blettir eða útfellingar í auga (augngrugg), augnþurrkur, kláði í auga, gulnun augnhvítu eða húðar
- blóðnasir
- meltingarvandamál, þ.m.t. erfiðleikar með að kyngja, verkur í munni, þroti í tungu, uppköst, lystarleysi, magaverkur/óþægindi, uppþemba, vindgangur, hægðatregða, truflun á þarmahreyfingum sem getur valdið hægðatregðu, þöndum kvið, niðurgangi og/eða framangreindum einkennum, breyting á lit hægða
- yfirlið
- húðvandamál þ.m.t. litlir rauðir eða fjólubláir deplar vegna húðblæðinga, útbrot, kláði, ofsakláði, sár á húð
- bakverkur
- vöðvaverkur
- beinverkur
- þróttleysi
- þroti á neðri útlimum vegna uppsöfnunar vökva
- óeðlilegur litur á þvagi
- truflun á blóðflæði til milta (fleygdrep í milta)
- nefrennsli

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- aukning á ensímum vegna niðurbrots vöðva (kreatínínasi)

- uppsöfnun á járn í líkamanum (járnafhleðsla)
- lækun blóðsykurs
- hækkun bílírúbíns í blóði (efni framleitt í lifur)
- fækkun hvítra blóðfrumna

Aukaverkanir af óþekktri tíðni

Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- upplitun húðar
- dökkun húðar
- lifrarskaði vegna lyfja

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Eltrombopag Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Eltrombopag Accord inniheldur

Virka innihaldsefnið er eltrombopag.

12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombopagólamín sem jafngildir 12,5 mg af eltrombopagi.

25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombopagólamín sem jafngildir 25 mg af eltrombopagi.

50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombopagólamín sem jafngildir 50 mg af eltrombopagi.

75 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombopagólamín sem jafngildir 75 mg af eltrombopagi.

Önnur innihaldsefni eru: mannítól, póvídón, örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat, magnesíumsterat, ísómalt (E953), kalsíumsílkat, hýprómellósi, títrandíoxíð (E171), tríasetín, rautt járnóxið (E172) og gult járnóxið (E1725) [fyrir utan 75 mg].

Lýsing á útliti Eltrombopag Accord og pakkningastærðir

Eltrombopag Accord 12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Appelsínugular til brúnar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur merktar „I“ á annarri hliðinni og u.þ.b. 5,5 mm að þvermáli.

Eltrombopag Accord 25 mg filmuhúðaðar töflur

Dökkbleikar, kringlóttar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur merktar „II“ á annarri hliðinni og u.þ.b. 8 mm að þvermáli.

Eltrombopag Accord 50 mg filmuhúðaðar töflur

Bleikar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur merktar „III“ á annarri hliðinni og u.þ.b. 10 mm að þvermáli.

Eltrombopag Accord 75 mg filmuhúðaðar töflur

Rauðar til brúnar, kringlóttar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur merktar „IV“ á annarri hliðinni og u.þ.b. 12 mm að þvermáli.

Þær fást í álpynnum (OPA/ál/PVC-ál) í öskju sem inniheldur 14, 28 eða 84 töflur og fjölpakkningum sem innihalda 84 (3 pakkningar með 28) töflur eða í rifgötuðum álpynnum.

(OPA/ál/PVC-ál) í öskju sem inniheldur 14 x 1, 28 x 1 eða 84 x 1 töflur og fjölpakkningar sem innihalda 84 x 1 töflur (3 pakkningar með 28 x 1).

Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Synthon Hispania S.L.

Castello, 1
Poligono Las Salinas
08830 Sant Boi de Llobregat, Spánn

Synthon B.V.

Microweg 22
6545 CM Nijmegen, Holland

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009, Grikkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

EL
Win Medica A.E.

Tηλ: +30 210 74 88 821

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.