

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Revolade 12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Revolade 25 mg filmuhúðaðar töflur
Revolade 50 mg filmuhúðaðar töflur
Revolade 75 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Revolade 12,5 mg filmuhúðaðar töflur

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

Revolade 25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 25 mg af eltrombópagi.

Revolade 50 mg filmuhúðaðar töflur

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

Revolade 75 mg filmuhúðaðar töflur

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Revolade 12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla (um það bil 7,9 mm að þvermáli) merkt „GS MZ1“ og „12,5“ á annarri hliðinni.

Revolade 25 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla (um það bil 10,3 mm að þvermáli) merkt „GS NX3“ og „25“ á annarri hliðinni.

Revolade 50 mg filmuhúðaðar töflur

Brún, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla (um það bil 10,3 mm að þvermáli) merkt „GS UFU“ og „50“ á annarri hliðinni.

Revolade 75 mg filmuhúðaðar töflur

Bleik, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla (um það bil 10,3 mm að þvermáli) merkt „GS FFS“ og „75“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Revolade 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).

Revolade 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).

Revolade 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).

Revolade er ætlað fullorðnum sjúklingum með áunnið alvarlegt vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia), sem hafa annaðhvort ekki svarað fyrri ónæmisbælandi meðferð eða fengið mikla fyrri meðferð og geta ekki fengið ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma (sjá kafla 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.

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 svörun í blóðflagnafjölda. Ekki má nota eltrombópag 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 skammtaaðlögun

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 eltrombópags 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 Skammtaaðlögun fyrir eltrombópag hjá sjúklingum með ITP

Blóðflagnafjöldi	Skammtaaðlögun 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 $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Minnskið dagskammtinn um 25 mg. Bíðið í 2 vikur með að meta áhrifin af þessu og hverjum þeim skammtaaðlögunum 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 skammtaaðlögunar á svörun blóðflagna hjá sjúklingnum áður en frekari aðlögun skammta er íhuguð.

Venjuleg skammtaaðlögun fyrir eltrombópag, hvort sem er hækkun eða lækun, 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 lækningarnir 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).

Blóðflagnafæð 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 eltrombópags 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 50.000-75.000/ μ l. Forðast skal blóðflagnafjölda >75.000/ μ l. Nota skal minnsta skammt af eltrombópagi sem þarf til að ná þessum markmiðum. Skammtaaðlögun er miðuð við svörun í blóðflagnafjölda.

Upphafleg meðferðaráætlun

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

Hætta skal meðferð með eltrombópaga 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.

Alvarlegt vanmyndunarblóðleysi

Upphafleg meðferðaráætlun

Hefja skal meðferð með eltrombópaga með 50 mg skammti einu sinni á dag. Hjá sjúklingum af austur-/suðaustur-asískum uppruna á að hefja meðferð með eltrombópaga með minni skammti, 25 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.2). Ekki á að hefja meðferð þegar sjúklingurinn er með frumuerfðafræðilegt frábrigði á litningi 7.

Eftirlit og aðlögun skammta

Hækka þarf skammta til að ná fram svörun á blóðmynd, yfirleitt upp í 150 mg, og það getur tekið allt að 16 vikum frá því að meðferð með eltrombópaga er hafin (sjá kafla 5.1). Aðlaga skal skammtinn af eltrombópaga um 50 mg á 2 vikna fresti eins og þörf krefur til að ná marki í blóðflagnafjölda $\geq 50.000/\mu\text{l}$. Fyrir sjúklinga sem eru að nota 25 mg einu sinni á dag skal auka skammtinn í 50 mg á dag áður en skammturinn er aukinn um 50 mg. Ekki má nota hærri skammta en 150 mg á dag. Hafa skal reglulegt eftirlit með blóðmynd og lifrarprófum meðan á meðferðinni með eltrombópaga stendur og aðlaga meðferðaráætlun með eltrombópaga samkvæmt blóðflagnafjölda eins og sýnt er í töflu 3.

Tafla 3 Skammtaaðlögun fyrir eltrombópaga hjá sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi

Blóðflagnafjöldi	Skammtaaðlögun eða svörun
<50.000/ μl eftir minnst 2 vikna meðferð	Auka skal dagskammtinn um 50 mg í að hámarki 150 mg/dag. Fyrir sjúklinga sem eru að nota 25 mg einu sinni á dag á að auka skammtinn í 50 mg á dag áður en skammturinn er aukinn um 50 mg.
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ til $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Nota skal minnsta skammtinn af eltrombópaga sem nauðsynlegur er til að viðhalda blóðflagnafjölda.
>150.000/ μl til $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Minnka skal dagskammtinn um 50 mg. Biða skal í 2 vikur með að meta áhrifin af þessu og hverjum þeim skammtaaðlögunum sem gerðar eru síðar.
>250.000/ μl	Hætta skal gjöf eltrombópaga; í að minnsta kosti eina viku. Þegar blóðflagnafjöldinn er $\leq 100.000/\mu\text{l}$, skal meðferð hafin að nýju en skammturinn lækkaður um 50 mg.

Skammtaminnkun fyrir þriggja tegunda (tri-lineage) (hvítar blóðfrumur, rauðar blóðfrumur og blóðflögur) svarendur

Fyrir sjúklinga sem ná þriggja tegunda svörun, þ.m.t. þeir sem eru óháðir blóðgjöf, sem stendur yfir í a.m.k. 8 vikur má minnka skammt eltrombópaga um 50%.

Ef fjöldi helst stöðugur eftir 8 vikur við minnkaðan skammt verður að hætta gjöf eltrombópaga og hafa eftirlit með blóðtalningu. Ef blóðflagnafjöldi fer niður í $<30.000/\mu\text{l}$, hemóglóbín lækkar í $<9\text{ g/dl}$ eða heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) lækkar í $<0,5 \times 10^9/\text{l}$ má hefja aftur meðferð með eltrombópaga við skammt sem var virkur áður.

Meðferð hætt

Ef ekki hefur komið fram svörun í blóðmynd eftir 16 vikna meðferð með eltrombópagi skal hætta meðferð. Ef fram koma ný frumuerfðafræðileg frábrigði verður að meta hvort áframhald meðferðar með eltrombópagi sé viðeigandi (sjá kafla 4.4 og 4.8). Einnig er nauðsynlegt að hætta meðferð vegna of mikillar svörunar í blóðflagnafjölda (eins og sýnt er í töflu 3) eða þýðingarmikilla frávika í lifrarprófum (sjá kafla 4.8).

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 þvagrannsóknnum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki skal nota eltrombópag hjá ITP-sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi ≥ 5) nema áætlaður ávinningur vegi þyngra en þekkt hætta 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 með blóðflagnafæð og væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi ≤ 6). Sjúklingar með langvinna lifrabólgu C og alvarlegt vanmyndunarblóðleysi með skerta lifrarstarfsemi skulu hefja meðferð með 25 mg skammti af eltrombópagi, 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 hætta er á aukaverkunum, m.a. lifrabilun og segarekstilvikum hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með langt genginn langvinnan lifrarsjúkdóm, sem fá meðferð með eltrombópagi, 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 eltrombópagi, 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 og alvarlegt vanmyndunarblóðleysi. 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 eltrombópagi 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 Revolade er ekki ráðlögð hjá börnum yngri en 1 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.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun eltrombópags hjá börnum og unglingum (<18 ára) með alvarlegt vanmyndunarbólðleysi. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Töflurnar skal taka minnst tveimur klukkustundum fyrir eða fjórum klukkustundum á eftir hvers konar vörum sem innihalda fjölgildar katjónir (t.d. járn, kalsíum, magnesíum, ál, selen og zink), svo sem sýrubindandi lyfjum, mjólkurafurðum (eða annarri fæðu sem inniheldur kalsíum) eða steinefnum (sjá kafla 4.5 og 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir eltrombópagi 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 lifrabilun 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 eltrombópagi 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 læknað 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 eltrombópags 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 eltrombópagi er hafin, á tveggja vikna fresti meðan á skammtaaðlögun stendur og mánaðarlega eftir að jafnvægissskammti er náð. Eltrombópag 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 grunngildi. Hætta skal notkun eltrombópags 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 lifrabilun

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

Lifrabilun (notkun með interferóni)

Lifrabilun 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 lifrabilun þegar þeir fá meðferð með interferóni alfa. Í tveimur samanburðarrannsóknum hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með lifrabólgu C kom lifrabilun (skinholsvökvi, lifrarheilakvilli, blæðingar frá æðagúlum, skyndileg lífhimnubólga af völdum baktería) oftast 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 lifrabilun 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 eltrombópag eftir að áætlaður ávinningur hefur verið íhugaður vandlega með hliðsjón af áhættunni. Hafa skal nákvæmt eftirlit með einkennum lifrabilunar hjá sjúklingum með þessi einkenni. Vísað er í samantekt á eiginleikum viðkomandi interferónlyfs varðandi mörk sett um meðferðarlok. Hætta skal notkun eltrombópags ef veiruhamlandi meðferð er hætt vegna lifrabilunar.

Sega-/segareksfylgikvillar

Í samanburðarrannsóknum 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 eltrombópagi og 6 af 484 sjúklingum (1%) sem fengu lyfleysu. Segarekskvillar sem greint var frá voru bæði í bláæðum og slagæðum. Oftast voru segarekstilvikin ekki alvarleg og þau gengu til baka í lok rannsóknarinnar. Segi í portæð var algengasta segarekstilvikið hjá báðum meðferðarhópum (2% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með eltrombópagi 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 eltrombópag 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 eltrombópagi einu sinni á dag í 2 vikur sem undirbúning fyrir aðgerðir. Sex af 143 (4%) fullorðnum sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm, sem var gefið eltrombópag, 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 eltrombópagi komu fylgikvillar tengdir blóðflögum fram við blóðflagnafjölda $>200.000/\mu\text{l}$ og innan 30 daga frá síðasta skammtinum af eltrombópagi. Eltrombópag er ekki ætlað til meðferðar við blóðflagnafæð til að undirbúa aðgerðir hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm.

Í klínískum ITP-rannsóknum með eltrombópagi varð vart við segarekstilvik þegar fjöldi blóðflagna var lágur eða eðlilegur. Gæta skal varúðar við gjöf eltrombópags 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 eltrombópagi 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 rannsókn á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi 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 vanmyndunarblóðleysi (150 mg/sólarhring) og vegna eðlis viðbragðanna, má gera ráð fyrir segareki hjá þessum sjúklingum.

Ekki skal nota eltrombópag hjá ITP-sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-stig ≥ 5) nema að áætlaður ávinningur vegi þyngra en þekkt hættu á sega í portæð. Þegar meðferð er talin eiga við skal gæta varúðar við notkun eltrombópags 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, ribavírins 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 trombópóietínviðtakaörva (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 mergmisþroskaheilkennis (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 TPO-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 Revolade við meðferð gegn blóðflagnafæð vegna mergmisþroskaheilkennis (MDS). Ekki skal nota Revolade 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 eltrombópagi 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 fyrri 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 eiturverkunum 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 rannsóknarstofuprófum

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

Natríuminnihald

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

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 lækkun 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. tópotekans 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 paklitaxel 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 (míðazólam) 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 skammtaaðlögun 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 $AUC_{(0-\infty)}$ fyrir boceprevír í plasma en hækkaði $C_{\max}$ um 20% og lækkaði $C_{\min}$ um 32%. Ekki hefur verið sýnt fram á klíniska 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 sjúklingsins (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 eltrombópags samkvæmt þessum blóðflagnatalningum.

Fjölgildar katjónir (klóbinding)

Klóbinding verður á milli eltrombópags og fjölgyldra katjóna, svo sem járns, kalsíums, magnesíums, áls, selens og zinks. Gjölf staks 75 mg skammts af eltrombópagi, með sýrubindandi lyfi sem innihélt fjölgyldar katjónir (1.524 mg álhýdroxíð og 1.425 mg magnesíumkarbónat), lækkaði $AUC_{0-\infty}$ eltrombópags 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 eltrombópags vegna klóbindingar (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lópinavír/rítónavír

Gjölf eltrombópags samhliða lópinavíri/rítónavíri getur valdið minni þéttni eltrombópags. Rannsókn hjá 40 heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi að gjölf 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 eltrombópags 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 eltrombópags í plasma, en aftur á móti lyf sem hindra eða virkja fleiri ensím geta aukið (t.d. flúvoxamín) eða minnkað (t.d. rífampicín) þéttni eltrombópags.

Próteasahemlar gegn lifrabólgu C

Niðurstöður rannsókna á lyfjahvarfamilliverkunum sýna að samhliða gjölf 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

Gjölf 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 eltrombópags 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).

Gjölf 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 eltrombópaga sem mixtúru með kalsíumríki, miðlungsfituríki og miðlungshitaeiningaríki máltíð dró úr meðaltals $AUC_{0-\infty}$ fyrir eltrombópaga 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 hitaeiningafjölda 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 Revolade er ekki ráðlögð á meðgöngu.

Konur sem geta orðið þungaðar / Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Notkun Revolade er ekki ráðlögð handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort eltrombópaga/umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að líklegt er að eltrombópaga skiljist út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.3); því er ekki hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylkinginn. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafa fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða halda áfram/stöðva tímabundið meðferð með Revolade.

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

Eltrombópaga 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 vitsmunalegrar færni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Blóðflagnafæð af ónæmistoga (ITP) hjá fullorðnum og börnum

Öryggi Revolade 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 Revolade 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 eiturvekanir 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 Revolade 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 Revolade (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 Revolade (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, nefkoksbólga, 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 Revolade 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 Revolade n=450, meðferð með lyfleysu n=232) og ENABLE 2 (meðferð með Revolade n=506, meðferð með lyfleysu n=252). Sjúklingarnir eru greindir samkvæmt meðferðinni sem þeir fengu (heildar tvíblinda öryggisþýðið, Revolade 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, bílirúbinhækkun í blóði, hárlos, kláði, vöðvaverkir, hiti, þreyta, veikindi sem líkjast influensu, þróttleysi, kuldahrollur og bjúgur.

Alvarlegt vanmyndunarblóðleysi hjá fullorðnum sjúklingum

Öryggi Revolade hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlegt 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.

Alvarlegt vanmyndunarblóðleysi hjá börnum

Öryggi Revolade hjá börnum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð/hafði versnað aftur (hópur A; n=14) eða sem ekki höfðu fengið meðferð áður (hópur B; n=37), var metið í opinni rannsókn án samanburðar á stækkun skammta hjá sama sjúklingi (samta N=51) (sjá einnig nánari upplýsingar um rannsóknina í kafla 5.1). Greint var frá sérstaklega áhugaverðum aukaverkunum, þ.m.t. bráðum nýrnaskaða hjá 29 (56,9%), eiturverkunum á lifur hjá 39 (76,5%), segarekstilviki hjá 2 (3,9%) og einræktarþróun eða frumuerfðafræðilegum frábrigðum hjá 1 (2,0%) sjúklingi. Heilt yfir voru tíðni, gerð og alvarleiki aukaverkana sem komu fram við meðferð með eltrombópagi hjá börnum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi í samræmi við það sem kom fram hjá fullorðnum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi.

Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar í ITP-rannsóknunum hjá fullorðnum (N=763), ITP rannsóknum hjá börnum (N=171), rannsóknum á lifrabólgu C (N=1.520), rannsókn á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi hjá fullorðnum (N=43), rannsókn á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi hjá börnum (N=51) og tilkynningum eftir markaðssetningu eru taldar upp hér á eftir samkvæmt MedDRA-flokkun eftir líffærum og tíðni (töflur 4, 5 og 6). 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 fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 4 Aukaverkanir hjá þýði í rannsóknum á ITP

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Nefkoksbólga [†] , sýking í efri öndunarfærum [†]
	Algengar	Kokbólga, inflúensa, herpessýking í munni, lungnabólga, skútabólga, hálskirtilabólga, 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, eosínfíklafjöld, hvítfrumna fjölgun, 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, grátgirmi
Taugakerfi	Algengar	Náladofi, snertiskynsminnkun, svefnþrungi, 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	Ógegnsæi augasteins (lenticular opacities), sjónskekkja, barkardrer, aukin táraseyting, sjónublaðing, sjónulitþekjukvilli (retinal pigment epitheliopathy), sjónskerðing, óeðlileg niðurstaða á sjónskerpuprófi, hvarmaþroti, glæru- og tárusigg

Eyru og völundarhús	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, blöðuppköst, óþægindi í munni
Lifur og gall	Mjög algengar	Hækkun á alanínamínótransferasa [†]
	Algengar	Hækkun á aspartatamínótransferasa [†] , of mikið bílirúbin í blóði, óeðlileg lifrarsarfsemi
	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 fosfatasa 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 alanínamínótransferasa og aspartatamínótransferasa en þó í lægri tíðni.

‡ Heiti flokks með völdu skilgreiningunum bráður nýrnaskaði og nýrnabilun.

Tafla 5 Aukaverkanir hjá 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 öndunarvegjar, berkjubólga, nefkoksbólga, influensa, herpessýking í munni
	Sjaldgæfar	Maga- og þarmabólga, kokbólga
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 vöndurhús	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, lifrabíllun
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Kláði
	Algengar	Útbrot, þurrkur í húð, exem, útbrot með kláða, roðapot, 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 þvagfæri	Sjaldgæfar	Smáæðakvilli með segamyndun ásamt bráðri nýrnabilun [†] , þvaglátstregða

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hiti, þreyta, influensulík veikindi, þröttleysi, kuldahrollur
	Algengar	Pirringur, verkur, lasleiki, viðbrögð á stungustað, brjóstverkur er ekki tengist hjarta, bjúgur, bjúgur á útlimum
	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 þvagþurrð, nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi.		

Tafla 6 Aukaverkanir hjá þýði í rannsóknum á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Algengar	Daufkyrningafæð, fleygðrep í milta
Efnaskipti og næring	Algengar	Ofhleðsla járns, minnkuð matarlyst, blóðsykurslækkun, aukin matarlyst
Geðræn vandamál	Algengar	Kvíði, þunglyndi
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur, sundl
	Algengar	Yfirlið
Augu	Algengar	Augþurrkur, 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, kviðverkur
	Algengar	Blöðrumyndun í slímhúð í munni, verkur í munni, uppköst, óþægindi í kvið, hægðatregða, blæðing í tannholdi, 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	Lifraskaði af völdum lyfja
Húð og undirhúð	Algengar	Depilblæðingar, útbrot, kláði, ofsakláði, húðbreytingar, dröfnútbrot
	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, kuldahrollur
	Algengar	Þröttleysi, bjúgur á útlimum, lasleiki
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun á kreatínkínasa í blóði

Lýsing á völdum aukaverkunum

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 lækkaðni) 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 $>200.000/\mu\text{l}$.

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 albúmínþéttni ($\leq 35 \text{ g/l}$) eða MELD ≥ 10 en hjá þeim sem voru með hærri albúmínþéttni; 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 (skinholsvökva, lifrarheilakvilla, blæðingum frá æðagúlum, skyndilegri lífhimnubólgu af völdum baktería) í eltrombópaghópnum (11%) en í lyfleysuhópnum (6%). Hjá sjúklingum með lága albúmínþéttni ($\leq 35 \text{ g/l}$) eða ≥ 10 á MELD-kvarða í upphafi var hættan á lifrabilun 3-falt meiri og aukin hætta á lífshættulegum aukaverkunum samanborið við þá sem voru ekki með eins alvarlegan lifrarsjúkdóm. Aðeins skal gefa slíkum sjúklingum eltrombópaga eftir að áætlaður ávinningur hefur verið íhugaður vandlega með hliðsjón af áhættunni. Hafa skal nákvæmt eftirlit með einkennum lifrabilunar 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 $\geq 3 \times$ 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 eltrombópagað ásamt meðferð með peginterferóni / ribavíríni munu fá óbeina bílirúbínhækkun í blóði. Í heildina var greint frá heildar bílirúbíni $\geq 1,5$ 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) bílirúbíni $>1,5$ x eðlileg efri mörk hjá 5% sjúklinga. Heildarbílirúbín $>1,5$ 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 eltrombópagað hætt vegna retíkúlíns í beinmerg (sjá kafla 4.4).

Frumuerfðafræðileg frábrigði

Í II. stigs rannsókninni á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi sem ekki hefur svarað meðferð með eltrombópagað 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 eltrombópagað 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 eltrombópagað 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 eltrombópagað, 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-/segarekxvandamálum. Ef ofskömmtnun á sér stað skal íhuga að gefa til inntöku lyf sem inniheldur málmm-katjónir, svo sem kalsíum, ál eða magnesíum, til að klóbinda eltrombópaga og takmarka þannig frásög. Hafa skal náið eftirlit með blóðflagnafjölda. Hefja skal meðferð að nýju með eltrombópaga 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 eltrombópaga. 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 heildarbilírúbín. Blóðflögur voru 672.000/ μ l á degi 18 eftir inntöku og voru flestar 929.000/ μ l. 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 víxlverkar 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. stígs 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. stígs rannsókninni TAPER (CETB115J2411) var lagt mat á öryggi og verkun eltrombópaga og getu til að framkalla viðvarandi svörun þegar meðferð var hætt hjá 105 fullorðnum sjúklingum með ITP sem fengu bakslag eða svöruðu ekki fyrstavalssmeðferð með barksterum.

Tvíblindar rannsóknir með samanburði við lyfleysu

RAISE:

197 ITP-sjúklingum var slembiraðað 2:1, eltrombópaga (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 eltrombópaga var aðlagður á 6 mánaða meðferðartímabilinu samkvæmt blóðflagnafjölda hjá hverjum og einum. Allir sjúklingar hófu meðferð með 50 mg af eltrombópaga. Frá degi 29 til loka meðferðar var 15-28% sjúklinga sem fengu meðferð með eltrombópaga haldið á ≤ 25 mg og 29-53% fengu 75 mg.

Að auki gátu sjúklingar minnkað notkun samhliða ITP-lyfja og fengið úrlausnarmeðferð 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 úrlausnarmeðferðar náðist hjá marktækt fleiri sjúklingum í hópnum sem fékk meðferð með eltrombópaga á 6 mánaða meðferðartímabilinu, $p < 0,001$ (tafla 7). Fimmtíu og fjögur prósent sjúklinga sem fengu eltrombópaga meðferð 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 7 Frekari niðurstöður úr RAISE varðandi verkun

	Eltrombópag N=135	Lyfleysa N=62
Helstu aukaendapunktur		
Heildarfjöldi vikna með blóðflagnafjölda ≥50.000-400.000/μl, meðaltal (staðfrávik)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Sjúklingar með ≥75% af mælingum á marksviðinu (50.000-400.000/μl), 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 héttu 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 grunngildi 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 8).

Tafla 8 Niðurstöður varðandi verkun úr TRA100733B

	Eltrombópag N=76	Lyfleysa N=38
Helstu aðalendapunktur		
Hæfir í greiningu á verkun, n	73	37
Sjúklingar með blóðflagnafjölda ≥50.000/μl eftir allt að 42 daga skömmtun (samanborið við fjölda í upphafi <30.000/μl), 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 fjarlægð 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. Fjórutíu 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 eltrombópaga. 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 fyrstvalsmeðferð 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 eltrombópaga 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 9) 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 9). 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 9).

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 9). 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 9).

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 komu segarekstilvik 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 voru segarekstilvikin 3. stigs eða meira og 4 sjúklingar voru með alvarleg segarekstilvik. Ekki var greint frá banvænum tilvikum.

Tuttugu sjúklingar af 105 (19,0%) fengu væg eða veruleg blæðingartilvik áður en dregið var úr notkun lyfsins. Fimm af 65 sjúklingum (7,7%) sem hófu að draga úr notkun lyfsins fengu væg eða miðlungsmikil blæðingartilvik meðan á skammtaminnkun stóð. Engin veruleg blæðingartilvik urðu á þessu tímabili. Tveir af 44 sjúklingum (4,5%) sem drógu úr notkun lyfsins og hættu meðferð með eltrombópagi fengu væg eða miðlungsmikil blæðingartilvik þegar meðferð hafði verið hætt og fram að 12. mánuði. Engin veruleg blæðingartilvik urðu á þessu tímabili. Enginn sjúklinganna sem hætti meðferð með eltrombópagi og var með í eftirfylgni 2. árið fékk blæðingartilvik 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 9 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 úrlausnarmeðferðar	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 læknisfræðilegum 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 herra 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 10).

Tafla 10 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 úrlausnarmeðferð 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 eltrombópaga 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 úrlausnar meðferð.

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 eltrombópag ($n=45$) eða lyfleysu ($n=22$). Aðlag 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 ribavírín notuð við veiruhamlandi meðferð og í ENABLE 2 voru peginterferón alfa-2b og ribavírín notuð. Sjúklingar fengu ekki veiruhamlandi lyf með beina verkun á veirur. Í báðum rannsóknum 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 rannsóknum og samræmdust þýði sjúklinga með meðhöndlaða lifrabólgu C með skorpulífur. Meirihluti sjúklinga var með lifrabólgu C af arfgerð 1 (64%) og með bandvefsmýndun/skorpulífur. Þrjátíu og eitt prósent sjúklinga hafði áður fengið meðferð við lifrabólgu C, aðallega pegýltengt interferón og ribavírín. 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 eltrombópagmeðferð 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 rannsóknum 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 11). Hækkun hlutfalls sjúklinga sem náði viðvarandi veirusvörun var sambærileg í öllum undirhópnum 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 11 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 míkrog einu sinni í viku í 48 vikur fyrir arfgerðir 1/4/6; 24 vikur fyrir arfgerð 2/3) og ribavírín (800 til 1.200 mg á dag í 2 aðskildum skömmtum til inntöku)					
^b	Eltrombópag gefið ásamt peginterferóni alfa-2b (1,5 míkrog/kg einu sinni í viku í 48 vikur fyrir arfgerð 1/4/6; 24 vikur fyrir arfgerð 2/3) og ribavírín (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 eltrombópagi 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 eltrombópagi seinkaði og fækkaði tilvikum þar sem minnka þurfti skammta peginterferóns.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á eltrombópagi hjá öllum undirhópum barna við afleiddri blóðflagnafæð (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Alvarlegt vanmyndunarblóðleysi

Eltrombópag var rannsakað í opinni rannsókn á einu setri með stökum armi hjá 43 sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi með illviðráðanlega blóðflagnafæð eftir a.m.k. eina fyrri ónæmisbælandi meðferð og höfðu blóðflagnafjölda $\leq 30.000/\mu\text{l}$.

Meirihluti sjúklinga 33 (77%) töldust hafa „frumkominn illviðráðanlegan sjúkdóm“ skilgreindur sem hefur ekki sýnt áður fullnægjandi svörun við ónæmisbælandi lyfjum af neinni tegund. Sjúklingarnir 10 sem eftir voru höfðu ófullnægjandi blóðflagnasvörun við fyrri meðferðum. Allir 10 höfðu fengið a.m.k. 2 fyrri meðferðir með ónæmisbælandi lyfjum og 50% höfðu fengið a.m.k. 3 fyrri meðferðir með ónæmisbælandi lyfjum. Sjúklingar með sjúkdómsgreiningarnar Fanconi-blóðleysi, sýkingu sem ekki svarar viðeigandi meðferð, PNH-klóna stærð í daufkyrningum $\geq 50\%$, fengu ekki að taka þátt í rannsókninni.

Miðgildi blóðflagnafjölda í upphafi var $20.000/\mu\text{l}$, hemóglóbín var 8,4 g/dl, heildarfjöldi daufkyrninga var $0,58 \times 10^9/\text{l}$ og heildarfjöldi netfrumna var $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Áttatíu og sex prósent sjúklinga voru háð gjöf rauðra blóðfrumna og 91% voru háð gjöf blóðflagna. Meirihluti sjúklinga (84%) hafði fengið a.m.k. 2 fyrri ónæmisbælandi meðferðir. Þrír sjúklingar voru með frumuferðafræðileg frábrigði í upphafi.

Aðalendapunkturinn var svörun í blóðmynd metin eftir 12 vikna meðferð með eltrombópagi. Svörun í blóðmynd var skilgreind þannig að einu eða fleiri af eftirfarandi viðmiðum var náð: 1) blóðflagnafjöldi jókst í $20.000/\mu\text{l}$ yfir upphafsgildi eða stöðugur fjöldi blóðflagna án blóðflagnagjafar í að lágmarki 8 vikur; 2) aukning á hemóglóbíni um $>1,5\text{g/dl}$ eða minnkun í ≥ 4 einingum af rauðum blóðfrumum í gjöf í 8 samfelldar vikur; 3) heildarfjöldi daufkyrninga jókst um 100% eða aukning í heildarfjölda daufkyrninga $>0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Tíðni svörunar á blóðmynd var 40% (17/43 sjúklingar; 95% CI 25, 56). Meirihlutinn var einnar tegundar (unilineage) svörun (13/17. 76%) en það komu fram 3 tilvik tveggja tegunda (bilineage) og 1 tilvik þriggja tegunda (trilineage) svörunar í 12. viku. Meðferð með eltrombópagi var hætt eftir 16 vikur ef engin svörun var í blóðmynd eða þörf fyrir blóðgjafir var enn til staðar. Sjúklingar sem svöruðu meðferð héldu áfram í framhaldsstig rannsóknarinnar. Samtals 14 sjúklingar fóru í framhaldsstigið í rannsókninni. Níu þessara sjúklinga náðu fjöl-tegunda svörun, 4 af þeim 9 eru áfram á meðferð og hjá 5 var skammtur eltrombópags minnkaður þar til meðferð var hætt og héldu þeir svörun (miðgildi eftirfylgni: 20,6 mánuðir, á bilinu: 5,7 til 22,5 mánuðir). Hinir 5 sjúklingar hættu meðferð, þrír vegna versnunar við skoðun í mánuði 3 af framhaldsstiginu.

Meðan á meðferð með eltrombópagi stóð urðu 59% (23/39) óháðir gjöf blóðflagna (28 dagar án blóðflagnagjafar) og 27% (10/37) urðu óháðir gjöf rauðra blóðfrumna (56 dagar án gjafar rauðra blóðfrumna). Lengsta tímabilið án blóðflagnagjafar hjá þeim sem ekki svöruðu meðferð var 27 dagar (miðgildi). Lengsta tímabilið án blóðflagnagjafar hjá þeim sem svöruðu meðferð var 287 dagar (miðgildi). Lengsta tímabilið án gjafar rauðra blóðkorna hjá þeim sem ekki svöruðu meðferð var 29 dagar (miðgildi). Lengsta tímabilið án gjafar rauðra blóðkorna hjá þeim sem svöruðu meðferð var 266 dagar (miðgildi).

Yfir 50% af þeim sem svöruðu meðferð og voru háðir blóðgjöf í upphafi höfðu $>80\%$ minni þörf fyrir bæði blóðflagnagjöf og gjöf rauðra blóðfrumna samanborið við í upphafi.

Bráðabirgðaniðurstöður úr stuðningsrannsókn (rannsókn ELT116826) sem er II. stigs, stakarma, opin rannsókn, án slembiröðunar sem stendur enn yfir, hjá sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi sem hafa ekki svarað meðferð, sýndu samkvæmar niðurstöður. Niðurstöðurnar eru takmarkaðar við 21 af ráðgerðum 60 sjúklingum með svörun í blóðmynd sem tilkynnt var af 52% sjúklinganna á 6. mánuði. Greint var frá fjöl-tegunda svörun hjá 45% sjúklinga.

Börn

Verkun eltrombópags til inntöku hjá börnum á aldrinum 2 til 17 ára með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð/hafði versnað aftur (hópur A; n=14) eða sem ekki höfðu fengið meðferð áður (hópur B; n=37), var metin í opinni rannsókn án samanburðar á stækkun skammta hjá sama sjúklingi (samaltals N=51) (rannsókn CETB115E2201) (sjá einnig kafla 4.2). Hópur A samanstóð af 14 sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð (6 sjúklingar) eða hafði versnað aftur (8 sjúklingar). Sjúklingarnir 14 fengu annan af tveimur meðferðarmöguleikum: 1) eltrombópag ásamt and-thymocyte glóbúlíni úr hrossum (hATG)/cyclosporin A (CsA) eða 2) eltrombópag ásamt CsA. Í hópi B fengu 37 sjúklingar með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi, sem ekki höfðu áður fengið ónæmisbælandi meðferð, meðferð með hATG og CsA til viðbótar við eltrombópag. Meðferðin stóð yfir í 26 vikur með viðbótar 52 vikna eftirfylgnitímabili og langtímaeftirfylgni í allt að þrjú ár.

Upphafsskammtar eltrombópags voru 25 mg á sólarhring hjá sjúklingum á aldrinum 1 árs til <6 ára og 50 mg á sólarhring hjá sjúklingum á aldrinum 6 til <18 ára, óháð þjóðerni. Heimilt var að stækka skammta hjá sama sjúklingi á 2 vikna fresti þar til sjúklingurinn hafði annaðhvort náð tilætluðum blóðflagnafjölda eða náð hámarksskammti (150 mg), hvort sem átti sér stað fyrr.

Meginmarkmiðið var að lýsa lyfjahvörfum eltrombópags við stærsta staka skammt við jafnvægi (sjá kafla 5.2). Önnur markmið tengd verkun voru að meta heildarsvörunarhlutfall (ORR) og svörunarhlutfall blóðflagna (PRR) og að meta hvort sjúklingarnir voru óháðir gjöf blóðflagna og rauðra blóðkorna.

Heildarsvörunarhlutfall var skilgreint sem hlutfall sjúklinga sem náðu annaðhvort fullri svörun eða hlutasvörun. Full svörun var skilgreind þannig að eftirtöldum skilyrðum væri náð: sjúklingar væru óháðir gjöf blóðflagna og rauðra blóðkorna, hemóglóbíngildi aðlöguð að aldri væru eðlileg, blóðflagnafjöldi $>100 \times 10^9/l$ og heildarfjöldi daufkyrninga $>1,5 \times 10^9/l$. Hlutasvörun var skilgreind þannig að a.m.k. tveimur eða fleiri af eftirtöldum skilyrðunum væri náð: heildarfjöldi netfrumna $>30 \times 10^9/l$, blóðflagnafjöldi $>30 \times 10^9/l$, heildarfjöldi daufkyrninga $>0,5 \times 10^9/l$ yfir upphafsgildi og sjúklingar óháðir blóðflagnagjöf í a.m.k. 28 daga og gjöf rauðra blóðkorna í a.m.k. 56 daga. Svörunarhlutfall blóðflagna var einnig skilgreint sem hlutfall sjúklinga sem náðu annaðhvort fullri svörun eða hlutasvörun. Full svörun var skilgreind þannig að skilyrtum blóðflagnafjölda $>100 \times 10^9/l$ væri náð. Hlutasvörun var skilgreind þannig að skilyrtum blóðflagnafjölda $>30 \times 10^9/l$ væri náð.

Miðgildi aldurs heildarþýðis var 10 ár (á bilinu: 2 til 17 ár), 54,9% sjúklinganna voru karlkyns og 58,8% voru af hvítum kynstofni. Miðgildi líkamsþyngdarstuðuls var $17,9 \text{ kg/m}^2$. Tólf (12) sjúklingar voru <6 ára og 39 sjúklingar voru á aldrinum 6 til <18 ára.

Heildarsvörunarhlutfall var 19,6% í viku 12, 52,9% í viku 26, 45,1% í viku 52 og 45,1% í viku 78 hjá öllum sjúklingum. Heildarsvörunarhlutfall var almennt hærra hjá hópi A en hjá hópi B (t.d. 71,4% samanborið við 45,9% í viku 26). Svörunarhlutfall blóðflagna var 47,1% í viku 12, 56,9% í viku 26, 51,0% í viku 52 og 49,0% í viku 78.

Tuttugu og átta (7 sjúklingar í hópi A og 21 sjúklingur í hópi B) af þeim 42 sjúklingum sem voru háðir gjöf rauðra blóðkorna við upphaf meðferðar náðu því að vera óháðir gjöf rauðra blóðkorna í að minnsta kosti 56 daga meðan á rannsókninni stóð. Miðgildi lengsta tímabils án gjafar rauðra blóðkorna var 266 dagar hjá 34 sjúklingum (á bilinu: 58 til 1.637), 321 dagur (á bilinu: 185 til 1.637 dagar) hjá hópi A og 262 dagar (á bilinu: 58 til 1.296 dagar) hjá hópi B. Þrjátíu og þrír (8 sjúklingar í hópi A og 25 sjúklingar í hópi B) af þeim 43 sjúklingum sem voru háðir gjöf blóðflagna við upphaf meðferðar náðu því að vera óháðir gjöf blóðflagna í að minnsta kosti 28 daga meðan á rannsókninni stóð. Miðgildi lengsta tímabils án gjafar blóðflagna var 263 dagar (á bilinu: 34 til 1.637 dagar) hjá 40 sjúklingum, 268 dagar (á bilinu: 36 til 1.637 dagar) hjá hópi A og 250 dagar (á bilinu: 34 til 1.289 dagar) hjá hópi B.

Niðurstöður varðandi öryggi voru í samræmi við þekktar upplýsingar um öryggi fyrir eltrombópág (sjá kafla 4.8).

Niðurstöður varðandi verkun voru ekki fullnægjandi til að álykta um verkun eltrombópágs hjá börnum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf

Upplýsingum um þéttni-tíma eltrombópágs 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 eltrombópág í plasma hjá sjúklingum með ITP eru sýnd (tafla 12).

Tafla 12 Margfeldismeðaltal (95% CI) fyrir lyfjahvarfabreytur eltrombópágs við jafnvægi hjá fullorðnum með ITP

Eltrombópágskammtur, einu sinni á dag	N	$AUC_{(0-\tau)}^a$, $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$	C_{max}^a , $\mu\text{g}/\text{ml}$
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18, 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73, 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0 14,5)
^a $AUC_{(0-\tau)}$ og C_{max} miðuð við mat á lyfjahvarfagildum þýðis eftir á (post-hoc).			

Upplýsingum um þéttni-tíma feril fyrir eltrombópág 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 $AUC_{(0-\tau)}$ fyrir eltrombópág í plasma hjá fullorðnum sjúklingum með lifrabólgu C sem skráðir voru í III. stigs rannsóknirnar eru sýndar fyrir hvern skammt í töflu 13.

Tafla 13 Margfeldis meðaltal (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)
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. Gjöf 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% herra 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-glýkópróteina eða OATP1B1.

Umbrot

Eltrombópag er aðallega umbrotið með klofningi, oxun og tengingu við glúkúrónsýru, glútapíón 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 eltrombópags. 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 frásog. Meginferill útskilnaðar eltrombópags 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 eltrombópags úr plasma er u.þ.b. 21-32 klst.

Lyfjahvarfamilliverkanir

Samkvæmt rannsókn hjá mönnum með geislaмерktu eltrombópaga er samtenging við glúkúróníð lítill hluti umbrota eltrombópags. Rannsóknir á lifrarfrymisögnum úr mönnum greindu UGT1A1 og UGT1A3 sem ensímin sem bera ábyrgð á samtengingu eltrombópags 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 eltrombópagskammti gæti gengist undir oxunarumbrot. Rannsóknir á lifrarfrymisögnum úr mönnum greindu CYP1A2 og CYP2C8 sem þau ensím sem bera ábyrgð á oxun eltrombópags. 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 rósuvastatíni, sem er hvarfefni OATP1B1 og BCRP, í klínískri rannsókn á milliverkunum (sjá kafla 4.5). Í klínískum rannsóknum með eltrombópaga var mælt með 50% skammtalækkun statína.

Klóbinding verður á milli eltrombópags 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 eltrombópags hafa verið rannsökuð eftir gjöf eltrombópags 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 (virs) eltrombópags fyrir þetta mikið próteinbundna lyf var ekki mæld. 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 þvagrannsóknum (sjá kafla 4.2). Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi eltrombópags hjá sjúklingum með bæði miðlungi alvarlega til alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og skerðingu á lifrarstarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf eltrombópags hafa verið rannsökuð eftir gjöf eltrombópags 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 sjálfboðaliða. Verulegur breytileiki kom fram og talsverð skörun í útsetningu á milli sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðra sjálfboðaliða. Þéttni óbundins (virs) 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 sjálfboðaliða 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 hætta 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-asíks 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-asíks 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 líkamsþyngd.

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 14.

Tafla 14 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).		

Upplýsingum um lyfjahlvörf eltrombópags í plasma sem safnað var við stærsta staka skammt við jafnvægi hjá 38 börnum á fyrstavalsmeðferð við alvarlegu vanmyndunarblóðleysi (hópur B) eða annarsvalsmeðferð við alvarlegu vanmyndunarblóðleysi (hópur A) sem skráð voru í rannsókn CETB115E2201 eru sýndar eftir aðlögun að hefðbundnum 50 mg skammti í töflu 15. Heilt yfir var úthreinsun eltrombópags minni og útsetning fyrir eltrombópagi meiri hjá sjúklingum á aldrinum 2 til <6 ára samanborið við sjúklinga á aldrinum 6 til <18 ára.

Tafla 15 Lyfjahvarfagildi fyrir eltrombópag við jafnvægi í CETB115E2201, aðlöguð að 50 mg skammti, við stærsta staka skammt (vika 12 eða síðar) eftir hópi og aldurshópi

Meðferð	Aldurshópur	Tölfræði	AUC _(0-τ) (µg.klst./ml)	C _{max} (µg/ml)
Hópur A (N=11)	2 til <6 ára	n	1	1
		Geo-mean*	272	16,1
		Geo-CV%†		
	6 til <18 ára	n	5	7
		Geo-mean*	306	14,5
		Geo-CV%†	63,8	58,2
Hópur B (N=27)	2 til <6 ára	n	6	8
		Geo-mean*	502	27,1
		Geo-CV%†	65,6	40,6
	6 til <18 ára	n	10	15
		Geo-mean*	275	15,6
		Geo-CV%†	52,6	47,2
Allir sjúklingar (N=38)	2 til <6 ára	n	7	9
		Geo-mean*	460	25,6
		Geo-CV%†	64,9	42,2
	6 til < 18 ára	n	15	22
		Geo-mean*	285	15,2
		Geo-CV%†	54,2	49,5
Hópur A: eltrombópag gefið sem annarsvalsmeðferð, Hópur B: eltrombópag gefið sem fyrstivalsmeðferð, * Geo-mean: Margfeldismeðaltal † Geo-CV%: Frávikshlutfall				

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 ógegnær augasteinn fram (vefjafræðirannsókn ekki gerð) við 9-falda klínísku hámarksútsetningu hjá börnum með ITP við 75 mg/sólarhring, samkvæmt AUC. Drer kom hins vegar 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 klíníska 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 klíníska útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og >4 sinnum klíníska útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC), kom fram fækkun á netfrumum og endurnýjandi blóðmyndandi vefjaauki 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 klíníska útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og ≤2 sinnum klíníska 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 eiturverkun 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 klíníska 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 klíníska útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 2 sinnum klíníska 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 klíníska 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 eiturverkunum á erfðafni hjá mönnum af völdum eltrombópags.

Eiturverkanir 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 klínísk útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða unglingum (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 klínísk útsetningu hjá ITP-sjúklingum við 75 mg/dag og sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC). Við skammt sem hafði eiturverkun á móðurina, 60 mg/kg/dag (6 sinnum klínísk útsetning hjá ITP sjúklingum við 75 mg/dag og 3 sinnum klínísk útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC) hjá rottum, tengdist eltrombópagmeðferð hins vegar dauðsföllum hjá fósturum (aukinn 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 eiturverkun 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 forklínískar rannsóknir.

Rannsóknir hjá ungum dýrum

Ógegnær augasteinn kom fram við skammta sem ekki þoldust hjá rottum áður en þær voru vandar af spena. Ekkert tilvik ógegnæs augasteins kom fram við skammta sem þoldust (sjá undirkaflann „Öryggislyfjafræði og eiturverkanir 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 eiturverkunum við meðferð með eltrombópagi hjá börnum miðað við hjá fullorðnum með ITP.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Revolade 12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Magnesíumsterat
Mannitól (E421)
Örkristallaður sellulósi
Póvídón
Natríumsterkjuglýkólat

Töfluhúð

Hýprómellósi (E464)
Makrógól 400 (E1521)
Pólýsorbit 80 (E433)
Títantvíoxíð (E171)

Revolade 25 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Magnesíumsterat
Mannitól (E421)
Örkristallaður sellulósi
Póvídón
Natríumsterkjuglýkólat

Töfluhúð

Hýprómellósi (E464)
Makrógól 400 (E1521)
Pólýsorbit 80 (E433)
Títantvíoxíð (E171)

Revolade 50 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Magnesíumsterat
Mannitól (E421)
Örkristallaður sellulósi
Póvídón
Natríumsterkjuglýkólat

Töfluhúð

Hýprómellósi (E464)
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)
Makrógól 400 (E1521)
Títantvíoxíð (E171)

Revolade 75 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Magnesíumsterat
Mannitól (E421)
Örkristallaður sellulósi
Póvídón
Natríumsterkjuglýkólat

Töfluhúð

Hýprómellósi (E464)
Rautt járnnoxíð (E172)
Svart járnnoxíð (E172)
Makrógól 400 (E1521)
Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Filmuhúðaðar töflur

Álpynnur (PA/ál/PVC/ál) í öskju sem inniheldur 14 eða 28 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningar sem innihalda 84 (3 pakka með 28) 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

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Revolade 12,5 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/10/612/010

EU/1/10/612/011

EU/1/10/612/012

Revolade 25 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/10/612/001

EU/1/10/612/002

EU/1/10/612/003

Revolade 50 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/10/612/004

EU/1/10/612/005

EU/1/10/612/006

Revolade 75 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/10/612/007

EU/1/10/612/008

EU/1/10/612/009

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. mars 2010

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. janúar 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

1. HEITI LYFS

Revolade 25 mg mixtúruduft, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver skammtapoki inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 25 mg af eltrombópagi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúruduft, dreifa

Rauðbrúnleitt til gult duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Revolade er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum 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).

Revolade 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).

Revolade 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).

Revolade er ætlað fullorðnum sjúklingum með áunnið alvarlegt vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia), sem hafa annaðhvort ekki svarað fyrri ónæmisbælandi meðferð eða fengið mikla fyrri meðferð og geta ekki fengið ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma (sjá kafla 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.

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 eltrombópaga til að ná og viðhalda blóðflagnafjölda $\geq 50.000/\mu\text{l}$. Skammta skal aðlaga miðað við svörun í blóðflagnafjölda. Ekki má nota eltrombópaga til að ná eðlilegum fjölda blóðflagna. Í klínískum rannsóknum jókst yfirleitt fjöldi blóðflagna á 1 til 2 vikum eftir að meðferð með eltrombópaga 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 eltrombópaga er 50 mg einu sinni á dag. Hjá sjúklingum af austur-/suðaustur-asískum uppruna skal hefja meðferð með eltrombópaga með minni skammti, 25 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.2).

Börn á aldrinum 1 til 5 ára

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

Eftirlit og skammtaöðlgun

Eftir að meðferð með eltrombópaga 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 eltrombópaga stendur og meðferðaráætlun eltrombópaga skal aðlöguð samkvæmt blóðflagnafjölda eins og lýst er í töflu 1. Meðan á meðferð með eltrombópaga 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 Skammtaöðlgun fyrir eltrombópaga hjá sjúklingum með ITP

Blóðflagnafjöldi	Skammtaöðlgun 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 eltrombópaga og/eða ITP-meðferð samhliða til að viðhalda blóðflagnafjölda sem kemur í veg fyrir eða dregur úr blæðingum.
$> 150.000/\mu\text{l}$ til $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Minnkjið dagskammtinn um 25 mg. Bíðið í 2 vikur með að meta áhrifin af þessu og hverjum þeim skammtaöðlgunum sem gerðar eru síðar*.
$> 250.000/\mu\text{l}$	Hættið að gefa eltrombópaga; 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 eltrombópaga annan hvern dag skal auka skammtinn í 25 mg einu sinni á dag.	
♦ Hjá sjúklingum sem nota 25 mg af eltrombópaga einu sinni á dag skal íhuga að gefa 12,5 mg einu sinni á dag eða 25 mg skammt annan hvern dag.	

Eltrombópaga 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 eltrombópaga stendur.

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

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

Meðferð hætt

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

Sjúklingar skulu metnir klínískt reglulega og lækinn 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 eltrombópagi 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 eltrombópaga var hafin. Markmið meðferðar með eltrombópaga 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 50.000-75.000/ μ l. Forðast skal blóðflagnafjölda >75.000/ μ l. Nota skal minnsta skammt af eltrombópaga sem þarf til að ná þessum markmiðum. Skammtaaðlögun er miðuð við svörun í blóðflagnafjölda.

Upphafleg meðferðaráætlun

Hefja skal notkun eltrombópaga 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 eltrombópaga í 25 mg þrepum á 2 vikna fresti, eftir þörfum, til að ná viðmiðunarfjölda 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 eltrombópaga (sjá töflu 2).

Aðlaga skal skammtinn af eltrombópaga eftir þörfum meðan á veiruhamlandi meðferð stendur, til að forðast lækkun 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 eltrombópaga einu sinni á dag.

Tafla 2 Skammtaðlögun fyrir eltrombópaga hjá sjúklingum með lifrabólgu C meðan á veiruhamlandi meðferð stendur

Blóðflagnafjöldi	Skammtaðlögun eða svörun
<50.000/μl eftir minnst 2 vikna meðferð	Auka skal dagskammtinn um 25 mg í að hámarki 100 mg/dag.
≥50.000/μl til ≤100.000/μl	Nota skal minnsta skammtinn af eltrombópaga sem nauðsynlegur er til að forðast skammtalækkun peginterferóns.
>100.000/μl til ≤150.000/μl	Minnka skal dagskammtinn um 25 mg. Bíða skal í 2 vikur með að meta áhrifin af þessu og hverjum þeim skammtaðlögum sem gerðar eru síðar*.
>150.000/μl	Hætta skal gjöf eltrombópaga; auka skal tíðni eftirlits með blóðflögum í tvisvar í viku. Þegar blóðflagnafjöldinn er ≤ 100.000/μl, skal meðferð hafin að nýju en skammturinn lækkaður um 25 mg*.
* ♦	Hjá sjúklingum sem nota 25 mg af eltrombópaga 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 eltrombópaga strax.

Meðferð hætt

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

Hætta skal meðferð með eltrombópaga 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.

Alvarlegt vanmyndunarblóðleysi

Upphafleg meðferðaráætlun

Hefja skal meðferð með eltrombópaga með 50 mg skammti einu sinni á dag. Hjá sjúklingum af austur-/suðaustur-asískum uppruna á að hefja meðferð með eltrombópaga með minni skammti, 25 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.2). Ekki á að hefja meðferð þegar sjúklingurinn er með frumuérfafræðilegt frábrigði á litningi 7.

Eftirlit og aðlögun skammta

Hækka þarf skammta til að ná fram svörun á blóðmynd, yfirleitt upp í 150 mg, og það getur tekið allt að 16 vikum frá því að meðferð með eltrombópaga er hafin (sjá kafla 5.1). Aðlaga skal skammtinn af eltrombópaga um 50 mg á 2 vikna fresti eins og þörf krefur til að ná marki í blóðflagnafjölda ≥50.000/μl. Fyrir sjúklinga sem eru að nota 25 mg einu sinni á dag skal auka skammtinn í 50 mg á dag áður en skammturinn er aukinn um 50 mg. Ekki má nota hærri skammta en 150 mg á dag. Hafa skal reglulegt eftirlit með blóðmynd og lifrarprófum meðan á meðferðinni með eltrombópaga stendur og aðlaga meðferðaráætlun með eltrombópaga samkvæmt blóðflagnafjölda eins og sýnt er í töflu 3.

Tafla 3 Skammtaaðlögun fyrir eltrombópög hjá sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi

Blóðflagnafjöldi	Skammtaaðlögun eða svörun
<50.000/ μ l eftir minnst 2 vikna meðferð	Auka skal dagskammtinn um 50 mg í að hámarki 150 mg/dag. Fyrir sjúklinga sem eru að nota 25 mg einu sinni á dag á að auka skammtinn í 50 mg á dag áður en skammturinn er aukinn um 50 mg.
$\geq 50.000/\mu$ l til $\leq 150.000/\mu$ l	Nota skal minnsta skammtinn af eltrombópög sem nauðsynlegur er til að viðhalda blóðflagnafjölda.
>150.000/ μ l til $\leq 250.000/\mu$ l	Minnka skal dagskammtinn um 50 mg. Bíða skal í 2 vikur með að meta áhrifin af þessu og hverjum þeim skammtaaðlögunum sem gerðar eru síðar.
>250.000/ μ l	Hætta skal gjöf eltrombópögs; í að minnsta kosti eina viku. Þegar blóðflagnafjöldinn er $\leq 100.000/\mu$ l, skal meðferð hafin að nýju en skammturinn lækkaður um 50 mg.

Skammtaminnkun fyrir þriggja tegunda (tri-lineage) (hvítar blóðfrumur, rauðar blóðfrumur og blóðflögur) svarendur

Fyrir sjúklinga sem ná þriggja tegunda svörun, þ.m.t. þeir sem eru óháðir blóðgjöf, sem stendur yfir í a.m.k. 8 vikur má minnka skammt eltrombópögs um 50%.

Ef fjöldi helst stöðugur eftir 8 vikur við minnkaðan skammt verður að hætta gjöf eltrombópögs og hafa eftirlit með blóðtalningu. Ef blóðflagnafjöldi fer niður í <30.000/ μ l, hemóglóbín lækkar í <9 g/dl eða heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) lækkar í <0,5 x 10⁹/l má hefja aftur meðferð með eltrombópög við skammt sem var virkur áður.

Meðferð hætt

Ef ekki hefur komið fram svörun í blóðmynd eftir 16 vikna meðferð með eltrombópög skal hætta meðferð. Ef fram koma ný frumuerfðafræðileg frábrigði verður að meta hvort áframhald meðferðar með eltrombópög sé viðeigandi (sjá kafla 4.4 og 4.8). Einnig er nauðsynlegt að hætta meðferð vegna of mikillar svörunar í blóðflagnafjölda (eins og sýnt er í töflu 3) eða þýðingarmikilla frávika í lifrarprófum (sjá kafla 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Ef notkun eltrombópögs er talin nauðsynleg fyrir ITP-sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi þarf upphafsskammturinn að vera 25 mg einu sinni á dag. Eftir að notkun eltrombópögs 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 með blóðflagnafæð og væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi ≤ 6). Sjúklingar með langvinna lifrabólgu C og alvarlegt vanmyndunarblóðleysi með skerta lifrarstarfsemi skulu hefja meðferð með 25 mg skammti af eltrombópagi, 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 hætta er á aukaverkunum, m.a. lifrabilun og segarekstilvikum hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með langt genginn langvinnan lifrarsjúkdóm, sem fá meðferð með eltrombópagi, 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 eltrombópagi, 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 og alvarlegt vanmyndunarblóðleysi. 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 eltrombópagi 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 Revolade er ekki ráðlögð hjá börnum yngri en 1 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.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun eltrombópags hjá börnum og unglingum (<18 ára) með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf (sjá kafla 6.6)

Til inntöku.

Mixtúrúna skal taka minnst tveimur klukkustundum fyrir eða fjórum klukkustundum á eftir hvers konar vörum sem innihalda fjölgildar katjónir (t.d. járn, kalsíum, magnesíum, ál, selen og zink), svo sem sýrubindandi lyfjum, mjólkurafurðum, (eða annarri fæðu sem inniheldur kalsíum) eða steinefnum, (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 bílirúbín í sermi áður en meðferð með eltrombópaga er hafin, á tveggja vikna fresti meðan á skammtaæðlun stendur og mánaðarlega eftir að jafnvægisþéttni er náð. Eltrombópaga hindrar UGT1A1 og OATP1B1, sem getur valdið bílirúbínhækkun í blóði. Ef bílirúbín 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 bílirúbíni 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 náð 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 langvinnu 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 lifrabilun þegar þeir fá meðferð með interferóni alfa. Í tveimur samanburðarrannsóknum hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með lifrabólgu C kom lifrabilun (skínuholsvökvi, lifrarheilakvilli, blæðingar frá æðagúlum, skyndileg lífhimnubólga af völdum baktería) oftast fyrir í eltrombópaghópnum (11%) en í lyfleysuhópnum (6%). Hjá sjúklingum með lága albúminþéttni (≤ 35 g/l) eða með ≥ 10 á MELD-kvarða í upphafi var hættan á lifrabilun 3-falt meiri og aukin hætta 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 albúmin ≤ 35 g/l) í samanburði við hópinn sem heild. Aðeins skal gefa slíkum sjúklingum eltrombópag eftir að áætlaður ávinningur hefur verið íhugaður vandlega með hliðsjón af áhættunni. Hafa skal nákvæmt eftirlit með einkennum lifrabilunar hjá sjúklingum með þessu einkennum. Vísað er í samantekt á eiginleikum viðkomandi interferónlyfs varðandi mörk sett um meðferðarlok. Hætta skal notkun eltrombópagis ef veiruhamlandi meðferð er hætt vegna lifrabilunar.

Sega-/segareksfylgikvillar

Í samanburðarrannsóknum 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 eltrombópagi og 6 af 484 sjúklingum (1%) sem fengu lyfleysu. Sega-/segarekskvillar sem greint var frá voru bæði í bláæðum og slagæðum. Oftast voru segarekstilvikin ekki alvarleg og þau gengu til baka í lok rannsóknarinnar. Segi í portæð var algengasta segarekstilvikið hjá báðum meðferðarhópum (2% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með eltrombópagi 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 albúminþéttni (≤ 35 g/l) eða ≥ 10 á MELD-kvarða en þeim sem voru með hærri albúminþéttni; hættan á segarekstilviki var 2-falt meiri hjá þeim sem voru ≥ 60 ára miðað við yngri sjúklinga. Slíkum sjúklingum skal aðeins gefa eltrombópag 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 eltrombópagi einu sinni á dag í 2 vikur sem undirbúning fyrir aðgerðir. Sex af 143 (4%) fullorðnum sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm, sem var gefið eltrombópag, 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 eltrombópagi komu fylgikvillar tengdir blóðflögum fram við blóðflagnafjölda $>200.000/\mu\text{l}$ og innan 30 daga frá síðasta skammtinum af eltrombópagi. Eltrombópag er ekki ætlað til meðferðar við blóðflagnafæð til að undirbúa aðgerðir hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm.

Í klínískum ITP-rannsóknum með eltrombópagi varð vart við segarekstilvik þegar fjöldi blóðflagna var lágur eða eðlilegur. Gæta skal varúðar við gjöf eltrombópagis 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 eltrombópagi 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 rannsókn á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi 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 vanmyndunarblóðleysi (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 hættu 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 eltrombópaga er hætt

Líklegt er að blóðflagnafæð komi fram aftur hjá ITP sjúklingum þegar meðferð með eltrombópaga er hætt. Eftir að meðferð með eltrombópaga 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 eltrombópaga er hætt á sama tíma og segavarnarlyf eða blóðflöguhemjandi lyf eru notuð. Ef meðferð með eltrombópaga 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 eltrombópaga 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, ribavírins og eltrombópaga var hætt. Hafa skal eftirlit með einkennum blæðinga í meltingarvegi hjá sjúklingum eftir að meðferð er hætt.

Myndun beinmergsretíkúlíns og hættu á bandvefsaukningu í beinmerg

Eltrombópaga 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 eltrombópaga er hafin, til að fá viðmið í útliti blóðfrumnanna. Eftir að jafnvægissskammtur af eltrombópaga 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 eltrombópaga 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 mergmisþroskaheilkennis (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 TPO-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 Revolade við meðferð gegn blóðflagnafæð vegna mergmisþroskaheilkennis (MDS). Ekki skal nota Revolade 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 eltrombópaga 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 fyrri 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 eiturvekunum 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 rannsóknarstofuprófum

Eltrombópag er mjög litsterkt og getur því hugsanlega truflað sum rannsóknarstofupróf. Greint hefur verið frá mislitun sermis og truflunum á rannsóknum á heildarblírúbíni og kreatíníni hjá sjúklingum á meðferð með Revolade. Ef ósamræmi er á rannsóknarniðurstöðum og klínískum skoðunum getur endurprófun með annarri aðferð hjálpað til við að ákvarða réttmæti niðurstaðna.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif eltrombópaga á önnur lyf

HMG-Co-redúktasahemlar

Gjöf eltrombópaga 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 lækkun statínskammta við gjöf samhliða eltrombópaga og hafa skal nákvæmt eftirlit með aukaverkunum statína (sjá kafla 5.2).

Hvarfefni OATP1B1 og BCRP

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

Hvarfefni cytókróms 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 eltrombópaga einu sinni á dag í 7 daga hjá 24 heilbrigðum körlum hvorki hindraði né hvatti umbrot könnunarhvarfefna fyrir 1A2 (koffín), 2C19 (ómeprazol), 2C9 (flúrbíprófen), eða 3A4 (midazolam) 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 skammtaaðlögun þegar eltrombópag er gefið samtímis annaðhvort telaprevíri eða boceprevíri. Gjöf staks 200 mg skammts af eltrombópaga, samtímis 750 mg af telaprevíri á 8 klst. fresti, hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir telaprevíri í plasma.

Gjöf staks 200 mg skammts af eltrombópaga, 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 klíniska 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 eltrombópaga 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 sjúklingsins (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 eltrombópags samkvæmt þessum blóðflagnatalningum.

Fjölgildar katjónir (klóbinding)

Klóbinding verður á milli eltrombópags og fjölgildra katjóna, svo sem járns, kalsíums, magnesíums, áls, selens og zinks. Gjöf staks 75 mg skammts af eltrombópaga, með sýrubindandi lyfi sem innihélt fjölgildar katjónir (1.524 mg álhýdroxíð og 1.425 mg magnesíumkarbónat), lækkaði $AUC_{0-\infty}$ eltrombópags 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 fjölgildar katjónir til að forðast verulega skerðingu á frásogi eltrombópags vegna klóbindingar (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lópinavír/ritónavír

Gjöf eltrombópags samhliða lópinavíri/ritónavíri getur valdið minni þétni eltrombópags. Rannsókn hjá 40 heilbrigðum sjálfbodaliðum sýndi að gjöf staks 100 mg skammts af eltrombópaga ásamt endurteknum 400/100 mg skömmtum af lópinavíri/ritónavíri 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/ritónavíri. Fylgjast skal náið með fjölda blóðflagna til þess að tryggja viðeigandi stjórnun á skammti eltrombópags 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 þétni eltrombópags í plasma, en aftur á móti lyf sem hindra eða virkja fleiri ensím geta aukið (t.d. flúvoxamín) eða minnkað (t.d. rífampicín) þétni eltrombópags.

Próteasahemlar gegn lifrabólgu C

Niðurstöður rannsókna á lyfjahvarfamilliverkunum sýna að samhliða gjöf endurtekinna skamta af boceprevíri 800 mg á 8 klst. fresti eða telaprevíri 750 mg á 8 klst. fresti, með stökum skammti af eltrombópaga 200 mg, hafði ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir eltrombópaga 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 eltrombópaga í plasma (sjá kafla 4.2).

Gjöf staks 50 mg skammts af eltrombópaga á töfluformi með hefðbundnum hitaeningaríkum, 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 eltrombópaga sem mixtúru með kalsíumríkri, miðlungsfituríkri og miðlungshitaeningaríkri 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 eltrombópag 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 eltrombópag á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Notkun Revolade er ekki ráðlögð á meðgöngu.

Konur sem geta orðið þungaðar / Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Notkun Revolade er ekki ráðlögð handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort eltrombópag/umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að líklegt er að eltrombópag skiljist út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.3); því er ekki hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylkinginn. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða halda áfram/stöðva tímabundið meðferð með Revolade.

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

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Blóðflagnafæð af ónæmistoga (ITP) hjá fullorðnum og börnum

Öryggi Revolade 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 Revolade 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 eiturvekanir 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 Revolade 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 Revolade (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 Revolade (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 öndunarfærum, 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 Revolade 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 Revolade n=450, meðferð með lyfleysu n=232) og ENABLE 2 (meðferð með Revolade n=506, meðferð með lyfleysu n=252). Sjúklingarnir eru greindir samkvæmt meðferðinni sem þeir fengu (heildar tvíblinda öryggisþýðið, Revolade 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, bílírúbínhækkun í blóði, hárlós, kláði, vöðvaverkir, hiti, þreyta, veikindi sem líkjast influensu, þróttleysi, kuldahrollur og bjúgur.

Alvarlegt vanmyndunarblóðleysi hjá fullorðnum sjúklingum

Öryggi Revolade hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlegt 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.

Alvarlegt vanmyndunarblóðleysi hjá börnum

Öryggi Revolade hjá börnum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð/hafði versnað aftur (hópur A; n=14) eða sem ekki höfðu fengið meðferð áður (hópur B; n=37), var metið í opinni rannsókn án samanburðar á stækkun skammta hjá sama sjúklingi (samtafs N=51) (sjá einnig nánari upplýsingar um rannsóknina í kafla 5.1). Greint var frá sérstaklega áhugaverðum aukaverkunum, þ.m.t. bráðum nýrnaskaða hjá 29 (56,9%), eiturverkunum á lifur hjá 39 (76,5%), segarekstilviki hjá 2 (3,9%) og einræktarþróun eða frumuerfðafræðilegum frábrigðum hjá 1 (2,0%) sjúklingi. Heilt yfir voru tíðni, gerð og alvarleiki aukaverkana sem komu fram við meðferð með eltrombópagi hjá börnum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi í samræmi við það sem kom fram hjá fullorðnum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi.

Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar í ITP-rannsóknunum hjá fullorðnum (N=763), ITP rannsóknum hjá börnum (N=171), rannsóknum á lifrabólgu C (N=1.520), rannsókn á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi hjá fullorðnum (N=43), rannsókn á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi hjá börnum (N=51) og tilkynningum eftir markaðssetningu eru taldar upp hér á eftir samkvæmt MedDRA-flokkun eftir líffærum og tíðni (töflur 4, 5 og 6). 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 fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 4 Aukaverkanir hjá þýði í rannsóknum á ITP

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Nefkoksbólga [♦] , sýking í efri öndunarfærum [♦]
	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, hvítfrumna fjölgun, 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 matarlýst, hækkun þvagsýru í blóði
	Sjaldgæfar	Minnkuð matarlýst, þvagsýrugigt, blóðkalsíumlækkun
Geðræn vandamál	Algengar	Svefntruflanir, þunglyndi
	Sjaldgæfar	Sinnuleysi, skapbreyting, grátgírni
Taugakerfi	Algengar	Náladofi, snertiskynsminnkun, svefnþrungi, mígreni
	Sjaldgæfar	Skjálfti, jafnvægistruflanir, tilfinningatruflanir, helftarlömun, 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, sjónublaðing, sjónulitþekjukvilli (retinal pigment epitheliopathy), sjónskerðing, óeðlileg niðurstaða á sjónskerpuprófi, hvarmaþroti, glæru- og tárusigg
Eyru og vöndurhús	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 bílirúbín í blóði, óeðlileg lifrarsarfsemi
	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 þvægfæri	Algengar	Prótein í þvagi, hækkun kreatínins í blóði, smáæðakvilli með segamyndun ásamt nýrnabilun [‡]
	Sjaldgæfar	Nýrnabilun, hvítfrumnamiga, nýrnabólga vegna helluroða, næturþvæglát, hækkun þvægfænis 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 fosfatasa 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 alanínamínótransferasa og aspartatamínótransferasa en þó í lægri tíðni. [‡] Heiti flokks með völdu skilgreiningunum bráður nýrnaskaði og nýrnabilun.		

Tafla 5 Aukaverkanir hjá 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 öndunarvegjar, berkjubólga, nefkoksbólga, influensa, herpessýking í munni
	Sjaldgæfar	Maga- og þarmabólga, kokbólga
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 vöndurhús	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, lifrabíllun
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 þvagfæri	Sjaldgæfar	Smáæðakvilli með segamyndun ásamt bráðri nýrnabilun [†] , þvaglátstregða

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hiti, þreyta, influensulík veikindi, þröttleysi, kuldaþrollur
	Algengar	Píringur, verkur, lasleiki, viðbrögð á stungustað, brjóstverkur er ekki tengist hjarta, bjúgur, bjúgur á útlimum
	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 þvagþurrð, nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi.		

Tafla 6 Aukaverkanir hjá þýði í rannsóknum á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Algengar	Daufkyrningafæð, fleygðrep í milta
Efnaskipti og næring	Algengar	Ofhleðsla járns, minnkuð matarlyst, blóðsykurslækkun, aukin matarlyst
Geðræn vandamál	Algengar	Kvíði, þunglyndi
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur, sundl
	Algengar	Yfirlið
Augu	Algengar	Augþurrkur, 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, kviðverkur
	Algengar	Blöðrumyndun í slímhúð í munni, verkur í munni, uppköst, óþægindi í kvið, hægðatregða, blæðing í tannholdi, 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
Húð og undirhúð	Algengar	Depilblæðingar, útbrot, kláði, ofsakláði, húðbreytingar, dröfnútbrot
	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	Þröttleysi, bjúgur á útlimum, lasleiki
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun á kreatínkínasa í blóði

Lýsing á völdum aukaverkunum

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 lækkaðni) 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 $>200.000/\mu\text{l}$.

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 albúmínþéttni (≤ 35 g/l) eða MELD ≥ 10 en hjá þeim sem voru með hærri albúmínþéttni; 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 (skínholtsvökva, 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 lifrabilun 3-falt meiri og aukin hætta á lífshættulegum aukaverkunum samanborið við þá sem voru ekki með eins alvarlegan lifrarsjúkdóm. Aðeins skal gefa slíkum sjúklingum eltrombópaga eftir að áætlaður ávinningur hefur verið íhugaður vandlega með hliðsjón af áhættunni. Hafa skal nákvæmt eftirlit með einkennum lifrabilunar 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 eltrombópaga áamt meðferð með peginterferóni / ríbavíríni munu fá óbeina bílirúbínhækkun í blóði. Í heildina var greint frá heildar bílirúbíni $\geq 1,5$ 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) bílirúbíni $>1,5$ x eðlileg efri mörk hjá 5% sjúklinga. Heildarbílirúbín $>1,5$ 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 eltrombópaga, 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-/segarekssvandamálum. 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 frásög. Hafa skal náið eftirlit með blóðflagnafjölda. Hefja skal meðferð að nýju með eltrombópaga 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 eltrombópaga. 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 heildarbilírbín. Blóðflögur voru 672.000/ μ l á degi 18 eftir inntöku og voru flestar 929.000/ μ l. 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 víxlverkar 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 eltrombópaga 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, eltrombópaga (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 eltrombópaga var aðlagður á 6 mánaða meðferðartímabilinu samkvæmt blóðflagnafjölda hjá hverjum og einum. Allir sjúklingar hófu meðferð með 50 mg af eltrombópaga. Frá degi 29 til loka meðferðar var 15-28% sjúklinga sem fengu meðferð með eltrombópaga haldið á $\leq$ 25 mg og 29-53% fengu 75 mg.

Að auki gátu sjúklingar minnkað notkun samhliða ITP-lyfja og fengið úrlausnarmeðferð 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 $< 30.000/\mu$ l í lyfleysuhópnum allan tímann sem rannsóknin stóð yfir.

Svörun í blóðflagnafjölda á milli 50.000-400.000/ μ l án úrlausnarmeðferðar náðist hjá marktækt fleiri sjúklingum í hópnum sem fékk meðferð með eltrombópagi á 6 mánaða meðferðartímabilinu, $p < 0,001$ (tafla 7). 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 7 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 (staðfrávik)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Sjúklingar með $\geq 75\%$ af mælingum á marksviðinu (50.000-400.000/ μ l), n (%) <i>p</i> -gildi ^a	51 (38)	4 (7)
	<0,001	
Sjúklingar með blæðingar (WHO-stig 1-4) einhvern tíma á 6 mánaða tímabili, n (%) <i>p</i> -gildi ^a	106 (79)	56 (93)
	0,012	
Sjúklingar með blæðingar (WHO-stig 2-4) einhvern tíma á 6 mánaða tímabili, n (%) <i>p</i> -gildi ^a	44 (33)	32 (53)
	0,002	
Þörfnuðust úrlausnarmeðferðar, n (%) <i>p</i> -gildi ^a	24 (18)	25 (40)
	0,001	
Sjúklingar sem fengu ITP-meðferð í upphafi (n)	63	31
Sjúklingar sem reyndu að draga úr/hætta upphaflegri meðferð, n (%) ^b <i>p</i> -gildi ^a	37 (59)	10 (32)
	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 eltrombópagi með einhverja blæðingu (stig 1-4) og klínískt mikilvæga blæðingu (stig 2-4) lækkaði frá grunngildi 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 $\geq 50.000/\mu$ l á degi 43, frá grunngildi sem var $< 30.000/\mu$ l; litið var svo á að sjúklingar sem hættu fyrir tímann vegna blóðflagnafjölda $> 200.000/\mu$ 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 eltrombópag (n=76) á móti lyfleysu (n=38) (tafla 8).

Tafla 8 Niðurstöður varðandi verkun úr TRA100733B

	Eltrombópag N=76	Lyfleysa N=38
Helstu aðalendapunktur		
Hæfir í greiningu á verkun, n	73	37
Sjúklingar með blóðflagnafjölda ≥50.000/μl eftir allt að 42 daga skömmtun (samanborið við fjölda í upphafi <30.000/μl), 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 eltrombópagi 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 TRA100773B 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 eltrombópagi 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 eltrombópagi, við lok 6 mánaða meðferðartímabilsins. Fjörutíu og tvö til 60% þeirra sem fengu eltrombópag í RAISE-rannsókninni fengu eltrombópag 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 eltrombópagi dró ekkert úr svörun.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombópag 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 eltrombópagi þegar fyrstvalsmeðferð með barksterum hafði brugðist, óháð tíma frá greiningu. Alls tóku 105 sjúklingar þátt í rannsókninni og hófu meðferð með 50 mg af eltrombópagi 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 úrlausnar meðferðar, 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 9) 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 9). 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 úrlausnar meðferðar (skref 3, tafla 9).

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 úrlausnar meðferðar, 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 9). 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 úrlausnar meðferðar (skref 5, tafla 9).

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 komu segarekstilvik fram hjá 6 af 105 sjúklingum (5,7%) þar af fengu 3 sjúklingar (2,9%) djúpláðasega, grunnlægur bláðasegi 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 voru segarekstilvikin 3. stigs eða meira og 4 sjúklingar voru með alvarleg segarekstilvik. Ekki var greint frá banvænum tilvikum.

Tuttugu sjúklingar af 105 (19,0%) fengu væg eða veruleg blæðingartilvik áður en dregið var úr notkun lyfsins. Fimm af 65 sjúklingum (7,7%) sem hófu að draga úr notkun lyfsins fengu væg eða miðlungsmikil blæðingartilvik meðan á skammtaminnkun stóð. Engin veruleg blæðingartilvik urðu á þessu tímabili. Tveir af 44 sjúklingum (4,5%) sem drógu úr notkun lyfsins og hættu meðferð með eltrombópagi fengu væg eða miðlungsmikil blæðingartilvik þegar meðferð hafði verið hætt og fram að 12. mánuði. Engin veruleg blæðingartilvik urðu á þessu tímabili. Enginn sjúklinganna sem hætti meðferð með eltrombópagi og var með í eftirfylgni 2. árið fékk blæðingartilvik 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 rannsóknar meðferðinni.

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 9 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 úrlausnarmeðferðar	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 læknisfræðilegum 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 hóp á 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 herra 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 10).

Tafla 10 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 úrlausnarmeðferð 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 hærri 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 ribavírín notuð við veiruhamlandi meðferð og í ENABLE 2 voru peginterferón alfa-2b og ribavírín notuð. Sjúklingar fengu ekki veiruhamlandi lyf með beina verkun á veirur. Í báðum rannsóknum 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 rannsóknum og samræmdust þýði sjúklinga með meðhöndlaða lifrabólgu C með skorpulífur. Meirihluti sjúklinga var með lifrabólgu C af arfgerð 1 (64%) og með bandvefsmýndun/skorpulífur. Þrjátíu og eitt prósent sjúklinga hafði áður fengið meðferð við lifrabólgu C, aðallega pegýltengt interferón og ribavírín. 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 blóðflögnum 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 rannsóknum á lifrabólgu C var mun hærri 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 11). Hækkun hlutfalls sjúklinga sem náði viðvarandi veirusvörun var sambærileg í öllum undirhópnum 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 11 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						
≤35 g/l	11	8				
>35 g/l	25	16				
MELD-stig ^f						
>10	18	10				
≤10	23	17				
^a	Eltrombópag gefið ásamt peginterferóni alfa-2a (180 mikróg einu sinni í viku í 48 vikur fyrir arfgerðir 1/4/6; 24 vikur fyrir arfgerð 2/3) og ribavírín (800 til 1.200 mg á dag í 2 aðskildum skömmtum til inntöku)					
^b	Eltrombópag gefið ásamt peginterferóni alfa-2b (1,5 mikróg/kg einu sinni í viku í 48 vikur fyrir arfgerð 1/4/6; 24 vikur fyrir arfgerð 2/3) og ribavírín (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.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á eltrombópaga hjá öllum undirhópum barna við afleiddri blóðflagnafæð (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Alvarlegt vanmyndunarblóðleysi

Eltrombópag var rannsakað í opinni rannsókn á einu setri með stökum armi hjá 43 sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi með illviðráðanlega blóðflagnafæð eftir a.m.k. eina fyrri ónæmisbælandi meðferð og höfðu blóðflagnafjölda ≤30.000/μl.

Meirihluti sjúklinga 33 (77%) töldust hafa „frumkominn illviðráðanlegan sjúkdóm“ skilgreindur sem hefur ekki sýnt áður fullnægjandi svörun við ónæmisbælandi lyfjum af neinni tegund. Sjúklingarnir 10 sem eftir voru höfðu ófullnægjandi blóðflagnasvörun við fyrri meðferðum. Allir 10 höfðu fengið a.m.k. 2 fyrri meðferðir með ónæmisbælandi lyfjum og 50% höfðu fengið a.m.k. 3 fyrri meðferðir með ónæmisbælandi lyfjum. Sjúklingar með sjúkdómsgreiningarnar Fanconi-blóðleysi, sýkingu sem ekki svarar viðeigandi meðferð, PNH-klóna stærð í daufkyrningum $\geq 50\%$, fengu ekki að taka þátt í rannsókninni.

Miðgildi blóðflagnafjölda í upphafi var $20.000/\mu\text{l}$, hemóglóbín var $8,4 \text{ g/dl}$, heildarfjöldi daufkyrninga var $0,58 \times 10^9/\text{l}$ og heildarfjöldi netfrumna var $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Áttatíu og sex prósent sjúklinga voru háð gjöf rauðra blóðfrumna og 91% voru háð gjöf blóðflagna. Meirihluti sjúklinga (84%) hafði fengið a.m.k. 2 fyrri ónæmisbælandi meðferðir. Þrír sjúklingar voru með frumuérfaðfræðileg frábrigði í upphafi.

Aðalendapunkturinn var svörun í blóðmynd metin eftir 12 vikna meðferð með eltrombópagi. Svörun í blóðmynd var skilgreind þannig að einu eða fleiri af eftirfarandi viðmiðum var náð: 1) blóðflagnafjöldi jókst í $20.000/\mu\text{l}$ yfir upphafsgildi eða stöðugur fjöldi blóðflagna án blóðflagnagjafar í að lágmarki 8 vikur; 2) aukning á hemóglóbíni um $>1,5 \text{ g/dl}$ eða minnkun í ≥ 4 einingum af rauðum blóðfrumum í gjöf í 8 samfelldar vikur; 3) heildarfjöldi daufkyrninga jókst um 100% eða aukning í heildarfjölda daufkyrninga $>0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Tíðni svörunar á blóðmynd var 40% (17/43 sjúklingar; 95% CI 25, 56). Meirihlutinn var einnar tegundar (unilineage) svörun (13/17. 76%) en það komu fram 3 tilvik tveggja tegunda (biliniage) og 1 tilvik þriggja tegunda (trilineage) svörunar í 12. viku. Meðferð með eltrombópagi var hætt eftir 16 vikur ef engin svörun var í blóðmynd eða þörf fyrir blóðgjafir var enn til staðar. Sjúklingar sem svöruðu meðferð héldu áfram í framhaldsstig rannsóknarinnar. Samtals 14 sjúklingar fóru í framhaldsstigið í rannsókninni. Níu þessara sjúklinga náðu fjöl-tegunda svörun, 4 af þeim 9 eru áfram á meðferð og hjá 5 var skammtur eltrombópags minnkaður þar til meðferð var hætt og héldu þeir svörun (miðgildi eftirfylgni: 20,6 mánuðir, á bilinu: 5,7 til 22,5 mánuðir). Hinir 5 sjúklingar hættu meðferð, þrír vegna versnunar við skoðun í mánuði 3 af framhaldsstiginu.

Meðan á meðferð með eltrombópagi stóð urðu 59% (23/39) óháðir gjöf blóðflagna (28 dagar án blóðflagnagjafar) og 27% (10/37) urðu óháðir gjöf rauðra blóðfrumna (56 dagar án gjafar rauðra blóðfrumna). Lengsta tímabilið án blóðflagnagjafar hjá þeim sem ekki svöruðu meðferð var 27 dagar (miðgildi). Lengsta tímabilið án blóðflagnagjafar hjá þeim sem svöruðu meðferð var 287 dagar (miðgildi). Lengsta tímabilið án gjafar rauðra blóðkorna hjá þeim sem ekki svöruðu meðferð var 29 dagar (miðgildi). Lengsta tímabilið án gjafar rauðra blóðkorna hjá þeim sem svöruðu meðferð var 266 dagar (miðgildi).

Yfir 50% af þeim sem svöruðu meðferð og voru háðir blóðgjöf í upphafi höfðu $>80\%$ minni þörf fyrir bæði blóðflagnagjöf og gjöf rauðra blóðfrumna samanborið við í upphafi.

Bráðabirgðaniðurstöður úr stuðningsrannsókn (rannsókn ELT116826) sem er II. stigs, stakarma, opin rannsókn, án slembiröðunar sem stendur enn yfir, hjá sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi sem hafa ekki svarað meðferð, sýndu samkvæmar niðurstöður. Niðurstöðurnar eru takmarkaðar við 21 af ráðgerðum 60 sjúklingum með svörun í blóðmynd sem tilkynnt var af 52% sjúklinganna á 6. mánuði. Greint var frá fjöl-tegunda svörun hjá 45% sjúklinga.

Börn

Verkun eltrombópags til inntöku hjá börnum á aldrinum 2 til 17 ára með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð/hafði versnað aftur (hópur A; n=14) eða sem ekki höfðu fengið meðferð áður (hópur B; n=37), var metin í opinni rannsókn án samanburðar á stækkun skammta hjá sama sjúklingi (samaltals N=51) (rannsókn CETB115E2201) (sjá einnig kafla 4.2). Hópur A samanstóð af 14 sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð (6 sjúklingar) eða hafði versnað aftur (8 sjúklingar). Sjúklingarnir 14 fengu annan af tveimur meðferðarmöguleikum: 1) eltrombópag ásamt and-thymocyte glóbúlíni úr hrossum (hATG)/cyclosporin A (CsA) eða 2) eltrombópag ásamt CsA. Í hópi B fengu 37 sjúklingar með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi, sem ekki höfðu áður fengið ónæmisbælandi meðferð, meðferð með hATG og CsA til viðbótar við eltrombópag. Meðferðin stóð yfir í 26 vikur með viðbótar 52 vikna eftirfylgnitímabili og langtímaeftirfylgni í allt að þrjú ár.

Upphafsskammtar eltrombópags voru 25 mg á sólarhring hjá sjúklingum á aldrinum 1 árs til <6 ára og 50 mg á sólarhring hjá sjúklingum á aldrinum 6 til <18 ára, óháð þjóðerni. Heimilt var að stækka skammta hjá sama sjúklingi á 2 vikna fresti þar til sjúklingurinn hafði annaðhvort náð tilætluðum blóðflagnafjölda eða náð hámarksskammti (150 mg), hvort sem átti sér stað fyrr.

Meginmarkmiðið var að lýsa lyfjahvörfum eltrombópags við stærsta staka skammt við jafnvægi (sjá kafla 5.2). Önnur markmið tengd verkun voru að meta heildarsvörunarhlutfall (ORR) og svörunarhlutfall blóðflagna (PRR) og að meta hvort sjúklingarnir voru óháðir gjöf blóðflagna og rauðra blóðkorna.

Heildarsvörunarhlutfall var skilgreint sem hlutfall sjúklinga sem náðu annaðhvort fullri svörun eða hlutasvörun. Full svörun var skilgreind þannig að eftirtöldum skilyrðum væri náð: sjúklingar væru óháðir gjöf blóðflagna og rauðra blóðkorna, hemóglóbíngildi aðlöguð að aldri væru eðlileg, blóðflagnafjöldi $>100 \times 10^9/l$ og heildarfjöldi daufkyrninga $>1,5 \times 10^9/l$. Hlutasvörun var skilgreind þannig að a.m.k. tveimur eða fleiri af eftirtöldum skilyrðunum væri náð: heildarfjöldi netfrumna $>30 \times 10^9/l$, blóðflagnafjöldi $>30 \times 10^9/l$, heildarfjöldi daufkyrninga $>0,5 \times 10^9/l$ yfir upphafsgildi og sjúklingar óháðir blóðflagnagjöf í a.m.k. 28 daga og gjöf rauðra blóðkorna í a.m.k. 56 daga. Svörunarhlutfall blóðflagna var einnig skilgreint sem hlutfall sjúklinga sem náðu annaðhvort fullri svörun eða hlutasvörun. Full svörun var skilgreind þannig að skilyrtum blóðflagnafjölda $>100 \times 10^9/l$ væri náð. Hlutasvörun var skilgreind þannig að skilyrtum blóðflagnafjölda $>30 \times 10^9/l$ væri náð.

Miðgildi aldurs heildarþýðis var 10 ár (á bilinu: 2 til 17 ár), 54,9% sjúklinganna voru karlkyns og 58,8% voru af hvítum kynstofni. Miðgildi líkamsþyngdarstuðuls var $17,9 \text{ kg/m}^2$. Tólf (12) sjúklingar voru <6 ára og 39 sjúklingar voru á aldrinum 6 til <18 ára.

Heildarsvörunarhlutfall var 19,6% í viku 12, 52,9% í viku 26, 45,1% í viku 52 og 45,1% í viku 78 hjá öllum sjúklingum. Heildarsvörunarhlutfall var almennt hærra hjá hópi A en hjá hópi B (t.d. 71,4% samanborið við 45,9% í viku 26). Svörunarhlutfall blóðflagna var 47,1% í viku 12, 56,9% í viku 26, 51,0% í viku 52 og 49,0% í viku 78.

Tuttugu og átta (7 sjúklingar í hópi A og 21 sjúklingur í hópi B) af þeim 42 sjúklingum sem voru háðir gjöf rauðra blóðkorna við upphaf meðferðar náðu því að vera óháðir gjöf rauðra blóðkorna í að minnsta kosti 56 daga meðan á rannsókninni stóð. Miðgildi lengsta tímabils án gjafar rauðra blóðkorna var 266 dagar hjá 34 sjúklingum (á bilinu: 58 til 1.637), 321 dagur (á bilinu: 185 til 1.637 dagar) hjá hópi A og 262 dagar (á bilinu: 58 til 1.296 dagar) hjá hópi B. Þrjátíu og þrír (8 sjúklingar í hópi A og 25 sjúklingar í hópi B) af þeim 43 sjúklingum sem voru háðir gjöf blóðflagna við upphaf meðferðar náðu því að vera óháðir gjöf blóðflagna í að minnsta kosti 28 daga meðan á rannsókninni stóð. Miðgildi lengsta tímabils án gjafar blóðflagna var 263 dagar (á bilinu: 34 til 1.637 dagar) hjá 40 sjúklingum, 268 dagar (á bilinu: 36 til 1.637 dagar) hjá hópi A og 250 dagar (á bilinu: 34 til 1.289 dagar) hjá hópi B.

Niðurstöður varðandi öryggi voru í samræmi við þekktar upplýsingar um öryggi fyrir eltrombópag (sjá kafla 4.8).

Niðurstöður varðandi verkun voru ekki fullnægjandi til að álykta um verkun eltrombópags hjá börnum með alvarlegt vanmyndunarbólðleysi.

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 12).

Tafla 12 Margfeldismeðaltal (95% CI) fyrir lyfjahvarfabreytur eltrombópags við jafnvægi hjá fullorðnum með ITP

Eltrombópagskammtur, einu sinni á dag	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ^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 $AUC_{(0-\tau)}$ 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 $AUC_{(0-\tau)}$ fyrir eltrombópag í plasma hjá fullorðnum sjúklingum með lifrabólgu C sem skráðir voru í III. stigs rannsóknirnar eru sýndar fyrir hvern skammt í töflu 13.

Tafla 13 Margfeldismeðaltal (95% CI) fyrir lyfjahvarfabreytur eltrombópags við stöðuga þéttni í plasma hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C

Eltrombópagskammtur (einu sinni á dag)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ (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)
$AUC_{(0-\tau)}$ 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 hámarkspéttni 2 til 6 klst. eftir inntöku. Gjöf 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 $AUC_{(0-\infty)}$ 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 albúminu. Eltrombópag er hvarfefni BCRP, en ekki hvarfefni P-glýkópróteina eða OATP1B1.

Umbrot

Eltrombópag er aðallega umbrotið með klofningi, oxun og tengingu við glúkúrónsýru, glútapíón eða cystein. Í rannsókn með geislamerkingu hjá mönnum svaraði eltrombópag til um 64% af $AUC_{(0-\infty)}$ 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 eltrombópags. Úridíntvífosfoglúkúrónýltransferasi UGT1A1 og UGT1A3 eru ábyrgir fyrir tengingum við glúkúróníð og bakteríur í neðri hluta meltingarvegar gætu borið ábyrgð á klofnunarferlinu.

Brotthvarf

Eltrombópag umbrotnar verulega eftir frásog. Meginferill útskilnaðar eltrombópags 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 brotthvarfs fyrir eltrombópags úr plasma er u.þ.b. 21-32 klst.

Lyfjahvarfamilliverkanir

Samkvæmt rannsókn hjá mönnum með geislamerktu eltrombópagi er samtenging við glúkúróníð lítil hluti umbrota eltrombópags. Rannsóknir á lifrarfrymisögnum úr mönnum greindu UGT1A1 og UGT1A3 sem ensímin sem bera ábyrgð á samtengingu eltrombópags 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 eltrombópagskammti gæti gengist undir oxunarumbrot. Rannsóknir á lifrarfrymisögnum úr mönnum greindu CYP1A2 og CYP2C8 sem þau ensím sem bera ábyrgð á oxun eltrombópags. 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 rósuvastatíni, 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 eltrombópags 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 mÍkróM [1,2 mÍkróg/ml]). *In vitro* rannsóknir sýndu einnig að eltrombópag er BCPR (breast cancer resistance protein) hvarfefni og hemill (IC_{50} gildi er 2,7 mÍkróM [1,2 mÍkróg/ml]).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf eltrombópags hafa verið rannsökuð eftir gjöf eltrombópags 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) eltrombópags fyrir þetta mikið próteinbundna lyf var ekki mæld. 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 4.2). Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi eltrombópags hjá sjúklingum með bæði miðlungi alvarlega til alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og skerðingu á lifrastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahlvörf eltrombópags hafa verið rannsökuð eftir gjöf eltrombópags hjá fullorðnum sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Eftir gjöf staks 50 mg skammts var $AUC_{0-\infty}$ fyrir eltrombópag 41% hærra hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi og 80% til 93% hærra hjá sjúklingum með miðlungsmikla til mikla skerðingu á lifrastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Verulegur breytileiki kom fram og talsverð skörun í útsetningu á milli sjúklinga með skerta lifrastarfsemi og heilbrigðra sjálfboðaliða. Þéttni óbundins (virks) eltrombópags fyrir þetta mikið próteinbundna lyf var ekki mæld.

Áhrif skertrar lifrastarfsemi á lyfjahlvörf eltrombópags eftir endurtekna gjöf voru metin með hópgreiningu á lyfjahlvörfum hjá 28 heilbrigðum fullorðnum og 714 sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (673 sjúklingar með lifrabólgu C og 41 sjúklingur með annan langvinnan lifrarsjúkdóm). Af sjúklingunum 714 voru 642 með væga skerðingu á lifrastarfsemi, 67 með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi og 2 með alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi. Borið saman við heilbrigða sjálfboðaliða voru sjúklingar með væga skerðingu á lifrastarfsemi 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 lifrastarfsemi 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 lifrastarfsemi (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-asískis uppruna á lyfjahvörf eltrombópags voru metin með greiningu á lyfjahvörfum hjá 111 heilbrigðum fullorðnum (31 austur-asískum) og 88 sjúklingum með ITP (18 austur-asískum). Samkvæmt áætluðum gildum úr þýðisgreiningu á lyfjahvörfum eru $AUC_{(0-\tau)}$ -gildi fyrir eltrombópaga 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-asískis uppruna á lyfjahvörf eltrombópags voru metin í hópgreiningu á lyfjahvörfum hjá 635 sjúklingum með lifrabólgu C (145 frá Austur-Asíu og 69 frá Suðaustur-Asíu). Samkvæmt áætluðum gildum úr hópgreiningu á lyfjahvörfum eru $AUC_{(0-\tau)}$ -gildi fyrir eltrombópaga 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 lyfjahvörf eltrombópags voru metin með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 111 heilbrigðum einstaklingum (14 konum) og 88 sjúklingum með ITP (57 konum). Samkvæmt áætluðum gildum úr þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er $AUC_{(0-\tau)}$ fyrir eltrombópaga í plasma um 23% hærri hjá konum með ITP, samanborið við karlsjúklinga, án aðlögunar miðað við líkamsþyngd.

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

Aldur

Áhrif aldurs á lyfjahvörf eltrombópags voru metin með hópgreiningu á lyfjahvörfum 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 lyfjahvörf sjúklinga ≥ 75 ára liggja fyrir. Samkvæmt áætluðum gildum fyrir lyfjahvörf er $AUC_{(0-\tau)}$ fyrir eltrombópaga í plasma um 41% hærri hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) en hjá yngri sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Börn (á aldrinum 1 árs til 17 ára)

Lyfjahvörf 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 eltrombópaga 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 eltrombópaga í plasma voru um það bil 25% hærri hjá stúlkum með ITP en drengjum.

Lyfjavarfagildi eltrombópags hjá börnum með ITP eru sýnd í töflu 14.

Tafla 14 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} (µg/ml)	AUC _(0-τ) (µg.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-τ) og C _{max} miðuð við mat á lyfjahvarfagildum þýðis eftir á (post-hoc).		

Upplýsingum um lyfjahvörf eltrombópags í plasma sem safnað var við stærsta staka skammt við jafnvægi hjá 38 börnum á fyrstavalsmeðferð við alvarlegu vanmyndunarblóðleysi (hópur B) eða annarsvalsmeðferð við alvarlegu vanmyndunarblóðleysi (hópur A) sem skráð voru í rannsókn CETB115E2201 eru sýndar eftir aðlögun að hefðbundnum 50 mg skammti í töflu 15. Heilt yfir var úthreinsun eltrombópags minni og útsetning fyrir eltrombópagi meiri hjá sjúklingum á aldrinum 2 til <6 ára samanborið við sjúklinga á aldrinum 6 til <18 ára.

Tafla 15 Lyfjahvarfagildi fyrir eltrombópag við jafnvægi í CETB115E2201, aðlöguð að 50 mg skammti, við stærsta staka skammt (vika 12 eða síðar) eftir hópi og aldurshópi

Meðferð	Aldurshópur	Tölfræði	AUC _(0-τ) (µg.klst./ml)	C _{max} (µg/ml)
Hópur A (N=11)	2 til <6 ára	n	1	1
		Geo-mean*	272	16,1
		Geo-CV%†		
	6 til <18 ára	n	5	7
		Geo-mean*	306	14,5
		Geo-CV%†	63,8	58,2
Hópur B (N=27)	2 til <6 ára	n	6	8
		Geo-mean*	502	27,1
		Geo-CV%†	65,6	40,6
	6 til <18 ára	n	10	15
		Geo-mean*	275	15,6
		Geo-CV%†	52,6	47,2
Allir sjúklingar (N=38)	2 til <6 ára	n	7	9
		Geo-mean*	460	25,6
		Geo-CV%†	64,9	42,2
	6 til < 18 ára	n	15	22
		Geo-mean*	285	15,2
		Geo-CV%†	54,2	49,5
Hópur A: eltrombópag gefið sem annarsvalsmeðferð, Hópur B: eltrombópag gefið sem fyrstavalsmeðferð, * Geo-mean: Margfeldismeðaltal † Geo-CV%: Frávikshlutfall				

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 klíníska útsetningu hjá fullorðnum sjúklingum með ITP við 75 mg/dag og 3-falda klíníska 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 klíníska útsetningu hjá sjúklingum með ITP við 75 mg/dag og 2-falda klíníska 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 óeggsær augasteinn fram (vefjafræðirannsókn ekki gerð) við 9-falda klíníska hámarksútsetningu hjá börnum með ITP við 75 mg/sólarhring, samkvæmt AUC. Drer kom hins vegar 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 klíníska 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 klíníska 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 þoldust 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 þoldust illa hjá rottum og hundum (>10 eða 7 sinnum klíníska útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og >4 sinnum klíníska útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC), kom fram fækkun á netfrumum og endurnýjandi blóðmyndandi vefjaauki 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 þoldust, sem voru 2 til 4 sinnum hærri en við klíníska útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og ≤ 2 sinnum klíníska 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 eiturverkun hjá rottum við skammt sem þoldist ekki, 60 mg/kg/dag (6 eða 4 sinnum klínísk útsetning hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 3 sinnum klíníska 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 klíníska útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 2 sinnum klíníska 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 klíníska útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við C_{max}). Í músaeitilfrumuprófi *in vitro*, var svörun við eltrombópaga örflítið jákvæð (<3-föld aukning í tíðni stökkbreytinga). Þessar niðurstöður *in vitro* og *in vivo* benda ekki til að hætta sé á eiturverkunum á erfðafni hjá mönnum af völdum eltrombópags.

Eiturverkanir 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 klíníska útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða unglíngum (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 klíníska útsetningu hjá ITP-sjúklingum við 75 mg/dag og sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC). Við skammt sem hafði eiturverkun á móðurina, 60 mg/kg/dag (6 sinnum klínísk útsetning hjá ITP sjúklingum við 75 mg/dag og 3 sinnum klíníska útsetningu hjá sjúklingum með lifrabólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC) hjá rottum, tengdist eltrombópagmeðferð hins vegar dauðsföllum hjá föstrum (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 klíníska útsetningu hjá ITP-sjúklingum við 75 mg /dag og 2 sinnum klíníska 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 F_0 -kvenrottum við skammta sem ekki höfðu eiturverkun á móðurina (10 og 20 mg/kg/dag) og engin áhrif á vöxt, þroska, virkni tauga eða æxlunarhæfni afkvæmanna (F_1). Eltrombópag greindist í plasma hjá öllum F_1 -afkvæmum allar 22 klst. sem sýni voru tekin eftir gjöf lyfsins hjá F_0 -mæðrunum, sem bendir til þess að útsetning rottunga fyrir eltrombópaga 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 klíníska 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 klíníska 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 forkínískar 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 eiturverkanir 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 eiturverkunum við meðferð með eltrombópagi hjá börnum miðað við hjá fullorðnum með ITP.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)
Súkralósi
Xanthan gúmmí

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Nota á lyfið strax eftir blöndun en það má geyma í að hámarki 30 mínútur.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Skammtapokar úr lagskiptri þynnu lokaðri með hita. Lagskipta efnið er samsett úr polyester (PET) / polyamíði ((orientated) (OPA)) / 9 µm álþynnu / LDPE (low density polyethylene heat seal layer). Efnið sem kemst í snertingu við lyfið er LDPE. Skammtapokunum er pakkað saman í sett með 40 ml blöndunarglasi úr HDPE og 30 einnota 20 ml munngjafarsprautur (polypropylen/sílikongúmmí) með 1 ml kvarða. Að auki fylgir skrúftappi (etýlen vínýl acetat / LDPE) með opi fyrir sprautuenda.

Pakkningar sem innihalda 30 skammtapoka.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Notkunarleiðbeiningar

Forðist beina snertingu við lyfið. Þvoið tafarlaust öll svæði sem komast í snertingu við lyfið með sápu og vatni.

Blöndun og gjöf mixtúruduftsins, dreifunnar:

- Notið mixtúruna, dreifuna strax og hún hefur verið blönduð. Fargið dreifunni ef hún er ekki notuð innan 30 mínútna eftir blöndun.
- Blandið dreifuna einungis með vatni.
- Setjið 20 ml af vatni og innihald ávísaðs fjölda af skammtapokum (fer eftir ráðlögðum skammti) í glasið sem fylgir og ætlað er til blöndunar og blandið varlega saman.
- Gefið sjúklingnum allt innihald glassins með því að nota eina af munngjafarsprautunum sem fylgir.
- MIKILVÆGT: Vegna þess að eitthvað af lyfinu verður eftir í glasinu sem lyfið er blandað í skal ljúka eftirfarandi skrefum.
- Setjið 10 ml af vatni í glasið sem lyfið var blandað í og blandið varlega saman.
- Gefið sjúklingnum allt innihald glassins með því að nota sömu munngjafarsprautuna sem fylgir.

Hreinsun á búnaðinum sem notaður var við blöndunina:

- Fleygið notuðu munngjafarsprautunni.
- Hreinsið blöndunarglasið og lokið undir rennandi vatni. (Blöndunarglasið getur orðið blettótt af lyfinu. Það er eðlilegt.)
- Látið allan búnaðinn þorna af sjálfu sér.
- Þvoið hendurnar með sápu og vatni.

Ekki skal endurnota munngjafarsprautuna. Nota skal nýja einnota munngjafarsprautu fyrir undirbúning hvers skammts af Revolade dreifu.

Sjá nánari leiðbeiningar um hvernig á að blanda og gefa dreifuna í notkunarleiðbeiningunum í fylgiseðlinum.

Förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/612/013

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. mars 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. janúar 2015

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

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg og 75 mg filmhúðaðar töflur:

Lek d.d

Verovskova Ulica 57

Ljubljana 1526

Slóvenía

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57

Ljubljana 1000

Slóvenía

Novartis Farmacéutica SA

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spánn

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida de Extremadura 3

09400 Aranda de Duero

Burgos

Spánn

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Þýskaland

Revolade 25 mg mixtúrduft, dreifa:

Lek d.d

Verovskova Ulica 57

Ljubljana 1526

Slóvenía

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57

Ljubljana 1000

Slóvenía

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda 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 lyfjagáttinni.

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**ASKJA MEÐ 12,5 mg - 14, 28, 84 (3 PAKKNINGAR með 28) TÖFLUM****1. HEITI LYFS**

Revolade 12,5 mg filmuhúðaðar töflur

eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

Fjölpakkning sem inniheldur 84 filmuhúðaðar töflur (3 pakkningar með 28)

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/612/010 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/10/612/011 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/10/612/012 84 filmuhúðaðar töflur (3 pakkningar með 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

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

revolade 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 INNRI ÖSKJU

Fjölpakkning með 84 (3 pakkningar með 28 filmuhúðuðum töflum) án blue box- 12,5 mg filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

Revolade 12,5 mg filmuhúðaðar töflur

eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 filmuhúðaðar 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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/612/012

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

revolade 12,5 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynnur****1. HEITI LYFS**

Revolade 12,5 mg filmhúðaðar töflur

eltrombopag

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ 25 mg - 14, 28, 84 (3 PAKKNINGAR með 28) TÖFLUM****1. HEITI LYFS**

Revolade 25 mg filmuhúðaðar töflur

eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 25 mg af eltrombópagi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

Fjölpakkning sem inniheldur 84 filmuhúðaðar töflur (3 pakkningar með 28)

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/612/001 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/10/612/002 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/10/612/003 84 filmuhúðaðar töflur (3 pakkningar með 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

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

revolade 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 INNRI ÖSKJU

Fjölpakkning með 84 (3 pakkningar með 28 filmuhúðuðum töflum) án blue box- 25 mg filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

Revolade 25 mg filmuhúðaðar töflur

eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 25 mg af eltrombópagi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 filmuhúðaðar 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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/612/003

13. LOTUNÚMER

Lot

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

revolade 25 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynnur****1. HEITI LYFS**

Revolade 25 mg filmhúðaðar töflur

eltrombopag

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ 50 mg - 14, 28, 84 (3 PAKKNINGAR með 28) TÖFLUM****1. HEITI LYFS**

Revolade 50 mg filmuhúðaðar töflur

eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

Fjölpakkning sem inniheldur 84 filmuhúðaðar töflur (3 pakkningar með 28)

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/612/004 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/10/612/005 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/10/612/006 84 filmuhúðaðar töflur (3 pakkningar með 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

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

revolade 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 INNRI ÖSKJU

Fjölpakkning með 84 (3 pakkningar með 28 filmuhúðuðum töflum) án blue box- 50 mg filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

Revolade 50 mg filmuhúðaðar töflur

eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 filmuhúðaðar 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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/612/006

13. LOTUNÚMER

Lot

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

revolade 50 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynnur****1. HEITI LYFS**

Revolade 50 mg filmhúðaðar töflur

eltrombopag

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ 75 mg - 14, 28, 84 (3 PAKKNINGAR með 28) TÖFLUM****1. HEITI LYFS**

Revolade 75 mg filmuhúðaðar töflur

eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

Fjölpakkning sem inniheldur 84 filmuhúðaðar töflur (3 pakkningar með 28)

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/612/007 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/10/612/008 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/10/612/009 84 filmuhúðaðar töflur (3 pakkningar með 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

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

revolade 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 INNRI ÖSKJU

Fjölpakkning með 84 (3 pakkningar með 28 filmuhúðuðum töflum) án blue box- 75 mg filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

Revolade 75 mg filmuhúðaðar töflur

eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 filmuhúðaðar 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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/612/009

13. LOTUNÚMER

Lot

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

revolade 75 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynnur****1. HEITI LYFS**

Revolade 75 mg filmhúðaðar töflur

eltrombopag

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja með 25 mg mixtúrudufti, dreifu

1. HEITI LYFS

Revolade 25 mg mixtúruduft, dreifa

eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 25 mg af eltrombópagi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 skammtapokar og 1 blöndunarglas + 30 einnota munngjafarsprautur

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

Notið innan 30 mínútna eftir blöndun.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/612/013 (30 skammtapokar með mixtúrudufti, dreifu)

13. LOTUNÚMER

Lot

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

revolade 25 mg skammtapokar

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

Askja með 25 mg mixtúrudufti, dreifu - án blue box - 30 skammtapokar

1. HEITI LYFS

Revolade 25 mg mixtúruduft, dreifa

eltrombopag

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 25 mg af eltrombópagi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 skammtapokar.

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

Notið innan 30 mínútna eftir blöndun.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/612/013

13. LOTUNÚMER

Lot

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

revolade 25 mg skammtapokar

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKAR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Revolade 25 mg mixtúruduft, dreifa

eltrombopag

Til inntöku

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Revolade 12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Revolade 25 mg filmuhúðaðar töflur

Revolade 50 mg filmuhúðaðar töflur

Revolade 75 mg filmuhúðaðar töflur

eltrombópag

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.
- Upplýsingarnar í fylgiseðlinum eru ætlaðar þér eða barninu þótt eingöngu sé minnst á þig í fylgiseðlinum.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Revolade og við hverju það er notað

Revolade inniheldur eltrombópag 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.

- Revolade er notað til að meðhöndla blæðingasjúkdóm sem kallast blóðflagnafæð (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 (blóðflagnafæð). 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.

- Revolade má einnig nota til að meðhöndla skort á blóðflögum (blóðflagnafæð) 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 Revolade getur auðveldað sjúklingum að ljúka fullri meðferð með veiruhamlandi lyfjum (peginterferón og ribavírín).
- Revolade má einnig nota til að meðhöndla fullorðna sjúklinga með blóðfrumnafæð vegna alvarlegs vanmyndunarblóðleysis. Alvarlegt vanmyndunarblóðleysi er sjúkdómur þar sem beinmergurinn er skemmdur, sem veldur skorti á rauðum blóðfrumum (blóðleysi), hvítum blóðfrumum (hvítfrumnafæð) og blóðflögum (blóðflagnafæð).

2. Áður en byrjað er að nota Revolade

Ekki má nota Revolade

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Revolade er notað:

- ef þú ert með **lifrarsjúkdóm**. 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 læknirinn telur að ávinningur af meðferð með Revolade 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 lækinn vita** ef eitthvað af ofangreindu á við um þig áður en meðferð hefst. Þú skalt ekki nota Revolade nema læknirinn 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. Læknirinn mun gera rannsóknir til að ganga úr skugga um að þú hafir ekki þennan sjúkdóm áður en notkun Revolade hefst. Ef þú ert með mergmisþroskaheilkenni og notar Revolade getur sjúkdómurinn versnað.
➔ Láttu lækinn vita ef þetta á við um þig.

Augnskoðun

Læknirinn mun mæla með að fylgst verði með dreri í augum hjá þér. Ef þú ferð ekki reglulega í augnskoðanir á læknirinn 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 Revolade lætur læknirinn taka blóðprufur til að kanna ástand blóðfrumna þinna, þ.m.t. blóðflagna. Þessar rannsóknir verða endurteknar reglulega meðan þú tekur lyfið.

Lifrarpróf

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

Þú þarft að fara í blóðprufur til að kanna lifrarstarfsemina áður en þú byrjar að taka Revolade og reglulega meðan þú tekur það. Þú gætir þurft að hætta að taka Revolade 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 Revolade er líklegt að blóðflögum fækki aftur innan nokkurra daga. Fylgjast þarf með fjölda blóðflagna og læknirinn 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. Læknirinn mun aðlagja skammtinn af Revolade 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

Beinmergsrannsóknir

Hjá einstaklingum sem eru með vandamál í beinmerg geta lyf eins og Revolade 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 Revolade stendur.

Rannsóknir vegna blæðinga í meltingarvegi

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

Eftirlit með hjartastarfsemi

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

Aldraðir (65 ára og eldri)

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

Börn og unglingar

Notkun Revolade 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 eða alvarlegs vanmyndunarblóðleysis.

Notkun annarra lyfja samhliða Revolade

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 Revolade - 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 tópotekan, notuð gegn **krabbameini**
- ➔ **Láttu lækninn vita** ef þú tekur eitthvert þessara lyfja. Sum má ekki taka samhliða Revolade, eða aðlagja þarf skammtinn, eða þú gætir þurft að breyta tímanum 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 **azatióprín** getur þurft að lækka skammtinn eða hætta notkun þeirra meðan þú notar Revolade.

Notkun Revolade með mat eða drykk

Ekki má taka Revolade 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 brjóstgjöf

Ekki nota Revolade ef þú ert barnshafandi nema læknirinn mæli sérstaklega með því. Áhrif Revolade á meðgöngu eru ekki þekkt.

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

Ekki hafa barn á brjósti samhliða töku Revolade. Ekki er vitað hvort Revolade berst yfir í brjóstamjólk.

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

Akstur og notkun véla

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

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

Revolade inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Revolade

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

Við lifrabólgu C

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

Við alvarlegu vanmyndunarblóðleysi

Fullorðnir - venjulegur upphafsskammtur við alvarlegu vanmyndunarblóðleysi er **ein 50 mg tafla** af Revolade á dag. Ef þú ert af austur-/suðaustur-asískum uppruna gætir þú þurft að byrja með **lægri skammt eða 25 mg**.

Það geta liðið 1 til 2 vikur þar til verkun Revolade kemur fram. Læknirinn 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 Revolade
- og í **2 klst. eftir** að þú tekur Revolade

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 Revolade 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 Revolade

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

Ef hætt er að taka Revolade

Ekki hætta að taka Revolade án samráðs við lækinn. Ef læknirinn 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 Revolade við annaðhvort blóðflagnafæð af ónæmistoga eða blóðflagnafæð vegna lifrabólgu C geta fengið einkenni hugsanlega alvarlegra aukaverkana. **Mikilvægt er að láta lækninn vita ef þessi einkenni koma fram.**

Aukin hætta á blóðtappa

Hætta á blóðtappa er meiri hjá sumum einstaklingum og lyf eins og Revolade 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 læknisaðstoðar 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

Revolade 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 lækninn vita strax.**

Blæðingar eða mar eftir að meðferð er hætt

Innan tveggja vikna frá því að notkun Revolade er hætt fer blóðflagnafjöldinn yfirleitt aftur í það sem hann var áður en byrjað var að taka Revolade. 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 Revolade.

➔ **Láttu lækninn vita** ef þú færð mar eða blæðingar eftir að töku Revolade er hætt.

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

- svartar tjörukenndar 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 lækninn strax vita** ef þú finnur fyrir einhverju af þessum einkennum.

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í tengslum við meðferð með Revolade 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 öndunarfærum (sýking í efri öndunarfærum)
- bakverkir

Mjög algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- aukið magn lifrarensímsins alanín aminótransferasa (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
- lysterleysi
- 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, upphleyp 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 lifrarensímsins 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
- blöðrur/sár í munni og hálsi
- lystarleysi
- meltingarvandamál, þar á meðal tíðar hægðir, matareitrun, blóð í hægðum, blóðug uppköst
- blæðing í endaparmi, 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 endaparmi 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 heildarpróteina
- minnkað magn albúmíns í blóði
- aukið sýrustig (pH) í þvagi
- aukið magn blóðrauða

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í tengslum við meðferð með Revolade 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 Revolade ásamt peginterferóni og ribavírini 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 hárlós
- máttleysi
- flensulík veikindi
- þroti á höndum eða fótum
- kuldaþrollur

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, uppþemba, bragðskynstruflanir, gyllinæð, verkur/óþægindi í maga, þroti í æðum og blæðing í vélinda
- tannþína
- lifrарvandamál, þ.m.t. æxli í lifur, gulnun augnhvítu eða húðar (gula), lifrarskaði vegna lyfja (sjá „**Lifrarvandamál**“ framar í kafla 4)
- breytingar í húð þ.m.t. útbrot, húðþurrkur, exem, roði í húð, kláði, veruleg svitamyndun, óvenjulegur húðvöxtur, hárlós
- 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, vöðvasöfnun í líkamanum eða á útlimum sem veldur þroti
- sýking í nefi, skútum, hálsi og efri öndunarfærum, kvef (sýking í efri öndunarfærum), 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
- aukið magn 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 þvaglát
- 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 Revolade hjá sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi:

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
- kviðverkur
- vöðvakrampar

Mjög algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- óeðlilegar breytingar á beinmergsfrumum
- aukið magn lifrarensímsins aspartat amínótransferasa (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, lysterleysi, 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
- blæðing úr tannholdi
- 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 (kreatínkínasi)
- uppsöfnun á járn í líkamanum (járnafhleðsla)
- lækun blóðsykurs
- aukið magn bílírúbíns í blóði (efni framleitt í lifur)
- fækkun hvítra blóðfrumna

Aukaverkanir af óþekktri tíðni

Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- upplitun húðar
- dökkun húðar
- lifrarskaði vegna lyfja

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, 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 Revolade

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

Revolade inniheldur

Virka innihaldsefnið í Revolade er eltrombópaga.

12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamin sem jafngildir 12,5 mg af eltrombópaga.

25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamin sem jafngildir 25 mg af eltrombópaga.

50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamin sem jafngildir 50 mg af eltrombópaga.

75 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamin sem jafngildir 75 mg af eltrombópaga.

Önnur innihaldsefni eru: hýprómellósi, makrógól 400, magnesíumsterat, mannítól (E421), örkristallaður sellulósi, póvídon, natríumsterkjúglýkólat, títantvíoxíð (E171).

Revolade 12,5 mg og 25 mg filmuhúðaðar töflur innihalda einnig pólýsorbát 80 (E433).

Revolade 50 mg filmuhúðaðar töflur innihalda einnig rautt járnnoxíð (E172) og gult járnnoxíð (E172).

Revolade 75 mg filmuhúðaðar töflur innihalda einnig rautt járnnoxíð (E172) og svart járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Revolade og pakkningastærðir

Revolade 12,5 mg filmuhúðaðar töflur eru kringlóttar, tvíkúptar, hvítar, merktar „GS MZ1“ og „12,5“ á annarri hliðinni.

Revolade 25 mg filmuhúðaðar töflur eru kringlóttar, tvíkúptar, hvítar, merktar „GS NX3“ og „25“ á annarri hliðinni.

Revolade 50 mg filmuhúðaðar töflur eru kringlóttar, tvíkúptar, brúnar, merktar „GS UFU“ og „50“ á annarri hliðinni.

Revolade 75 mg filmuhúðaðar töflur eru kringlóttar, tvíkúptar, bleikar, merktar „GS FFS“ og „75“ á annarri hliðinni.

Þær fást í álpynnum í öskju sem inniheldur 14 eða 28 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningum sem innihalda 84 (3 pakkningar með 28) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slóvenía

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slóvenía

Novartis Farmacéutica SA

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spánn

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Spánn

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Revolade 25 mg mixtúruduft, dreifa eltrombópag

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 lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Upplýsingarnar í fylgiseðlinum eru ætlaðar þér eða barninu þótt eingöngu sé minnst á þig í fylgiseðlinum.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Revolade og við hverju það er notað

Revolade inniheldur eltrombópag sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast trombópoietínviðtakaörvar. Það er notað til að fjölga blóðflögum í blóðinu. Blóðflögur eru blóðfrumur sem draga úr eða koma í veg fyrir blæðingar.

- Revolade er notað til að meðhöndla blæðingasjúkdóm sem kallast blóðflagnafæð (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 (blóðflagnafæð). 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.

- Revolade má einnig nota til að meðhöndla skort á blóðflögum (blóðflagnafæð) 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 Revolade getur auðveldað sjúklingum að ljúka fullri meðferð með veiruhamlandi lyfjum (peginterferón og rífavírín).
- Revolade má einnig nota til að meðhöndla fullorðna sjúklinga með blóðfrumnafæð vegna alvarlegs vanmyndunarblóðleysis. Alvarlegt vanmyndunarblóðleysi er sjúkdómur þar sem beinmergurinn er skemmdur, sem veldur skorti á rauðum blóðfrumum (blóðleysi), hvítum blóðfrumum (hvítfrumnafæð) og blóðflögum (blóðflagnafæð).

2. Áður en byrjað er að nota Revolade

Ekki má nota Revolade

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Revolade er notað:

- ef þú ert með **lifrarsjúkdóm**. 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 læknirinn telur að ávinningur af meðferð með Revolade 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 lækninn vita** ef eitthvað af ofangreindu á við um þig áður en meðferð hefst. Þú skalt ekki nota Revolade nema læknirinn 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. Læknirinn mun gera rannsóknir til að ganga úr skugga um að þú hafir ekki þennan sjúkdóm áður en notkun Revolade hefst. Ef þú ert með mergmisþroskaheilkenni og notar Revolade getur sjúkdómurinn versnað.
➔ Láttu lækninn vita ef þetta á við um þig.

Augnskoðun

Læknirinn mun mæla með að fylgst verði með dreri í augum hjá þér. Ef þú ferð ekki reglulega í augnskoðanir á læknirinn 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 Revolade lætur læknirinn taka blóðprufur til að kanna ástand blóðfrumna þinna, þ.m.t. blóðflagna. Þessar rannsóknir verða endurteknar reglulega meðan þú tekur lyfið.

Lifrarpróf

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

Þú þarft að fara í blóðprufur til að kanna lifrarstarfsemina áður en þú byrjar að taka Revolade og reglulega meðan þú tekur það. Þú gætir þurft að hætta að taka Revolade 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 Revolade er líklegt að blóðflögum fækki aftur innan nokkurra daga. Fylgjast þarf með fjölda blóðflagna og læknirinn 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. Læknirinn mun aðlag skammtinn af Revolade 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

Beinmergsrannsóknir

Hjá einstaklingum sem eru með vandamál í beinmerg geta lyf eins og Revolade 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 Revolade stendur.

Rannsóknir vegna blæðinga í meltingarvegi

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

Eftirlit með hjartastarfsemi

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

Aldraðir (65 ára og eldri)

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

Börn og unglingar

Notkun Revolade 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 eða alvarlegs vanmyndunarblóðleysis.

Notkun annarra lyfja samhliða Revolade

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 Revolade - 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 tópotekan, notuð gegn **krabbameini**
- ➔ **Láttu lækninn vita** ef þú tekur eitthvert þessara lyfja. Sum má ekki taka samhliða Revolade, eða aðlag þarf skammtinn, eða þú gætir þurft að breyta tímanum 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 **azatióprín** getur þurft að lækka skammtinn eða hætta notkun þeirra meðan þú notar Revolade.

Notkun Revolade með mat eða drykk

Ekki má taka Revolade 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 brjóstgjöf

Ekki nota Revolade ef þú ert barnshafandi nema læknirinn mæli sérstaklega með því. Áhrif Revolade á meðgöngu eru ekki þekkt.

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

Ekki hafa barn á brjósti samhliða töku Revolade. Ekki er vitað hvort Revolade berst yfir í brjóstamjólki.

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

Akstur og notkun véla

Revolade getur valdið **sundli** og haft aðrar aukaverkanir sem geta skert árveknina.

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

3. Hvernig nota á Revolade

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Ekki breyta skammtinum eða skammtaáætluninni fyrir Revolade nema samkvæmt fyrirmælum frá læknum eða lyfjafræðingi. Læknir með sérfræðipækkingu á meðferð sjúkdómsins hefur eftirlit með þér meðan á meðferð með Revolade 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 **tveir 25 mg skammtapokar** af Revolade 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 **einn 25 mg skammtapoki** af Revolade á dag.

Við lifrabólgu C

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

Við alvarlegu vanmyndunarblóðleysi

Fullorðnir - venjulegur upphafsskammtur við alvarlegu vanmyndunarblóðleysi er **tveir 25 mg skammtapokar** af Revolade á dag. Ef þú ert af austur-/suðaustur-asískum uppruna gætir þú þurft að byrja með **lægri skammt eða 25 mg**.

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

Hvernig á að gefa skammt af lyfinu

Mixtúruduftið, dreifan er í skammtapokum en blanda þarf innihald þeirra áður en hægt er að taka lyfið. Aftan við kafla 6 í þessum fylgiseðli eru **Notkunarleiðbeiningar** þar sem sýnt er hvernig á að blanda og gefa lyfið. Ef þú hefur einhverjar spurningar eða skilur ekki notkunarleiðbeiningarnar skaltu ráðfæra þig við lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing.

MIKILVÆGT - Notaðu lyfið strax og vatni hefur verið blandað saman við mixtúruduftið. Ef það er ekki notað **innan 30 mínútna** eftir að það er blandað þá þarf að blanda nýjan skammt. Ekki endurnota munngjafarsprautuna. Nota skal nýja einnota munngjafarsprautu fyrir undirbúning hvers skammts af Revolade dreifu.

Hvenær taka á lyfið

Gætið þess að -

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

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 Revolade 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 Revolade

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

Ef hætt er að taka Revolade

Ekki hætta að taka Revolade 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 Revolade við annaðhvort blóðflagnafæð af ónæmistoga eða blóðflagnafæð vegna lifrabólgu C geta fengið einkenni hugsanlega alvarlegra aukaverkana. **Mikilvægt er að láta lækninn vita ef þessi einkenni koma fram.**

Aukin hætta á blóðtappa

Hætta á blóðtappa er meiri hjá sumum einstaklingum og lyf eins og Revolade 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 læknisaðstoðar 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

Revolade 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 lækninn vita strax.**

Blæðingar eða mar eftir að meðferð er hætt

Innan tveggja vikna frá því að notkun Revolade er hætt fer blóðflagnafjöldinn yfirleitt aftur í það sem hann var áður en byrjað var að taka Revolade. 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 Revolade.

➔ **Láttu lækninn vita** ef þú færð mar eða blæðingar eftir að töku Revolade er hætt.

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

- svartar tjörukenndar 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 lækninn strax vita** ef þú finnur fyrir einhverju af þessum einkennum.

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í tengslum við meðferð með Revolade 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 öndunarfærum (sýking í efri öndunarfærum)
- bakverkir

Mjög algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- aukið magn lifrarensímsins alanín aminótransferasa (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 lifrarensímsins 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
- blöðrur/sár í munni og hálsi
- lystarleysi
- meltingarvandamál, þar á meðal tíðar hægðir, matareitrun, blóð í hægðum, blóðug uppköst
- blæðing í endaparmi, 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
- nýrnavandamál, 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 endaparmi 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 heildarpróteina
- minnkað magn albúmíns í blóði
- aukið sýrustig (pH) í þvagi
- aukið magn blóðrauða

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í tengslum við meðferð með Revolade 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 Revolade ásamt peginterferóni og ribavírini 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 hárlós
- máttleysi
- flensulík veikindi
- þroti á höndum eða fótum
- kuldaþrollur

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 (hjartsláttarónót), mæði
- hósti með uppgangi, nefrennsli, flensa (inflúensa), frunsa, særindi í hálsi og óþægindi þegar kyngt er
- meltingarvandamál, þ.m.t. uppköst, magaverkur, meltingartruflanir, hægðatregða, uppþemba, bragðskynstruflanir, gyllinæð, verkur/óþægindi í maga, þroti í æðum og blæðing í vélinda
- tannþína
- lifrарvandamál, þ.m.t. æxli í lifur, gulnun augnhvítu eða húðar (gula), lifrarskaði vegna lyfja (sjá „**Lifrarvandamál**“ framar í kafla 4)
- breytingar í húð þ.m.t. útbrot, húðþurrkur, exem, roði í húð, kláði, veruleg svitamyndun, óvenjulegur húðvöxtur, hárlós
- 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, vöðvasöfnun í líkamanum eða á útlimum sem veldur þroti
- sýking í nefi, skútum, hálsi og efri öndunarfærum, kvef (sýking í efri öndunarfærum), 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
- aukið magn 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 þvaglát
- 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 Revolade hjá sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi:

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
- kviðverkur
- vöðvakrampar

Mjög algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- óeðlilegar breytingar á beinmergsfrumum
- aukið magn lifrarensímsins aspartat amínótransferasa (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, lysterleysi, 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
- blæðing úr tannholdi
- 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 (kreatínkínasi)
- uppsöfnun á járn í líkamanum (járnófhleðsla)
- lækun blóðsykurs
- aukið magn bílirúbíns í blóði (efni framleitt í lifur)
- fækkun hvítra blóðfrumna

Aukaverkanir af óþekktri tíðni

Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- upplitun húðar
- dökkun húðar
- lifrarskaði vegna lyfja

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, 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 Revolade

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki opna þynnupokana fyrr en þú ert tilbúin/n að nota þá. Eftir blöndun á að nota Revolade mixtúruna, dreifuna strax, en hana má ekki geyma lengur en í 30 mínútur við stofuhita.

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

Revolade inniheldur

25 mg mixtúruduft, dreifa

Virka innihaldsefnið í Revolade er eltrombópag. Hver skammtapoki inniheldur mixtúruduft til blöndunar sem gefur 32 mg af eltrombópagólamíni, sem jafngildir 25 mg af óbundinni eltrombópag sýru.

Önnur innihaldsefni eru: mannítól, súkralósi og xanthan gúmmí.

Lýsing á útliti Revolade og pakkningastærðir

Revolade 25 mg mixtúruduft, dreifa er fáanlegt í setti sem inniheldur 30 skammtapoka. Hver skammtapoki inniheldur rauðbrúnleitt til gult duft. Hver pakkning inniheldur 30 skammtapoka, eitt 40 ml margnota blöndunarglas með loki og hettu og 30 einnota munngjafarsprautur.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slóvenía

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slóvenía

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Revolade 25 mg mixtúrduft, dreifa

(eltrombópag)

Lesið og fylgið þessum leiðbeiningum við að útbúa skammt af Revolade og gefa hann sjúklingnum. Ef spurningar vakna eða ef eitthvað í settinu skemmist eða tapast skal leita til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings.

Áður en byrjað er

Lesið fyrst þessi skilaboð

- Revolade mixtúrdufti má einungis blanda saman við **vatn** við stofuhita.

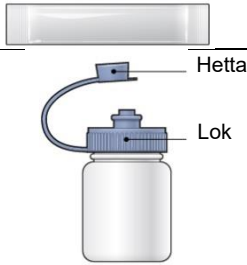
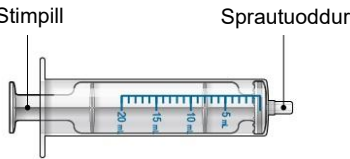


Gefið sjúklingnum lyfið strax og mixtúrduftinu hefur verið blandað saman við vatn. Ef lyfið er ekki notað **innan 30 mínútna** eftir að það er blandað þarf að blanda nýjan skammt. Fargaðu ónotaðri mixtúru með heimilissorpi; **ekki skola henni niður í frárennslislagnir**.

- Reyndu að koma í veg fyrir að lyfið komist í snertingu við húð. Ef það gerist skaltu þvo svæðið strax með sápu og vatni. Ef þú finnur fyrir einkennum í húðinni eða ef þú hefur einhverjar spurningar skaltu hafa samband við lækinn.
- Ef mixtúrduft eða vökvi sullast niður skaltu hreinsa það upp með rökum klút (sjá skref 14 í leiðbeiningunum).
- **Gættu þess** að börn leiki sér ekki með glasið, hettuna, lokið eða sprauturnar - hætta er á köfnun ef barn setur það í munninn.

Það sem þú þarft

Hvert sett með Revolade mixtúrdufti, dreifu inniheldur:

30 skammtapokar með mixtúrdufti	
1 margnota blöndunarglas með loki og hettu (<i>ath. – blöndunarglasið getur orðið blettótt</i>)	
30 einnota munngjafarsprautur	

Til að útbúa og gefa skammt af Revolade þarf:

- Réttan fjölda af skammtapokum sem lækinn hefur ávísað (fylgir í settinu)
- 1 margnota blöndunarglas með loki og hettu (fylgir í settinu)
- 1 einnota munngjafarsprautu (fylgir í settinu)
- 1 hreint vatnsglas eða bolla með drykkjarvatni (fylgir ekki)
- skæri til að klippa pokann (fylgir ekki)

Gætið þess að flaskan, glasið og lokið séu þurr fyrir notkun. Skammturinn útbúinn	
1. Gætið þess að lokið sé ekki á blöndunarglasinu.	
2. Fyllið sprautuna með 20 ml af drykkjarvatni úr vatnsglasinu eða bollanum. Nota skal nýja einnota munngjafarsprautu fyrir undirbúning hvers skammts af Revolade dreifu. • Í byrjun á stimpillinn að vera alveg inni í sprautunni. • Setjið oddinn á sprautunni alveg ofan í vatnið. • Dragið stimpilinn til baka að 20 ml merkinu á sprautunni.	
3. Tæmið vatnið í opna blöndunarglasið • Þrýstið stimplinum hægt alla leið niður í sprautuna.	
4. Takið einungis ávísaðan fjölda af skammtapokum fyrir einn skammt úr settinu. • 12,5 mg skammtur — 1 skammtapoki (sjá leiðbeiningar í skrefi 9 um hvernig á að gefa 12,5 mg skammt með því að nota 25 mg skammtapoka.) • 25 mg skammtur — 1 skammtapoki • 50 mg skammtur — 2 skammtapokar • 75 mg skammtur — 3 skammtapokar	
5. Bætið mixtúruðuftinu úr ávísuðum fjölda af skammtapokum út í blöndunarglasið. • Sláið létt á toppinn á hverjum skammtapoka til að allt innihaldið falli á botninn. • Klippið toppinn af hverjum skammtapoka með skærum. • Tæmið allt innihaldið úr hverjum skammtapoka ofan í blöndunarglasið. • Gætið þess að missa ekki mixtúruðuftið út fyrir blöndunarglasið.	
6. Skrúfið lokið á blöndunarglasið. Gætið þess að hettunni sé þrýst þétt á svo glasið sé vel lokað.	
7. Hristið blöndunarglasið hægt og varlega fram og til baka í að minnsta kosti 20 sekúndur til að blanda saman vatninu og mixtúruðuftinu. • Ekki hrista glasið harkalega - það getur valdið því að lyfið freyði.	
Að gefa sjúklingi skammt	
8. Gætið þess að stimpillinn sé alveg inni í sprautunni. • Takið hettuna af blöndunarglasinu. • Setjið oddinn á sprautunni ofan í gatið á glasinu.	

9. Fyllið sprautuna með lyfinu. - Hvolfið blöndunarglasinu ásamt sprautunni. - Dragið stimpilinn til baka: - að 10 ml merkinu á sprautunni, einungis fyrir 12,5 mg skammt. EÐA - þar til allt lyfið er í sprautunni (fyrir 25 mg, 50 mg eða 75 mg skammt). - Lyfið er dökk-brúnn vökvi. - Takið sprautuna af glasinu.	
10. Gefið sjúklingnum lyfið. Gerið þetta um leið og skammturinn hefur verið blandaður. - Setjið oddinn á sprautunni í munn sjúklingsins við innanverða kinn. Þrýstið stimplinum hægt alla leið inn þannig að lyfið fari upp í munn sjúklingsins. Gætið þess að sjúklingurinn hafi tíma til að kyngja.	
MIKILVÆGT ef þú ert að gefa 25 mg, 50 mg eða 75 mg skammt: Nú hefur sjúklingurinn fengið næstum allan skammtinn af lyfinu. En það er ennþá eitthvað eftir í glasinu, jafnvel þótt það sjáist ekki. Nú þarf að ljúka skrefum 11 til 13 til að gæta þess að sjúklingurinn fái allt lyfið.	
11. Fyllið sprautuna aftur, núna með 10 ml af drykkjarvatni. - Í byrjun á stimpillinn að vera alveg inni í sprautunni. - Setjið oddinn á sprautunni alveg ofan í vatnið. - Dragið stimpilinn til baka að 10 ml merkinu á sprautunni.	
12. Tæmið vatnið í opna blöndunarglasið. - Setjið oddinn á sprautunni ofan í gatið á lokinu á blöndunarglasinu. - Þrýstið stimplinum hægt alla leið niður í sprautuna. - Þrýstið hettunni þétt aftur á lokið á blöndunarglasinu.	
13. Endurtakið skref 7 til 10 – hristið glasið varlega til að blanda afganginn af lyfinu, gefið sjúklingnum síðan allan afganginn af vökvanum.	
MIKILVÆGT ef þú ert að gefa 12,5 mg skammt: Ekki nota það sem eftir er af mixtúrunni í blöndunarglasinu fyrir annan skammt. Ráðfærðu þig við lyfjafræðing um hvernig eigi að farga því sem eftir er af mixtúrunni.	
Hreinsun	
14. Ef eitthvað af mixtúrudufti eða blönduðu lyfi hefur sullast niður skal hreinsa það upp með rökum einnota klút. Hægt er að fara í einnota hanska svo ekki komi blettir á húðina. Fargið klútnum og hönskunum, sem notaðir voru til að hreinsa upp það sem sallaðist, með heimilissorpinu.	
15. Hreinsið búnaðinn sem notaður var við blöndunina. - Hendið notaðri munngjafarsprautu. Nota skal nýja einnota munngjafarsprautu fyrir undirbúning hvers skammts af Revolade dreifu. Hreinsið blöndunarglasið og lokið undir rennandi vatni. (Blöndunarglasið getur orðið blettótt af lyfinu. Það er eðlilegt.) - Látið allan búnaðinn þorna af sjálfu sér. Þvoðið hendurnar með sápu og vatni.	

Þegar allir 30 skammtapokarnir í settinu hafa verið notaðir, **skal farga glasinu**. Byrjið alltaf að nota alveg nýtt sett fyrir hverja 30 skammtapoka.

Geymið Revolade mixtúrduft, dreifu, þar með talið settið fyrir skömmunina, og öll lyf þar sem börn hvorki ná til né sjá.