

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eltrombopag Viatris 12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Eltrombopag Viatris 25 mg plėvele dengtos tabletės
Eltrombopag Viatris 50 mg plėvele dengtos tabletės
Eltrombopag Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Eltrombopag Viatris 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 12,5 mg eltrombopago (*eltrombopagum*).

Eltrombopag Viatris 25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 25 mg eltrombopago (*eltrombopagum*).

Eltrombopag Viatris 50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 50 mg eltrombopago (*eltrombopagum*).

Eltrombopag Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 75 mg eltrombopago (*eltrombopagum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Eltrombopag Viatris 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Balta, apvali, abipus išgaubta, plėvele dengta tabletė (maždaug 6 mm skersmens), kurios vienoje pusėje įspausta „L“.

Eltrombopag Viatris 25 mg plėvele dengtos tabletės

Balta, apvali, abipus išgaubta, plėvele dengta tabletė (maždaug 7 mm skersmens), kurios vienoje pusėje įspausta „25“.

Eltrombopag Viatris 50 mg plėvele dengtos tabletės

Ruda, apvali, abipus išgaubta, plėvele dengta tabletė (maždaug 10 mm skersmens), kurios vienoje pusėje įspausta „50“.

Eltrombopag Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės

Rausva, apvali, abipus išgaubta, plėvele dengta tabletė (maždaug 11 mm skersmens), kurios vienoje pusėje įspausta „75“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Eltrombopag Viatris skirtas gydyti pirmine imunine trombocitopenija (ITP) sergančius suaugusius pacientus, kuriems nustatytas atsparumas kitokiam gydymui (pvz., kortikosteroidais, imunoglobulinais) (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Eltrombopag Viatris skirtas gydyti pirmine imunine trombocitopenija (ITP) sergančius 1 metų ir vyresnius vaikus, kuriems liga nustatyta prieš 6 mėnesius ar anksčiau ir kuriems nustatytas atsparumas kitokiam gydymui (pvz., kortikosteroidais, imunoglobulinais) (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Eltrombopag Viatris skirtas trombocitopenijai gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra lėtinė hepatito C virusų (HCV) infekcija, kai trombocitopenija yra pagrindinis veiksnys, dėl kurio negalima pradėti arba ribojamos galimybės skirti optimalų palaikomąjį gydymą, kurio pagrindą sudaro interferonas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą eltrombopagu pradėti ir toliau prižiūrėti turi gydytojas, kuris turi kraujo ligų arba lėtinio hepatito C ir jo komplikacijų gydymo patirties.

Dozavimas

Reikiama eltrombopago dozė turi būti nustatyta individualiai pagal paciento trombocitų skaičių. Gydant eltrombopagu, nesiekama normalizuoti trombocitų skaičiaus.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra eltrombopago, gali būti tiekiami kaip milteliai geriamajai suspensijai kitais prekiniais pavadinimais. Į tai reikėtų atsižvelgti skiriant vaistinį preparatą pacientams, kuriems sunku nuryti tabletes, pvz., vaikų populiacijos pacientams. Vartojant miltelių geriamajai suspensijai farmacinę formą, gali susidaryti didesnė eltrombopago ekspozicija nei vartojant tablečių farmacinės formos vaistinį preparatą (žr. 5.2 skyrių). Keičiant gydymą tarp tablečių ir miltelių geriamajai suspensijai farmacinių formų vartojimo, 2 savaites trombocitų skaičių reikia tirti kas savaitę.

Imuninė (pirminė) trombocitopenija

Vartoti mažiausią eltrombopago dozę $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ trombocitų skaičiui pasiekti ir palaikyti. Dozės keitimas priklauso nuo trombocitų skaičiaus atsako. Eltrombopago negalima vartoti trombocitų skaičiui sunormalizuoti. Klinikinių tyrimų duomenimis, pradėjus gydymą eltrombopagu, trombocitų skaičius paprastai padidėja per 1-2 savaites ir, nutraukus gydymą, sumažėja per 1-2 savaites.

Suaugusiesiems ir vaikams nuo 6 iki 17 metų

Rekomenduojama pradinė eltrombopago dozė yra 50 mg vieną kartą per parą. Iš Rytų/Pietryčių Azijos kilusiems pacientams reikia vartoti mažesnę pradinę 25 mg eltrombopago dozę vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Vaikams nuo 1 iki 5 metų

Rekomenduojama pradinė eltrombopago dozė yra 25 mg vieną kartą per parą.

Stebėjimas ir dozės koregavimas

Pradėjus gydymą eltrombopagu, kad sumažėtų kraujavimo rizika, dozė turi būti pritaikyta taip, kad būtų pasiektas ir palaikomas trombocitų skaičius $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Paros dozės negali būti didesnės kaip 75 mg.

Klinikinių kraujo ir kepenų tyrimų rodmenų stebėjimas gydymo eltrombopagu metu ir eltrombopago dozavimo keitimas, atsižvelgiant į trombocitų skaičių, bendrais bruožais apibūdinti lentelėje Nr. 1. Gydymo eltrombopagu metu reikia kas savaitę įvertinti bendrąjį kraujo tyrimą (BKT), įskaitant trombocitų skaičių ir periferinio kraujo tepinėlį, kol trombocitų skaičius taps pastovus ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ ne trumpiau kaip 4 savaites). Vėliau BKT, įskaitant trombocitų skaičių ir periferinio kraujo tepinėlį, reikia tirti vieną kartą per mėnesį.

1 lentelė. Eltrombopago dozės keitimas ITP sergantiems pacientams

Trombocitų skaičius	Dozės keitimas ar atsakas
< 50 000/μl po ne trumpesnio kaip 2 savaičių gydymo	Paros dozę didinti po 25 mg iki didžiausios 75 mg dozės per parą*.
Nuo ≥ 50 000/μl iki ≤ 150 000/μl	Vartoti mažiausią eltrombopago ir (arba) kartu vartojamų vaistinių preparatų nuo ITP, kad būtų palaikomas trombocitų skaičius, kuris padeda išvengti kraujavimo arba mažina kraujavimą.
Nuo > 150 000/μl iki ≤ 250 000/μl	Paros dozę mažinti po 25 mg. Po 2 savaičių įvertinti dozės sumažinimo poveikį ir daugiau jos nekeisti*.
> 250 000/μl	Nutraukti eltrombopago vartojimą. Trombocitų skaičių skaičiuoti dažniau: du kartus per savaitę. Kai tik trombocitų skaičius tampa ≤ 100 000/μl, atnaujinti gydymą 25 mg sumažinta paros doze.

* Pacientams, kurie vartoja po 25 mg eltrombopago dozę kas antrą dieną, dozę reikia didinti iki 25 mg kartą per parą.

♦ Pacientams, kurie vartoja po 25 mg eltrombopago dozę kartą per parą, reikėtų apsvarstyti dozės mažinimo iki po 12,5 mg kartą per parą arba iki po 25 mg kas antrą dieną galimybę.

Eltrombopagą galima vartoti papildomai kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo ITP. Atsižvelgiant į medicininės aplinkybės, reikia keisti kartu vartojamų vaistinių preparatų nuo ITP dozę, kad gydant eltrombopagu, būtų išvengta pernelyg didelio trombocitų skaičiaus sumažėjimo.

Prieš nusprendžiant, ar reikia toliau keisti dozę, po bet kokio dozės sumažinimo būtina palaukti bent 2 savaites ir įvertinti poveikį trombocitų atsakui.

Įprastai eltrombopago dozė keičiama (ir mažinama, ir didinama) po 25 mg vieną kartą per parą.

Gydymo nutraukimas

Gydymą eltrombopagu reikia baigti, jeigu po 4 savaičių gydymo 75 mg eltrombopago doze vieną kartą per parą trombocitų skaičius nepadidėja iki tokio, kuris neleidžia pasireikšti kliniškai reikšmingam kraujavimui.

Gydantysis gydytojas turi periodiškai vertinti pacientų klinikinę būklę ir individualiai nuspręsti, ar tęsti gydymą. Pacientams, kuriems blužnis nepašalinta, kartu turėtų būti įvertinta ir blužnies pašalinimo galimybė. Nutraukus gydymą, trombocitopenija gali atsinaujinti (žr. 4.4 skyrių).

Trombocitopenija susijusi su lėtiniu hepatitu C (HCV)

Eltrombopagą skiriant vartoti kartu su antivirusiniais vaistiniais preparatais, reikia atsižvelgti į visų kartu vartotų skiriamų vaistinių preparatų charakteristikų santraukoje smulkiai išdėstytą aktualią saugumo informaciją ir kontraindikacijas.

Klinikinių tyrimų duomenimis, pradėjus gydymą eltrombopagu, trombocitų skaičius paprastai pradėjo didėti per pirmąją savaitę. Gydant eltrombopagu, tikslas turėtų būti – pasiekti mažiausią trombocitų skaičių, kuris būtinas antivirusiniam gydymui pradėti, laikantis klinikinės praktikos rekomendacijų. Antivirusinio gydymo metu gydymo tikslas turėtų būti – palaikyti tokį trombocitų skaičių, kuris padeda išvengti kraujavimo rizikos (paprastai maždaug 50 000-75 000/μl. Reikia stengtis, kad trombocitų skaičius nepadidėtų > 75 000/μl. Reikia vartoti mažiausią eltrombopago dozę, būtiną numatytam skaičiui pasiekti. Dozės keitimas priklauso nuo trombocitų skaičiaus atsako.

Pradinės dozės planas

Iš pradžių reikia vartoti 25 mg eltrombopago dozę vieną kartą per parą. HCV užsikrėtusiems iš Rytų/Pietryčių Azijos kilusiems pacientams arba pacientams, kuriems yra lengvas kepenų sutrikimas, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Stebėjimas ir dozės keitimas

Eltrombopago dozę reikia keisti po 25 mg kas 2 savaites, jeigu reikia numatytam trombocitų skaičiui, kuris būtinas, kad būtų galima pradėti antivirusinį gydymą, pasiekti. Trombocitų skaičių reikia stebėti kiekvieną savaitę prieš pradedant antivirusinį gydymą. Pradėjus antivirusinį gydymą, trombocitų skaičius gali sumažėti, todėl reikia vengti skubaus eltrombopago dozės sumažinimo (žr. 2 lentelę).

Antivirusinio gydymo metu eltrombopago dozę reikia keisti, jeigu būtina, kad būtų galima išvengti peginterferono dozės sumažinimo dėl sumažėjusio trombocitų skaičiaus, nes tai gali kelti pacientams kraujavimo riziką (žr. 2 lentelę). Antivirusinio gydymo metu reikia kas savaitę stebėti trombocitų skaičių, kol trombocitų skaičius stabilizuojasi (paprastai maždaug 50 000-75 000/μl). Vėliau reikia kiekvieną mėnesį atlikti BKT, įskaitant trombocitų skaičiaus ir periferinio kraujo tepinėlių tyrimus. Jeigu trombocitų skaičius viršija būtiną numatytąjį, paros dozę reikia apgalvotai sumažinti 25 mg. Rekomenduojama palaukti 2 savaites, norint įvertinti tokio sumažinimo poveikį ir bet kokią tolimesnę dozės keitimą.

Negalima vartoti didesnės kaip 100 mg eltrombopago dozės vieną kartą per parą.

2 lentelė. Eltrombopago dozės keitimas HCV užsikrėtusiems pacientams antivirusinio gydymo metu

Trombocitų skaičius	Dozės keitimas arba atsakas
< 50 000/μl po ne trumpesnio kaip 2 savaičių gydymo	Paros dozę didinti po 25 mg iki didžiausios 100 mg dozės per parą.
Nuo ≥ 50 000/μl iki ≤ 100 000/μl	Vartoti mažiausią eltrombopago dozę, kuri yra būtina, kad būtų galima išvengti peginterferono dozės sumažinimo.
Nuo > 100 000/μl iki ≤ 150 000/μl	Paros dozę mažinti po 25 mg. Palaukus 2 savaites, įvertinti tokio sumažinimo poveikį ir bet kokią tolimesnę dozės keitimą*.
> 150 000/μl	Nutraukti eltrombopago vartojimą. Trombocitų skaičiaus stebėjimą padažninti iki dviejų kartų per savaitę. Kai tik trombocitų skaičius tampa ≤ 100 000/μl, atnaujinti gydymą 25 mg sumažinta paros doze*.

* Pacientams, vartojantiems 25 mg eltrombopago dozę vieną kartą per parą, reikia apsvarstyti, galbūt dozavimą reikia atnaujinti, skiriant vartoti 25 mg dozę kas antrą parą.

♦ Pradėjus antivirusinį gydymą, trombocitų skaičius gali sumažėti, todėl reikia vengti staigaus eltrombopago dozės sumažinimo.

Gydymo nutraukimas

Jeigu po 2 gydymo 100 mg eltrombopago doze savaičių nepasiekiamas reikiamas trombocitų skaičius, kad būtų galima pradėti antivirusinį gydymą, eltrombopago vartojimą reikia nutraukti.

Baigiant antivirusinį gydymą, eltrombopago vartojimą reikia nutraukti, išskyrus atvejus, kai pagrįstas kitoks elgesys. Be to, gydymą gali tekti nutraukti dėl pernelyg didelio trombocitų skaičiaus atsako arba svarbių kepenų tyrimų rodmenų sutrikimų.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės keisti nebūtina. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, eltrombopagą vartoti reikia atsargiai ir juos reikia atidžiai stebėti, pavyzdžiui, matuoti kreatinino koncentraciją serume ir (arba) tirti šlapimą (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Eltrombopago negalima vartoti pacientams, kurie serga ITP ir kepenų funkcijos sutrikimu (≥ 5 balų pagal Child-Pugh skalę), išskyrus atvejus, kai laukiama nauda persveria nustatytą vartų venos trombozės riziką (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu nusprendžiama, kad eltrombopagą vartoti pacientams, kurie serga ITP ir kepenų funkcijos sutrikimu, būtina, pradinė dozė turi būti 25 mg vieną kartą per parą. Pradėjus vartoti eltrombopago dozę pacientams, kurie serga kepenų funkcijos sutrikimu, turi būti laikomasi 3 savaitių intervalo, kol bus galima didinti dozę.

Pacientams, kuriems yra lėtinė HCV infekcija ir pasireiškia trombocitopenija bei yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (≤ 6 balų pagal Child-Pugh), dozės keisti nereikia. Pacientams, kuriems yra lėtinė HCV infekcija bei kuriems pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimas, iš pradžių reikia vartoti 25 mg eltrombopago dozę vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių). Pradėjus eltrombopago dozavimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, prieš didinant dozę, turi būti laikomasi 2 savaitių intervalo.

Yra didesnė nepageidaujamų reiškinių rizika, įskaitant kepenų dekompensaciją ir tromboembolijos reiškinius (TER), pacientams, kuriems pasireiškia trombocitopenija, sergantiems progresavusia lėtine kepenų liga ir gydomiems eltrombopagu tiek ruošiantis invazinei procedūrai, tiek HCV užsikrėtusiems pacientams, kuriems taikomas antivirusinis gydymas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Senyviems pacientams

Duomenų apie eltrombopago vartojimą 65 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems ITP, nepakanka ir nėra klinikinės vyresnių kaip 85 metų pacientų, sergančių ITP, gydymo patirties. Klinikinių eltrombopago tyrimų duomenimis, eltrombopago saugumas 65 metų ir vyresnių pacientų grupėje kliniškai reikšmingai nesiskyrė nuo jaunesnių pacientų. Kiti pateikti klinikiniai duomenys atsako skirtumų senyvų ir jaunesnių pacientų organizme neparodė, bet didesnio kai kurių vyresnių asmenų jautrumo paneigti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Duomenų apie eltrombopago vartojimą vyresniems kaip 75 metų HCV užsikrėtusiems pacientams nepakanka. Gydant tokius pacientus, gydyti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Iš Rytų/Pietryčių Azijos kilę pacientai

Iš Rytų/Pietryčių Azijos kilusiems suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams, įskaitant tuos, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą eltrombopagu reikia pradėti 25 mg doze, vartojama kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Reikia ir toliau nuolat stebėti tokių pacientų trombocitų skaičių ir laikytis įprastų tolesnio dozės keitimo kriterijų.

Vaikų populiacija

Eltrombopag Viatris nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 1 metų vaikams, sergantiems ITP, kadangi duomenų apie vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą nepakanka. Eltrombopago saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams (< 18 metų), sergantiems su lėtine HCV infekcija susijusia trombocitopenija, neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tabletės turi būti išgertos ne vėliau kaip likus dviem valandoms iki arba ne anksčiau kaip praėjus keturioms valandoms po bet kurių produktų, pavyzdžiui, antacidinių vaistinių preparatų, pieno produktų (ar kitokių maisto produktų, kurių sudėtyje yra kalcio) ar mineralų papildų, kurių sudėtyje yra polivalentinių katijonų (pvz.: geležies, kalcio, magnio, aliuminio, seleno ir cinko), pavartojimo (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas eltrombopagui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

HCV užsikrėtusiems pacientams, kuriems pasireiškia trombocitopenija, sergantiems progresavusia lėtine kepenų liga, kuriai būdingos mažos albuminų koncentracijos ≤ 35 g/l arba balas pagal galutinės stadijos kepenų ligos modelį (*MELD*) (angl., *Model for End-Stage Liver Disease*) yra ≥ 10 , vartojant eltrombopagą kartu su gydymo planu, kurio pagrindą sudaro interferonas, padidėja nepageidaujamų reakcijų, įskaitant galimą mirtiną kepenų dekompenzaciją ir tromboembolijos reiškinius, rizika. Be to, gydymo nauda, palyginti su placebo, pagal pacientų, kuriems pasireiškė ilgalaikis virusologinis atsakas (IVA), dalį šiems pacientams buvo nedidelė (ypač tiems pacientams, kurių pradinė albuminų koncentracija buvo ≤ 35 g/l), palyginti su bendrąja grupe. Tokių pacientų gydymą eltrombopagu pradėti gali tik gydytojai, turintys progresavusios HCV infekcijos gydymo patirties, ir tik tada, kai intervencija yra būtina dėl trombocitopenijos rizikos arba negalėjimo taikyti antivirusinį gydymą. Jeigu nusprendžiama, kad gydymas yra kliniškai reikalingas, tokius pacientus reikia atidžiai stebėti.

Vartojimas kartu su tiesioginio poveikio antivirusiniais vaistiniais preparatais

Vartojimo kartu su tiesioginio poveikio antivirusiniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimas lėtinei hepatito C infekcijai gydyti yra patvirtintas, saugumas ir veiksmingumas neištirti.

Hepatotoksinio poveikio rizika

Dėl eltrombopago vartojimo gali atsirasti kepenų funkcijos pokyčių ir sunkus toksinis poveikis kepenims, kuris gali būti pavojingas gyvybei (žr. 4.8 skyrių).

Alanino aminotransferazės (ALT), aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumą ir bilirubino koncentracijas serume reikia išmatuoti prieš pradėdant vartoti eltrombopagą, kas 2 savaites dozės keitimo laikotarpiu ir kas mėnesį, nustačius pastovią dozę. Eltrombopagas slopina UGT1A1 ir OATP1B1, o tai gali sukelti netiesioginę hiperbilirubinemiją. Jeigu padidėja bilirubino koncentracija, turi būti atliktas frakcionavimas. Jeigu kepenų funkcijos tyrimų serume rodmenys yra nenormalūs, tyrimą per 3-5 paras reikia pakartoti. Jeigu pakartotinai nustatomi nenormalūs rodmenys, kepenų funkcijos tyrimų rodmenis reikia stebėti tol, kol pokyčiai išnyksta, stabilizuojasi arba tampa tokie, kokie buvo prieš pradėdant gydymą. Eltrombopago vartojimą reikia nutraukti, jeigu ALT aktyvumas padidėja (≥ 3 kartus virš viršutinės normos ribose [$\times$ VNR] pacientams, kurių kepenų funkcija yra normali, arba $\geq 3 \times$ viršija pradinę koncentraciją ar $> 5 \times$ VNR yra mažesnė pacientams, kurių transaminazių aktyvumas prieš gydymą buvo padidėjęs) ir:

- progresuoja arba
- išsilaiko ≥ 4 savaitių, arba
- kartu padidėja tiesioginio bilirubino koncentracija, arba
- kartu pasireiškia klinikiniai kepenų pažaidos simptomai ar kepenų funkcijos nepakankamumas.

Pacientams, kurie serga kepenų liga, eltrombopagą vartoti reikia atsargiai. Skiriant gydymą ITP arba SAA sergantiems pacientams, turi būti vartojama mažesnė pradinė eltrombopago dozė. Reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų dekompenzacija (vartojimas kartu su interferonu)

Kepenų dekompenzacija pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Reikia stebėti pacientus, kurių yra mažos pradinės albuminų koncentracijos (≤ 35 g/l) ar pradinis balas pagal *MELD* yra ≥ 10 .

Pacientams, kuriems yra lėtinė HCV infekcija su kepenų ciroze, gali būti kepenų dekompenzacijos rizika gydant alfa interferonu. Dviejų kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo HCV užsikrėtę pacientai, kuriems pasireiškė trombocitopenija, duomenimis, kepenų dekompenzacija (ascitas, hepatinė encefalopatija, kraujavimas iš varikozijų, spontaninis bakterinis peritonitas) dažniau pasireiškė eltrombopago (11 %) nei placebo grupėje (6 %). Remiantis pacientų, kurių yra mažos pradinės albuminų koncentracijos (≤ 35 g/l) ar kuriems pradinis balas pagal *MELD* yra ≥ 10 , duomenimis, kepenų dekompenzacijos rizika padidėjo 3 kartus ir padidėjo mirtinų nepageidaujamų reiškinių rizika, palyginti su tais, kurių kepenų liga buvo progresavusi mažiau. Be to, gydymo nauda,

palyginti su placebo, pagal pacientų, kuriems pasireiškė IVA, dalį šiems pacientams buvo nedidelė (ypač tiems pacientams, kurių pradinė albuminų koncentracija buvo ≤ 35 g/l), palyginti su bendrąja grupe. Tokiems pacientams eltrombopagą skirti galima tik atidžiai įvertinus laukiamos naudos ir rizikos santykį. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, turintiems šias charakteristikas, neatsiranda kepenų dekomensacijos požymių ir simptomų. Gydomo nutraukimo kriterijus žr. atitinkamoje interferono preparato charakteristikų santraukoje. Eltrombopago vartojimą reikia nutraukti, jeigu antivirusinis gydymas nutraukiamas dėl kepenų dekomensacijos.

Trombozė/tromboembolinės komplikacijos

Kontroliuojamųjų tyrimų, kuriuose dalyvavo HCV užsikrėtę pacientai, kuriems pasireiškia trombocitopenija, kuriems taikytas gydymas, kurio pagrindą sudaro interferonas ($n = 1\,439$), duomenimis, 38 iš 955 pacientų (4 %), gydytų eltrombopagu, ir 6 iš 484 pacientų (1 %) placebo grupėje pasireiškė TER. Trombozės ar tromboembolijos komplikacijos, apie kurias buvo pranešta, apėmė ir venų, ir arterijų reiškinius. Dauguma TER atvejų buvo nesunkūs ir išnyko, baigus tyrimą. Vartų venos trombozė buvo dažniausiais TER abiejose gydymo grupėse (2 % eltrombopagu gydytų pacientų grupėje, palyginti su < 1 % placebo grupe). Specifinio laikino ryšio tarp gydymo pradžios ir TER pasireiškimo nepastebėta. Pacientams, kurių pradinės albuminų koncentracijos buvo mažos (≤ 35 g/l) ar pradinis balas pagal MELD buvo ≥ 10 , TER rizika buvo 2 kartus didesnė nei tiems, kurių albuminų koncentracijos buvo didesnės. Pacientams, kurių amžius buvo ≥ 60 metų, TER rizika buvo dvigubai didesnė, palyginti su jaunesniais pacientais. Tokiems pacientams eltrombopagą galima skirti tik atidžiai įvertinus laukiamos naudos ir rizikos santykį. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams neatsiranda TER požymių ir simptomų.

Nustatyta, kad tromboembolinių reiškinių (TER) rizika padidėjo pacientams, kurie serga lėtine kepenų liga (LKL), kurie ruošiantis invazinei procedūrai 2 savaites vieną kartą per parą vartojo 75 mg eltrombopago dozę. Šešiams iš 143 (4 %) suaugusių pacientų, sergančių LKL, vartojant eltrombopagą, pasireiškė TER (visais atvejais vartų venos sistemos), TER pasireiškė ir dviems iš 145 (1 %) placebo grupės pacientų (vienu atveju vartų venos sistemos ir vienu atveju miokardo infarktas). Per 30 parų po paskutiniosios eltrombopago dozės tromboembolinės komplikacijos pasireiškė penkiems iš 6 eltrombopagu gydytų pacientų, kurių trombocitų skaičius buvo $> 200\,000/\mu\text{l}$. Eltrombopagas neskiriamas trombocitopenijai gydyti lėtine kepenų liga sergantiems pacientams, ruošiant juos invazinei procedūrai.

Klinikinių ITP gydymo eltrombopagu tyrimų duomenimis, tromboembolijos reiškiniai buvo stebėti, esant mažam ir normaliam trombocitų skaičiui. Reikia imtis atsargumo priemonių, skiriant eltrombopagą pacientams, kurie turi žinomų tromboembolijos rizikos veiksnių, įskaitant (bet ne vien tik) įgimtus (pvz., Leideno V faktorius) ar įgytus rizikos veiksnius (pvz., ATIII trūkumas, antifosfolipidinis sindromas), senyvą amžių, ilgalaikę imobilizaciją, piktybinius navikus, kontraceptikų vartojimą ir pakeičiamąją hormonų terapiją, chirurginę operaciją ar traumą, nutukimą ir rūkymą. Reikia atidžiai stebėti trombocitų skaičių ir, jeigu trombocitų skaičius viršija numatytąją ribą, reikia apsvarstyti galimybę sumažinti šio vaistinio preparato dozę arba gydymą eltrombopagu nutraukti (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems dėl kokių nors priežasčių yra padidėjusi TER rizika, reikia įvertinti rizikos ir naudos santykį.

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo atsparia SAA sirgę pacientai, metu nebuvo nustatyta nė vieno TER atvejo. Kadangi vaistinio preparato skirta tik nedideliame pacientų skaičiui, todėl šioje pacientų populiacijoje tokių reiškinių pasireiškimo rizikos atmesti negalima. Atsižvelgiant į tai, kad SAA sergantiems pacientams indikuotina didžiausia registruota vaistinio preparato dozė (150 mg per parą), ir į reakcijos pobūdį, šioje pacientų populiacijoje galima tikėtis TER pasireiškimo.

Eltrombopago negalima vartoti ITP sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (≥ 5 balų pagal Child-Pugh), išskyrus atvejus, kai laukiama nauda viršija nustatytą vartų venos trombozės riziką. Jeigu nusprendžiama, kad gydyti būtina, reikia imtis atsargumo priemonių, skiriant eltrombopagą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Kraujavimas nutraukus eltrombopago vartojimą

Nutraukus gydymą eltrombopagu, trombocitopenija greičiausiai atsinaujins. Nutraukus gydymą eltrombopagu, daugumos pacientų trombocitų skaičius per 2 savaites tampa toks, koks buvo prieš pradedant gydymą, ir dėl to padidėja kraujavimo rizika ir kai kuriais atvejais gali pasireikšti kraujavimas. Ši rizika yra didesnė, jeigu gydymas eltrombopagu nutraukiamas vartojant antikoagulantų ar trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų. Rekomenduojama baigus gydymą eltrombopagu, pagal esamas rekomendacijas atnaujinti gydymą vaistinėmis preparatais nuo ITP. Papildomos medicininės priemonės gali būti gydymo antikoaguliantais ir (arba) trombocitų funkciją slopinančiais vaistinėmis preparatais nutraukimas, antikoaguliacinio poveikio panaikinimas arba trombocitų perpylimas. Baigus gydymą eltrombopagu, reikia 4 savaites kas savaitę stebėti trombocitų skaičių.

HCV klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie didesnę kraujavimo iš virškinimo trakto atvejų, įskaitant sunkius ir mirtinus atvejus, dažnį po gydymo peginterferonu, ribavirinu ir eltrombopagu nutraukimo. Baigus gydymą, reikia stebėti, ar pacientui neatsiranda kokių nors kraujavimo iš virškinimo trakto požymių ar simptomų.

Retikulino formavimasis kaulų čiulpuose ir kaulų čiulpų fibrozės rizika

Eltrombopagas gali didinti retikulino skaidulų kaulų čiulpuose atsiradimo ar daugėjimo riziką. Kaip ir vartojant kitokius trombopoetino receptorių (TPO-R) agonistus, šio reiškinio reikšmė iki šiol nenustatyta.

Prieš pradedant eltrombopago vartojimą, reikia atidžiai ištirti periferinio kraujo tepinėlį ir nustatyti pradinius morfologinius ląstelių pokyčius. Nustačius pastovią eltrombopago dozę, kiekvieną mėnesį reikia daryti bendrąjį kraujo tyrimą (BKT) ir nustatyti skirtingų baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) skaičių. Jeigu randama nesubrendusių arba displazinių ląstelių, reikia ištirti periferinio kraujo tepinėlius ir nustatyti, ar neatsirado naujų arba nepasunkėjo buvę morfologiniai pokyčiai (t. y. lašo pavidalo eritrocitai ir branduolį turintys eritrocitai, nesubrendę leukocitai) ar citopenija (citopenijos). Jeigu paciento kraujyje randama naujų ar sunkesnių morfologinių pokyčių arba diagnozuojama citopenija (citopenijos), gydymą eltrombopagu reikia nutraukti ir apgalvotai atlikti kaulų čiulpų biopsiją, įskaitant dažymą dėl fibrozės.

Esamo mielodisplazijos sindromo (MDS) progresavimas

Yra teorinė galimybė, kad TPO-R agonistai gali skatinti esamų piktybinių kaulų čiulpų navikų, pavyzdžiui, MDS, progresavimą. TPO-R agonistai yra augimo faktoriai, kurie gali skatinti trombopoezinių kamieninių ląstelių išvešėjimą, diferenciaciją ir trombocitų gamybą. Daugiausiai TPO receptorių yra mieloidinių ląstelių paviršiuje.

Klinikinių TPO receptorių agonistų tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškė MDS, duomenimis, buvo pranešta apie trumpalaikio blastinių ląstelių skaičiaus padidėjimo ir MDS ligos progresavimo iki ūminės mieloidinės leukemijos (ŪML) atvejus.

ITP arba SAA diagnozė suaugusiems ir senyviems pacientams turi būti patvirtinta paneigus kitokias klinikoines būkles, kurioms būdinga trombocitopenija, ypač MDS diagnozę. Ligos ir gydymo metu reikia apsvarstyti būtinybę atlikti kaulų čiulpų aspiraciją ir biopsiją, ypač vyresniems kaip 60 metų pacientams, kuriems yra sisteminių simptomų arba nenormalių požymių, pavyzdžiui: padidėjęs blastinių ląstelių skaičius periferiniame kraujyje.

MDS sukeltos trombocitopenijos gydymo eltrombopagu veiksmingumas ir saugumas neištirti. Eltrombopagu ne klinikinių tyrimų metu negalima gydyti MDS sukeltos trombocitopenijos.

Citogenetiniai pokyčiai ir progresavimas iki MDS ar ŪML pacientams, kurie serga SAA

Nustatyta, kad SAA sergantiems pacientams atsiranda citogenetinių pokyčių. Nėra žinoma, ar eltrombopago vartojimas SAA sergantiems pacientams didina citogenetinių pokyčių riziką. II fazės klinikinio tyrimo (ELT112523), kuriame dalyvavo atsparia SAA sergantys pacientai, metu nustatyta, kad vartojant eltrombopago pradinę 50 mg per parą dozę (vėliau kas 2 savaites dozę didinant iki didžiausios 150 mg per parą dozės) naujų citogenetinių pokyčių pasireiškė 17,1 % suaugusių pacientų [7 iš 41 (o 4 iš jų nustatyta pokyčių 7-ojoje chromosomoje)]. Dalyvavimo tyrime trukmės iki pasireiškiant citogenetinių pokyčių mediana buvo 2,9 mėnesio.

II fazės klinikinio tyrimo (ELT116826), kuriame dalyvavo atsparia SAA sergantys pacientai, metu nustatyta, kad vartojant 150 mg eltrombopago dozę per parą (ją koreguojant pagal priklausomybę etninei grupei ir amžiui, kaip nurodyta toliau) naujų citogenetinių pokyčių pasireiškė 22,6 % suaugusių pacientų [7 iš 31 (o 3 iš jų nustatyta pokyčių 7-ojoje chromosomoje)]. Visiems 7 pacientams tyrimo pradžioje buvo nustatytas normalus citogenetinis rodmuo. Šešiams pacientams citogenetinių pokyčių nustatyta praėjus 3 mėnesiams nuo eltrombopago vartojimo pradžios, o vienam pacientui citogenetinių pokyčių nustatyta praėjus 6 mėnesiams.

Klinikinių tyrimų metu, kai SAA sergantiems pacientams buvo skiriama eltrombopago, 4 % pacientų (5 iš 133) nustatytas MDS. Laiko nuo eltrombopago vartojimo pradžios iki šios diagnozės nustatymo mediana buvo 3 mėnesiai.

SAA sergantiems pacientams, kuriems anksčiau skirtas gydymas imunosupresantais buvo neveiksmingas arba kurie anksčiau buvo intensyviai gydyti šiais vaistiniais preparatais, prieš pradėdant skirti eltrombopago, praėjus 3 mėnesiams nuo gydymo pradžios ir vėliau po 6 mėnesių rekomenduojama atlikti kaulų čiulpų tyrimą su aspiratu citogenetiniam tyrimui. Nustačius naujų citogenetinių pokyčių, turi būti apsvaistyta, ar tinka toliau vartoti eltrombopago.

Akių pokyčiai

Toksinio eltrombopago poveikio tyrimų duomenimis, graužikams pasireiškė katarakta (žr. 5.3 skyrių). Kontroliuojamųjų tyrimų, kuriuose dalyvavo HCV užsikrėtę pacientai, kuriems pasireiškia trombocitopenija, gydomi interferonu (n = 1 439), duomenimis, buvo pranešta, kad prieš pradėdant tyrimą buvusi katarakta progresavo arba katarakta atsirado 8 % eltrombopago grupės pacientų ir 5 % placebo grupės pacientų. Buvo pranešta apie tinklainės kraujosruvas, daugiausiai 1 ar 2 laipsnio, HCV užsikrėtusiems pacientams, gydytiems interferonu, ribavirinu ir eltrombopagu (2 % eltrombopago grupės pacientų ir 2 % placebo grupės pacientų). Kraujosruvos pasireiškė tinklainės paviršiuje (preretininės), po tinklaine (subretininės) arba tinklainės audinyje. Rekomenduojama įprastai stebėti pacientų akių būklę.

QT ar QTc pailgėjimas

QTc tyrimas su sveikais savanoriais, kurie vartojo 150 mg eltrombopago dozę per parą, klinikiniu požiūriu reikšmingo poveikio širdies repolarizacijai nepastebėta. Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie QTc intervalo pailgėjimą ITP sergantiems pacientams ir HCV užsikrėtusiems pacientams, kuriems pasireiškia trombocitopenija. Klinikinė šio QTc intervalo pailgėjimo atvejų reikšmė nežinoma.

Atsako į eltrombopagą išnykimas

Atsako išnykimas ar trombocitų atsako palaikymo nepakankamumas vartojant rekomenduojamas eltrombopago dozes, skatina tyrėjus ieškoti šio reiškinio priežastinių veiksnių, įskaitant retikulino padaugėjimą kaulų čiulpuose.

Vaikų populiacija

Minėti išpėjimai ir atsargumo priemonės ITP indikacijai taip pat taikomi ir vaikų populiacijoje.

Laboratorinių tyrimų trukdžiai

Eltrombopagas yra intensyvios spalvos, todėl gali iškreipti kai kurių laboratorinių tyrimų rezultatus. Gauta pranešimų apie kraujo spalvos pakitimus ir bendro bilirubino bei kreatinino koncentracijų tyrimo rezultatų netikslumus pacientams, vartojantiems eltrombopago. Jei laboratoriniai rezultatai ir klinikiniai stebėjimai yra netikslūs, pakartotinis testavimas naudojant kitą metodą gali padėti nustatyti rezultato pagrįstumą.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Eltrombopago poveikis kitiems vaistiniams preparatams

HMG CoA reduktazės inhibitoriai

Trisdešimt devynių suaugusių sveikų tiriamųjų, kurie 5 paras vartojo po 75 mg eltrombopago dozę vieną kartą per parą kartu su vienkartinę OAPPIB1 ir krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB) substrato 10 mg rozuvastatino doze, plazmoje padidėjo rozuvastatino C_{max} 103 % (90 % pasikliautinis intervalas [PI]: 82 %, 126 %) ir $AUC_{0-\infty}$ 55 % (90 % PI: 42 %, 69 %). Be to, tikimasi, kad pasireikš sąveika su kitais HMG-CoA reduktazės inhibitoriais, įskaitant atorvastatiną, fluvastatiną, lovastatiną, pravastatiną ir simvastatiną. Vartojant kartu su eltrombopagu, reikia apgalvotai vartoti mažesnę statinų dozę ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškia statinų nepageidaujamos reakcijos (žr. 5.2 skyrių).

OAPPIB1 ir KVAB substratai

Eltrombopagą vartoti kartu su OAPPIB1 (pvz., metotreksatu) ir KVAB (pvz.: topotekanu ir metotreksatu) substratais reikia atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Citochromo P450 substratai

Tyrimais su žmogaus mikrosomomis, kaip bandomuosius substratus vartojant paklitakselį ir diklofenaką, nustatyta, kad eltrombopagas (iki 100 μ mol) *in vitro* neslopina CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ir 4A9/11 izofermentų ir slopina CYP2C8 ir CYP2C9 izofermentus. Dvidešimt keturiems sveikiems savanoriams vyrams 7 paras vartojant 75 mg eltrombopago dozę vieną kartą per parą, 1A2 (kofeinas), 2C19 (omeprazolas), 2C9 (flurbiprofenas) ar 3A4 (midazolamas) izofermentų bandomųjų substratų metabolizmas žmogaus organizme nebuvo nei slopinamas, nei sužadinamas. Eltrombopagą vartojant kartu su CYP450 substratais, kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima (žr. 5.2 skyrių).

HCV proteazės inhibitoriai

Eltrombopagą vartojant kartu su telapreviru arba bocepreviru, dozės keisti nereikia. Vienkartinę 200 mg eltrombopago dozę pavartojus kartu su 750 mg telapreviro doze, vartojama kas 8 val., telapreviro ekspozicija plazmoje nepakito.

Vienkartinę 200 mg eltrombopago dozę pavartojus kartu su 800 mg bocepreviro doze, vartojama kas 8 val., bocepreviro *plotas po kreive* ($AUC_{(0-7)}$) nepakito, bet C_{max} padidėjo 20 %, o C_{min} sumažėjo 32 %. Klinikinė C_{min} sumažėjimo reikšmė nenustatyta. Rekomenduojama sustiprinti klinikinį ir laboratorinį HCV slopinimo stebėjimą.

Kitų vaistinių preparatų poveikis eltrombopagui

Ciklosporinas

Pastebėtas eltrombopago ekspozicijos sumažėjimas, kartu skiriant 200 mg ir 600 mg ciklosporino (KVAB inhibitoriaus). Kartu paskyrus 200 mg ciklosporino dozę, eltrombopago C_{max} ir $AUC_{0-\infty}$ rodmenys sumažėjo atitinkamai 25 % ir 18 %. Kartu paskyrus 600 mg ciklosporino dozę, eltrombopago C_{max} ir $AUC_{0-\infty}$ rodmenys sumažėjo atitinkamai 39 % ir 24 %. Gydomo metu galima koreguoti eltrombopago dozavimą pagal paciento trombocitų skaičių (žr. 4.2 skyrių). Trombocitų skaičius turėtų būti stebimas bent kartą per savaitę nuo 2 iki 3 savaičių, kai eltrombopagas yra skiriamas kartu su ciklosporinu. Atsižvelgiant į šių trombocitų skaičių, gali reikėti didinti eltrombopago dozę.

Polivalentiniai katijonai (chelataidara)

Susiformuoja eltrombopago chelatai su polivalentiniais katijonais, pavyzdžiui, geležimi, kalciumu, magniu, aliuminiu, seleno ir cinku. Pavartojus vienkartinę 75 mg eltrombopago dozę kartu su polivalentinių katijonų turinčiais antacidiniais vaistiniais preparatais (1 524 mg aliuminio hidroksido ir 1 425 mg magnio karbonato), sumažėjo eltrombopago $AUC_{0-\infty}$ plazmoje 70 % (90 % PI: 64 %, 76 %) ir C_{max} 70 % (90 % PI: 62 %, 76 %). Eltrombopagas turi būti išgertas ne vėliau kaip likus dviem valandoms iki arba ne anksčiau kaip praėjus keturioms valandoms po bet kurių produktų, pavyzdžiui, antacidinių vaistinių preparatų, pieno produktų ar mineralų papildų, kurių sudėtyje yra polivalentinių katijonų, vartojimo, kad būtų išvengta eltrombopago absorbcijos sumažėjimo dėl chelatodaros (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Lopinaviras/ritonaviras

Eltrombopagą vartojant kartu su lopinaviru/ritonaviru, gali sumažėti eltrombopago koncentracija. Tyrimas su 40 sveikų savanorių parodė, kad pavartojus vienkartinę 100 mg eltrombopago dozę kartu su kartotinėmis po 400 mg/100 mg lopinaviro/ritonaviro dozėmis du kartus per parą, eltrombopago $AUC_{0-\infty}$ plazmoje sumažėjo 17 % (90 % PI: 6,6 %, 26,6 %). Todėl eltrombopagą vartojant kartu su lopinaviru/ritonaviru reikia imtis atsargumo priemonių. Pradėjus arba baigus gydymą lopinaviru/ritonaviru, reikia atidžiai stebėti trombocitų skaičių, kad būtų galima tinkamai keisti eltrombopago dozę.

CYP1A2 ir CYP2C8 inhibitoriai ir induktoriai

Eltrombopagas metabolizuojamas įvairiais būdais, įskaitant CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 ir UGT1A3 veikiamą metabolizmą (žr. 5.2 skyrių). Nesitikima, kad vaistiniai preparatai, kurie slopina arba sužadina vieną fermentą, reikšmingai veiktų eltrombopago koncentracijas plazmoje. Vis dėlto vaistiniai preparatai, kurie slopina arba sužadina keletą fermentų, gali didinti (pvz., fluvoksaminas) arba mažinti (pvz., rifampicinas) eltrombopago koncentracijas.

HCV proteazės inhibitoriai

Vaistinių preparatų farmakokinetinės (FK) sąveikos tyrimo duomenys rodo, kad vienos 200 mg eltrombopago dozės pavartojimas kartu su kartotinėmis 800 mg bocepreviro dozėmis kas 8 valandas arba 750 mg telapreviro dozėmis kas 8 valandas nekeičia eltrombopago ekspozicijos plazmoje iki klinikiniu požiūriu reikšmingo lygmens.

Vaistiniai preparatai, kuriais gydoma ITP

Klinikinių tyrimų metu kartu su eltrombopagu buvo vartojami šie vaistiniai preparatai, kuriais gydoma ITP: kortikosteroidai, danazolas ir (arba) azatioprinas, imunoglobulinas į veną (IVIG) ir anti-D imunoglobulinas. Eltrombopagą vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriais gydoma ITP, reikia stebėti trombocitų skaičių, kad būtų išvengta trombocitų skaičiaus padidėjimo virš rekomenduojamų ribų (žr. 4.2 skyrių).

Sąveika su maistu

Eltrombopago tablečių ar miltelių geriamajai suspensijai pavartojus kartu su maistu, kuriame yra daug kalcio (pvz., kartu su pieno produktais), reikšmingai sumažėjo eltrombopago $AUC_{0-\infty}$ ir C_{max} rodikliai plazmoje. Tuo tarpu, eltrombopago pavartojus likus 2 valandoms iki arba praėjus 4 valandoms po maisto, kuriame yra daug kalcio, vartojimo arba kartu su maistu, kuriame yra mažai kalcio [< 50 mg kalcio], eltrombopago ekspozicija plazmoje kliniškai reikšmingai nepakito (žr. 4.2 skyrių).

Paskyrus vienkartinę 50 mg eltrombopago tabletės farmacinės formos dozę kartu su įprastiniais pusryčiais, kuriuose yra daug kalorijų ir daug riebalų (įskaitant pieno produktus), vidutinis eltrombopago $AUC_{0-\infty}$ rodiklis plazmoje sumažėjo 59 %, o vidutinis C_{max} rodiklis plazmoje sumažėjo 65 %.

Paskyrus vienkartinę 25 mg eltrombopago miltelių geriamajai suspensijai farmacinės formos dozę kartu su maistu, kuriame yra daug kalcio, vidutinis kiekis riebalų ir vidutinis kiekis kalorijų, vidutinis eltrombopago $AUC_{0-\infty}$ rodiklis plazmoje sumažėjo 75 %, o vidutinis C_{max} rodiklis plazmoje sumažėjo 79 %. Šis ekspozicijos sumažėjimas buvo ne toks ryškus, kai vienkartinę 25 mg eltrombopago miltelių geriamajai suspensijai farmacinės formos dozę buvo paskirta likus 2 valandoms iki maisto, kuriame yra daug kalcio, vartojimo (vidutinis $AUC_{0-\infty}$ rodiklis sumažėjo 20 %, o vidutinis C_{max} rodiklis sumažėjo 14 %).

Maistas, kuriame yra mažai kalcio (< 50 mg kalcio), įskaitant vaisius, neriebių kumpių, jautieną bei nepraturtintas vaisių sultis (kai nepridėta kalcio, magnio ar geležies), nepraturtintą sojos pieną ir nepraturtintus grūdų patiekalus, reikšmingai neįtakojo eltrombopago ekspozicijos plazmoje, nepriklausomai nuo kalorijų ir riebalų kiekio maiste (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie eltrombopago vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Eltrombopago nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Vaisingos moterys/vyrų ir moterų kontracepcija

Eltrombopago nerekomenduojama vartoti vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar eltrombopago ir (ar) metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad eltrombopago greičiausiai prasiskverbia į pieną (žr. 5.3 skyrių). Taigi pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo eltrombopagu.

Vaisingumas

Žiurkių patinų ir patelių vislumas nepakito, kai ekspozicijos buvo panašios į atsirandančias žmogaus organizme. Vis dėlto rizikos žmogui paneigti negalima (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Eltrombopagas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Įvertinant paciento gebėjimą vykdyti veiklą, kurią atliekant, reikia greitos reakcijos, motorinių ir pažinimo įgūdžių, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir duomenis apie eltrombopago nepageidaujamas reakcijas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Imuninė trombocitopenija suaugusiesiems ir vaikams

Eltrombopago saugumas buvo įvertintas analizuojant suaugusiųjų pacientų (n = 763) apibendrintus dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų TRA100773A ir B, TRA102537 (RAISE) bei TRA113765 tyrimų duomenis; šių tyrimų metu 403 pacientams buvo skirta eltrombopago, o 179 pacientų – placebo. Be to, kartu buvo analizuojami užbaigtų atvirųjų (n = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) ir TRA112940 tyrimų duomenys (žr. 5.1 skyrių). Tiriamojo vaistinio preparato pacientai vartojo iki 8 metų (EXTEND tyrimo metu). Svarbiausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo hepatotoksinis poveikis ir trombozės ar tromboembolijos reiškiniai. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė ne mažiau kaip 10 % pacientų, buvo pykinimas, viduriavimas, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas ir nugaros skausmas.

Eltrombopago saugumas vaikų populiacijos pacientams (1-17 metų), kurie anksčiau buvo gydyti nuo ITP, buvo įrodytas atlikus du tyrimus (n = 171) (žr. 5.1 skyrių). PETIT2 (TRA115450) tyrimas buvo dviejų dalių, dvigubai koduotas ir atvirasis, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas tyrimas. Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems iki 13 savaičių atsitiktinės atrankos tyrimo laikotarpiu buvo paskirta vartoti eltrombopago (n = 63) arba placebo (n = 29). PETIT (TRA108062) buvo trijų dalių, išdėstytų kohortų, atvirasis ir dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas tyrimas. Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems iki 7 savaičių buvo paskirta vartoti eltrombopago (n = 44) arba placebo (n = 21). Nepageidujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į stebėtąjį suaugusiems pacientams, tačiau stebėta kai kurių papildomų nepageidujamų reakcijų, pažymėtų ♦ toliau esančioje lentelėje. Dažniausios nepageidujamos reakcijos, kurios pasireiškė 1 metų ir vyresniems vaikams, sirgusiems ITP (≥ 3 % ir dažniau nei vartojant placebo), buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nazofaringitas, kosulys, karščiavimas, pilvo skausmas, burnos ir ryklės skausmas, dantų skausmas ir rinorėja.

Trombocitopenija susijusi su HCV infekcija suaugusiems pacientams

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 vartojusiųjų eltrombopago) ir ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami, daugiacentriai tyrimai, skirti įvertinti eltrombopago veiksmingumą ir saugumą pacientams, kuriems nustatyta su HCV infekcija susijusi trombocitopenija ir kuriems buvo galima pradėti skirti antivirusinį gydymą. HCV tyrimų saugumo vertinimo populiaciją sudarė visi randomizuoti pacientai, kuriems dvigubai koduotu tyrimo laikotarpiu buvo skiriama tiriamojo vaistinio preparato ENABLE 1 tyrimo 2-osios dalies metu (eltrombopago vartojusiųjų n = 450, placebo grupė n = 232) bei ENABLE 2 tyrimo metu (eltrombopago vartojusiųjų n = 506, placebo grupė n = 252). Pacientų duomenys buvo analizuojami, atsižvelgiant į skirtą gydymą (bendroji dvigubai koduota saugumo vertinimo populiacija, eltrombopago vartojusiųjų n = 955 ir placebo grupė n = 484). Svarbiausios sunkios nepageidujamos reakcijos buvo hepatotoksinis poveikis ir trombozės ar tromboembolijos reiškiniai. Dažniausios nepageidujamos reakcijos, kurios pasireiškė ne mažiau kaip 10 % pacientų, buvo galvos skausmas, anemija, sumažėjęs apetitas, kosulys, pykinimas, viduriavimas, hiperbilirubinemija, alopecija, niežėjimas, raumenų skausmas, karščiavimas, nuovargis, į gripą panašus negalavimas, astenija, šaltkrėtis ir edema.

Sunki aplazinė anemija suaugusiems pacientams

Eltrombopago vartojimo saugumas sunkia aplazine anemija sergantiems pacientams buvo įvertintas atlikus vienos šakos, atvirąjį tyrimą (n = 43), kurio metu 11 pacientų (26 %) vaistinio preparato vartojo > 6 mėnesius, o 7 pacientai (16 %) – daugiau kaip 1 metus (žr. 5.1 skyrių). Dažniausios nepageidujamos reakcijos, kurios pasireiškė ne mažiau kaip 10 % pacientų, buvo galvos skausmas, svaigulys, kosulys, burnos ir ryklės skausmas, rinorėja, pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas,

transaminazių aktyvumo padidėjimas, sąnarių skausmas, galūnių skausmas, raumenų skausmas, nuovargis ir karščiavimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios ITP sirgusių suaugusiųjų tyrimų metu (n = 763), ITP sirgusių vaikų tyrimų metu (n = 171), HCV tyrimų metu (n = 1 520), SAA tyrimų metu (n = 43) arba po vaistinio preparato pateikimo į rinką, išvardytos atitinkamai toliau pagal *MedDRA* organų sistemų klases ir dažnį. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias. Nepageidaujamų reakcijų dažnio kategorijų apibūdinimai pagrįsti tokiu susitarimu (pagal *CIOMS III* klasifikaciją): labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

ITP tyrimo populiacija

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Nazofaringitas*, viršutinių kvėpavimo takų infekcija*
	Dažnas	Faringitas, gripas, burnos pūslelinė, pneumonija, sinusitas, tonzilitas, kvėpavimo takų infekcija, dantenų uždegimas
	Nedažnas	Odos infekcija
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatiksinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Nedažnas	Tiesiosios ir riestinės žarnos vėžys
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Anemija, eozinofilija, leukocitozė, trombocitopenija, hemoglobino koncentracijos sumažėjimas, baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas
	Nedažnas	Anizocitozė, hemolizinė anemija, mielocitozė, nesubrendusių neutrofilų skaičiaus padidėjimas, mielocitų buvimas, trombocitų skaičiaus padidėjimas, hemoglobino koncentracijos padidėjimas
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Hipokalemija, apetito sumažėjimas, šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje padidėjimas
	Nedažnas	Anoreksija, podagra, hipokalcemija
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Miego sutrikimas, depresija
	Nedažnas	Apatija, nuotaikos pokyčiai, verksmingumas
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Parestezija, hipestezija, somnolencija, migrena
	Nedažnas	Tremoras, pusiausvyros sutrikimas, dizestezija, hemiparezė, migrena su aura, periferinė neuropatija, periferinė sensorinė neuropatija, kalbos sutrikimas, toksinė neuropatija, kraujagyslinis galvos skausmas
Akių sutrikimai	Dažnas	Akių sausmė, neryškus matymas, akies skausmas, regėjimo aštrumo sumažėjimas
	Nedažnas	Lęšiuko padrumstėjimas, astigmatizmas, žievinė katarakta, ašarojimo sustiprėjimas, kraujavimas į tinklainę, tinklainės pigmento epiteliopatija, regėjimo sutrikimas, nenormalūs regėjimo aštrumo tyrimų duomenys, blefaritas, sausasis keratokonjunktyvitas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažnas	Ausų skausmas, svaigimas
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Tachikardija, ūminis miokardo infarktas, kardiovaskulinis sutrikimas, cianozė, sinusinė tachikardija, QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Giliųjų venų trombozė, hematoma, kraujo samplūdis į veidą ir kaklą
	Nedažnas	Embolija, paviršinis tromboflebitas, paraudimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Kosulys*
	Dažnas	Burnos ir ryklės skausmas*, rinorėja*
	Nedažnas	Plaučių embolija, plaučių infarktas, nosies diskomfortas, pūslės burnoje ir gerklėje, nosies ančių sutrikimas, miego apnėjos sindromas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas, viduriavimas
	Dažnas	Burnos išopėjimas, dantų skausmas*, vėmimas, pilvo skausmas*, kraujavimas iš burnos, dujų kaupimasis virškinimo trakte * Labai dažnas ITP sergančių vaikų tarpe
	Nedažnas	Burnos džiūvimas, liežuvio skausmas, pilvo skausmingumas, išmatų spalvos pokytis, apsinuodijimas maistu, peristaltikos sustiprėjimas, vėmimas krauju, burnos diskomfortas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažnas	Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas†
	Dažnas	Aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas†, hiperbilirubinemija, nenormali kepenų funkcija
	Nedažnas	Cholestazė, kepenų pažaida, hepatitas, vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas, alopecija, pernelyg stiprus prakaitavimas, išplitęs niežėjimas, taškinė kraujosruva
	Nedažnas	Dilgėlinė, dermatozė, šaltas prakaitas, paraudimas, melanozė, pigmentacijos sutrikimas, odos spalvos pokytis, odos lupimasis
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Nugaros skausmas
	Dažnas	Mialgija, raumenų spazmas, skeleto raumenų skausmas, kaulų skausmas
	Nedažnas	Raumenų silpnumas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Proteinurija, kreatinino koncentracijos padidėjimas kraujyje, trombozinė mikroangiopatija su inkstų nepakankamumu‡
	Nedažnas	Inkstų funkcijos nepakankamumas, leukociturija, sisteminės raudonosios vilkligės sukeltas nefritas, naktinis šlapinimasis, šlapalo koncentracijos padidėjimas, šlapimo baltymo/kreatinino santykio padidėjimas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažnas	Menoragija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Karščiavimas*, krūtinės skausmas, astenija * Labai dažnas ITP sergančių vaikų tarpe
	Nedažnas	Karščio jutimas, kraujosruva kraujagyslės įdūrimo vietoje, įtampos jutimas, žaizdos uždegimas, negalavimas, svetimkūnio pojūtis

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Tyrimai	Dažnas	Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje
	Nedažnas	Albuminų koncentracijos kraujyje padidėjimas, bendros baltymų koncentracijos kraujyje padidėjimas, albuminų koncentracijos kraujyje sumažėjimas, šlapimo pH padidėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažnas	Nudegimas saulėje

- ♦ Papildomos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vaikų (nuo 1 iki 17 metų) tyrimų metu.
- † Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas ir aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas gali pasireikšti kartu, bet rečiau.
- ‡ Apibendrintas terminas apjungiant pirmaeilius terminus ūminė inkstų pažeida ir inkstų nepakankamumas.

HCV tyrimo populiacija (vartojimas kartu su antivirusiniu gydymu interferonu ir ribavirinu)

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Šlapimo takų infekcinė liga, viršutinių kvėpavimo organų infekcinė liga, bronchitas, nazofaringitas, gripas, burnos pūslelinė
	Nedažnas	Gastroenteritas, faringitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Dažnas	Piktybinis kepenų navikas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Anemija
	Dažnas	Limfopenija
	Nedažnas	Hemolizinė anemija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Apetito sumažėjimas
	Dažnas	Hiperglikemija, nenormalus kūno masės mažėjimas
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Depresija, nerimas, miego sutrikimas
	Nedažnas	Sumišimo būklė, susijaudinimas
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Svaigulys, dėmesio sutrikimas, skonio pojūčio sutrikimas, hepatinė encefalopatija, letargija, atminties sutrikimas, parestezija
Akių sutrikimai	Dažnas	Katarakta, tinklainės eksudacija, akių sausmė, akies pageltimas, kraujavimas į tinklainę
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažnas	Svaigimas
Širdies sutrikimai	Dažnas	Palpitacijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Kosulys
	Dažnas	Dusulys, burnos ir gerklės skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, produktyvus kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas, viduriavimas
	Dažnas	Vėmimas, ascitas, pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, dispepsija, burnos džiūvimas, vidurių užkietėjimas, pilvo išsipūtimas, dantų skausmas, stomatitas, gastroezofaginio reflukso liga, hemorojus, diskomfortas pilve, stemplės varikozės
	Nedažnas	Kraujavimas iš stemplės varikozijų, gastritas, aftinis stomatitas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	Hiperbilirubinemija, gelta, vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas
	Nedažnas	Vartų venos trombozė, kepenų funkcijos nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Niežėjimas
	Dažnas	Išbėrimas, odos sausmė, egzema, niežtintysis išbėrimas, paraudimas, pernelyg stiprus prakaitavimas, išplitęs niežėjimas, alopecija
	Nedažnas	Odos pažeidimai, pakitusi odos spalva, odos hiperpigmentacija, naktinis prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Mialgija
	Dažnas	Artralgija, raumenų spazmai, nugaros skausmas, galūnės skausmas, griaučių raumenų skausmas, kaulų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Trombozinė mikroangiopatija su ūminiu inkstų nepakankamumu [†] , dizurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Karščiavimas, nuovargis, į gripą panašus negalavimas, astenija, šaltkrėtis
	Dažnas	Izolimas, skausmas, negalavimas, reakcija injekcijos vietoje, nekardialinis krūtinės skausmas, edema, periferinė edema
	Nedažnas	Niežėjimas injekcijos vietoje, išbėrimas injekcijos vietoje, diskomfortas krūtinėje
Tyrimai	Dažnas	Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas, kūno masės sumažėjimas, baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas, hemoglobino koncentracijos sumažėjimas, neutrofilų skaičiaus sumažėjimas, tarptautinio normalizuotojo santykio padidėjimas, aktyvintojo dalinio tromboplastino laiko pailgėjimas, gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas, albuminų koncentracijos kraujyje sumažėjimas
	Nedažnas	QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje

[†] Apibendrintas terminas apjungiant pirmaeilius terminus oligurija, inkstų nepakankamumas ir inkstų funkcijos sutrikimas.

SAA tyrimo populiacija

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Neutropenija, blužnies infarktas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Geležies perteklius, sumažėjęs apetitas, hipoglikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nerimas, depresija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas, svaigulys
	Dažnas	Sinkopė
Akių sutrikimai	Dažnas	Akių sausmė, katarakta, akių gelta, neryškus matymas, regos sutrikimas, „muselės“ stiklakūnyje
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Kosulys, gerklės ir ryklės skausmas, rinorėja
	Dažnas	Kraujavimas iš nosies

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas, pykinimas, kraujavimas iš dantenų, pilvo skausmas
	Dažnas	Pūslių susidarymas burnos gleivinėje, burnos skausmas, vėmimas, diskomforto pojūtis pilve, vidurių užkietėjimas, pilvo pūtimas, disfagija, pakitusi išmatų spalva, liežuvio patinimas, sutrikusi virškinimo trakto motorika, meteorizmas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažnas	Padidėjęs transaminazių aktyvumas
	Dažnas	Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje (hiperbilirubinemija), gelta
	Dažnis nežinomas	Vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas* * Gauti pranešimai apie vaistinio preparato sukeltus kepenų pažeidimus, kurie pasireiškė ITP ir HCV sergantiems pacientams.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Petechijos, išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė, odos pažaida, makulinis išbėrimas
	Dažnis nežinomas	Pakitusi odos spalva, odos hiperpigmentacija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Artralgija, galūnių skausmas, raumenų spazmas
	Dažnas	Nugaros skausmas, mialgija, kaulų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Chromaturija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis, karščiavimas, šaltkrėtis
	Dažnas	Astenija, periferinė edema, negalavimas
Tyrimai	Dažnas	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Trombozės ar tromboemboliniai reiškiniai (TER)

Trijų kontroliuojamųjų ir dviejų nekontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, TER pasireiškė 17 iš 19 suaugusiųjų pacientų, kurie sirgo ITP ir vartojo eltrombopagą (n = 446). Tai buvo (išvardyti pasireiškimo dažnio mažėjimo tvarka) giliųjų venų trombozė (n = 6), plaučių embolija (n = 6), ūminis miokardo infarktas (n = 2), smegenų infarktas (n = 2), embolija (n = 1) (žr. 4.4 skyrių).

Placebu kontroliuojamojo tyrimo (n = 288, saugumo populiacija) duomenimis, po 2 savaičių gydymo vaistiniu preparatu ruošiantis invazinei procedūrai, 6 iš 143 (4 %) suaugusių pacientų, sergančių lėtine kepenų liga ir vartojusių eltrombopagą, pasireiškė 7 vartų venos sistemos TER ir 2 iš 145 (1 %) placebo grupės pacientų pasireiškė 3 TER. Penkiems iš 6 eltrombopagu gydytų pacientų pasireiškė TER, kai trombocitų skaičius buvo > 200 000/μl.

Specifinių rizikos veiksnių šiems TER patyrusiems pacientams nenustatyta, išskyrus > 200 000/μl trombocitų skaičių (žr. 4.4 skyrių).

Kontroliuojamųjų tyrimų, kuriuose dalyvavo HCV užsikrėtę pacientai, kuriems pasireiškė trombocitopenija (n = 1 439), duomenimis, TER pasireiškė 38 iš 955 pacientų (4 %), gydytų eltrombopagu, ir 6 iš 484 placebo grupės pacientų (1 %). Vartų venos trombozė buvo dažniausias TER abiejose gydymo grupėse (2 % eltrombopagu gydytų pacientų, palyginti su < 1 % vartojančių placebo) (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kurių albuminų koncentracijos buvo mažos (≤ 35 g/l) arba balas pagal MELD buvo ≥ 10, TER rizika buvo 2 kartus didesnė nei tiems, kurių albuminų koncentracijos buvo didesnės. Pacientams, kuriems buvo ≥ 60 metų, TER rizika buvo dvigubai didesnė, palyginti su jaunesniais pacientais.

Kepenų dekompensacija (vartojant kartu su interferonu)

Ciroze sergantiems pacientams, kuriems yra lėtinė HCV infekcija, gali būti didesnė kepenų dekompensacijos rizika, taikant gydymą alfa interferonu. Dviejų kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo HCV užsikrėtę pacientai, kuriems pasireiškė trombocitopenija, duomenimis, apie kepenų dekompensaciją (ascitas, hepatinė encefalopatija, kraujavimas iš varikozijų, spontaninis bakterinis peritonitas) dažniau buvo pranešta eltrombopago (11 %) nei placebo grupėje (6 %). Pacientams, kurių pradinės albuminų koncentracijos buvo mažos (≤ 35 g/l) arba pradinis balas pagal MELD buvo ≥ 10 , kepenų dekompensacijos rizika buvo 3 kartus didesnė ir padidėjo mirtino nepageidaujamo reiškimo rizika, palyginti su tais, kurių kepenų liga buvo mažiau progresavusi. Eltrombopagą tokiems pacientams galima skirti tik atidžiai įvertinus laukiamos naudos ir rizikos santykį. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kurie turi šias charakteristikas, neatsiranda kepenų dekompensacijos požymių ir simptomų (žr. 4.4 skyrių).

Hepatotoksinis poveikis

Kontroliuojamųjų klinikinių lėtinės ITP gydymo eltrombopagu tyrimų duomenimis, serume padidėjo ALT ir AST aktyvumas bei padidėjo bilirubino koncentracija (žr. 4.4 skyrių). Tokie pokyčiai dažniausiai buvo lengvi (1-2 laipsnio), grįžtami ir nebuvo susiję su kliniškai reikšmingais simptomais, kurie galėtų rodyti kepenų funkcijos sutrikimą. Trijų placebo kontroliuojamųjų lėtinės ITP tyrimų su suaugusiais duomenimis, 1 pacientui placebo grupėje ir 1 pacientui eltrombopago grupėje atsirado 4 laipsnio kepenų funkcijos tyrimų rodmenų pokyčiai. Dviejų placebo kontroliuojamųjų tyrimų, kuriuose dalyvavo lėtine ITP sirgę vaikai (nuo 1 iki 17 metų), duomenimis, ALT aktyvumo padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR nustatytas 4,7 % ir 0 % pacientų, atitinkamai, vartojusių eltrombopago ir placebo.

Dviejų kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo HCV užsikrėtę pacientai, metu buvo pranešta apie ALT ar AST aktyvumo padidėjimą $\geq 3 \times$ VNR atitinkamai 34 % ir 38 % pacientų eltrombopago ir placebo grupėse. Daugumai pacientų, vartojančių eltrombopagą kartu su peginterferonu ir ribavirinu, pasireiškia netiesioginė hiperbilirubinemija. Apskritai buvo pranešta, kad bendrojo bilirubino koncentracija padidėjo $\geq 1,5 \times$ VNR atitinkamai 76 % ir 50 % pacientų eltrombopago ir placebo grupėse. Vienos šakos II fazės monoterapijos tyrimo, kuriame dalyvavo atsparia SAA sirgę pacientai, metu bendrai ALT ar AST aktyvumo padidėjimas $>3 \times$ VNR kartu su bendrojo (netiesioginio) bilirubino koncentracijos padidėjimu $> 1,5 \times$ VNR nustatytas 5 % pacientų. Bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas $> 1,5 \times$ VNR pasireiškė 14 % pacientų.

Trombocitopenija nutraukus gydymą

Trijų kontroliuojamųjų klinikinių ITP tyrimų duomenimis, nutraukus gydymą, laikinas trombocitų skaičiaus sumažėjimas iki mažesnio nei pradinis lygmens nustatytas 8 % eltrombopago ir 8 % placebo grupės pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Retikulino padaugėjimas kaulų čiulpuose

Vykdamą programą, nė vienam pacientui nenustatyta klinikiniu požiūriu reikšmingų kaulų čiulpų pokyčių ar klinikinių reiškinių, kurie galėtų rodyti kaulų čiulpų funkcijos sutrikimą. Nedideliame ITP sergančių pacientų skaičiui gydymas eltrombopagu buvo nutrauktas dėl retikulino formavimosi kaulų čiulpuose (žr. 4.4 skyrių).

Citogenetiniai pokyčiai

II fazės klinikinio tyrimo (ELT112523), kuriame dalyvavo atsparia SAA sergantys pacientai, metu nustatyta, kad vartojant eltrombopago pradinę 50 mg per parą dozę (vėliau kas 2 savaites dozę didinant iki didžiausios 150 mg per parą dozės) naujų citogenetinių pokyčių pasireiškė 17,1 % suaugusių pacientų [7 iš 41 (o 4 iš jų nustatyta pokyčių 7-ojoje chromosomoje)]. Dalyvavimo tyrime trukmės iki pasireiškiant citogenetinių pokyčių mediana buvo 2,9 mėnesio.

II fazės klinikinio tyrimo (ELT116826), kuriame dalyvavo atsparia SAA sergantys pacientai, metu nustatyta, kad vartojant 150 mg eltrombopago dozę per parą (ją koreguojant pagal priklausomybę etninei grupei ir amžiui, kaip nurodyta toliau) naujų citogenetinių pokyčių pasireiškė 22,6 % suaugusių pacientų [7 iš 31 (o 3 iš jų nustatyta pokyčių 7-ojoje chromosomoje)]. Visiems 7 pacientams tyrimo pradžioje buvo nustatytas normalus citogenetinis rodmuo. Šešiems pacientams citogenetinių pokyčių nustatyta praėjus 3 mėnesiams nuo eltrombopago vartojimo pradžios, o vienam pacientui citogenetinių pokyčių nustatyta praėjus 6 mėnesiams.

Piktybinės kraujo ligos

Vienos šakos, atvirojo tyrimo, kuriame dalyvavo SAA sergantys pacientai, metu trims pacientams (7 %) po gydymo eltrombopagu nustatytas MDS, o dviejų tebevykstančių tyrimų (ELT116826 ir ELT116643) metu atitinkamai 1 iš 28 (4 %) ir 1 iš 62 (2 %) pacientų nustatyta MDS arba ŪML.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju gali labai padidėti trombocitų skaičius ir dėl to pasireikšti trombozė (tromboembolinės komplikacijos). Perdozavimo atveju turi būti apsvaistytas ir skiriama per burną vartoti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metalų katijonų, pavyzdžiui, kalcio, aliuminio ar magnio vaistinių preparatų, kad susidarytų eltrombopago chelatai ir dėl to sumažėtų vaistinio preparato absorbcija. Turi būti atidžiai stebimas trombocitų skaičius. Gydymas eltrombopagu turi būti atnaujintas laikantis dozavimo ir vartojimo rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie vieną perdozavimo atvejį, kai pacientas išgėrė 5 000 mg eltrombopago. Pranešta apie šias nepageidaujamąs reakcijas: lengvą išbėrimą, trumpalaikę bradikardiją, ALT ir AST aktyvumo padidėjimą ir nuovargį. Kepenų fermentų aktyvumas išmatuotas praėjus nuo 2 iki 18 parų po vaistinio preparato išgėrimo, didžiausi AST rodmenys 1,6 karto viršijo VNR, ALT 3,9 karto viršijo VNR ir bendrojo bilirubino 2,4 karto viršijo VNR. Trombocitų skaičius praėjus 18 parų po vaistinio preparato išgėrimo buvo 672 000/μl, o didžiausias trombocitų skaičius buvo 929 000/μl. Visi reiškiniai po gydymo išnyko be pasekmių.

Tik nereikšminga dalis eltrombopago šalinama per inkstus ir didelė jo dalis prisijungia prie plazmos baltymų, taigi manoma, kad hemodializė nėra veiksmingas būdas eltrombopago eliminacijai pagreitinti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihemoraginiai vaistiniai preparatai, kiti sisteminio poveikio hemostatikai, ATC kodas – B02BX05.

Veikimo mechanizmas

TPO yra svarbiausias citokinas, kuris dalyvauja megakariocitų ir trombocitų gamybos reguliavime bei yra endogeninis TPO-R ligandas. Eltrombopagas sąveikauja su žmogaus TPO-R transmembraniniu domenu ir pradeda signalizuoti kaskadą, panašią į endogeninio trombopoetino (TPO) (bet ne identišką) bei skatina proliferaciją ir diferenciaciją iš kaulų čiulpių kamieninių ląstelių.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Imuninės (pirminės) trombocitopenijos (ITP) tyrimai

Dviem III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotu būdu atliktais placebo kontroliuojamaisiais *RAISE* (TRA102537) ir TRA100773B tyrimais bei dviem atvirais *REPEAT* (TRA108057) ir *EXTEND* (TRA105325) tyrimais įvertintas eltrombopago saugumas ir veiksmingumas suaugusiems pacientams, anksčiau gydytiems nuo ITP. Eltrombopago skirta vartoti iš viso 277 ITP sergantiems pacientams ne trumpiau kaip 6 mėnesius ir 202 pacientams ne trumpiau kaip 1 metus. Vienos šakos II fazės *TAPER* (CETB115J2411) tyrimo metu buvo vertinamas eltrombopago saugumas ir veiksmingumas bei jo gebėjimas sukelti ilgalaikį atsaką po gydymo nutraukimo 105 suaugusiems ITP sergantiems pacientams, kurių liga recidyvavo po pirmos eilės gydymo kortikosteroidais arba kuriems nebuvo atsako skiriant šį pirmos eilės gydymą.

Dvigubai koduotu būdu atlikti placebo kontroliuojamieji tyrimai

RAISE

197 ITP sergantys pacientai atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes ir vartojo eltrombopagą ($n = 135$) arba placebo ($n = 62$). Suskirstymas atsitiktiniu būdu į grupes buvo sluoksniuojamas pagal tai, pašalinta ar nepašalinta blužnis, vaistinių preparatų nuo ITP vartojimą prieš pradedant gydymą ir pradinį trombocitų skaičių. Eltrombopago dozė per 6 gydymo mėnesius buvo keičiama, atsižvelgiant į individualų trombocitų skaičių. Visi pacientai gydymo pradžioje vartojo 50 mg eltrombopago dozę. Nuo 29 gydymo paros iki gydymo pabaigos 15-28 % eltrombopagu gydytų pacientų vartojo palaikomąją ≤ 25 mg vaistinio preparato dozę, o 29-53 % vartojo 75 mg dozę.

Be to, pacientai galėjo palaipsniui mažinti kartu vartojamų vaistinių preparatų nuo ITP dozę ir jiems galėjo būti taikomas skubios pagalbos gydymas, atsižvelgiant į įprastas vietines priežiūros priemones. Daugiau nei pusė visų pacientų kiekvienoje gydymo grupėje anksčiau vartojo ≥ 3 vaistinių preparatų nuo ITP ir 36 % anksčiau buvo atlikta blužnies pašalinimo operacija.

Prieš pradedant gydymą, vidutinis trombocitų skaičius abiejose gydymo grupėse buvo 16 000/ μ l ir eltrombopago grupėje visų apsilankymų, pradedant nuo 15 paros, gydymo metu jų skaičius buvo didesnis kaip 50 000/ μ l. Priešingai, vidutinis trombocitų skaičius placebo grupėje tyrimo metu liko $< 30\,000/\mu$ l.

Trombocitų skaičiaus atsakas 50 000-400 000/ μ l ribose, netaikant skubios pagalbos gydymo, per 6 mėnesių gydymo laikotarpį buvo pasiektas reikšmingai didesnei daliai pacientų eltrombopago grupėje ($p < 0,001$). Penkiasdešimt keturiems procentams eltrombopagu gydytų pacientų ir 13 % placebo vartojusių pacientų pasiekė tokį atsaką lygi po 6 gydymo savaitių. Panašus trombocitų atsakas buvo palaikomas tyrimo metu 52 % ir 16 % pacientų, kurie reagavo į vaistinį preparatą 6 mėnesių gydymo laikotarpio pabaigoje.

3 lentelė. Antriniai RAISE tyrimo veiksmingumo duomenys

	Eltrombopagas n = 135	Placebas n = 62
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys		
Vidutinis kaupiamasis savaičių, kuriomis trombocitų skaičius buvo $\geq 50\,000$ – $400\,000/\mu\text{l}$, skaičius (SN)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacientų, kuriems $\geq 75\%$ įvertinimų buvo numatyto rodmens ribose ($50\,000$ – $400\,000/\mu\text{l}$), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -reikšmė ^a	< 0,001	
Pacientai, kuriems per 6 mėnesių laikotarpį bet kuriuo metu pasireiškė kraujavimas (1-4 laipsnio pagal PSO), n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -reikšmė ^a	0,012	
Pacientai, kuriems per 6 mėnesių laikotarpį bet kuriuo metu pasireiškė kraujavimas (2-4 laipsnio pagal PSO), n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -reikšmė ^a	0,002	
Prireikė skubios pagalbos gydymo, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -reikšmė ^a	0,001	
Pacientai, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo taikytas gydymas nuo ITP (n)	63	31
Pacientai, kurie bandė sumažinti (nutraukti) prieš pradedant tyrimą taikytą gydymą, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -reikšmė ^a	0,016	

a Logistinės regresijos modelis, koreguotas pagal randomizacijos sluoksniuotės kintamąjį.

b 21 iš 63 (33 %) eltrombopagu gydytų pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą vartojo vaistinių preparatų nuo ITP, ilgam nutraukė visų prieš pradedant tyrimą vartotų vaistinių preparatų nuo ITP vartojimą.

Prieš pradedant tyrimą, daugiau kaip 70 % ITP sergančių pacientų kiekvienoje gydymo grupėje nenurodė jokio kraujavimo (1-4 laipsnio pagal PSO) ir daugiau kaip 20 % nurodė kliniškai reikšmingą kraujavimą (2-4 laipsnio pagal PSO). Eltrombopagu gydytų pacientų, kuriems nepasireiškė joks kraujavimas (1-4 laipsnio) ir joks reikšmingas kraujavimas (2-4 laipsnio), palyginti su buvusiu prieš pradedant tyrimą, dalis per 6 mėnesių gydymo laikotarpį nuo 15 paros iki gydymo pabaigos sumažėjo maždaug 50 %.

TRA100773B

Pirminė vertinamoji baigtis buvo ITP sergančių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, apibūdinamas trombocitų skaičiaus padidėjimu $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ 43-čią parą, palyginti su pradiniu $< 30\,000/\mu\text{l}$, dalis. Pacientai, kurie nutraukė gydymą pirma laiko dėl trombocitų skaičiaus $> 200\,000/\mu\text{l}$, buvo laikomi pacientais, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą, o tie, kurie nutraukė gydymą dėl bet kurių kitų priežasčių, buvo laikomi pacientais, kurie nereagavo į gydymą, nepriklausomai nuo trombocitų skaičiaus. Iš viso 114 pacientų, kuriems anksčiau buvo taikytas gydymas nuo ITP, atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes ir vartojo eltrombopagą (n = 76) arba placebą (n = 38).

4 lentelė. TRA100773B tyrimo veiksmingumo duomenys

	Eltrombopagas n = 74	Placebas n = 38
Svarbiausios pirminės vertinamosios baigtys		
Veiksmingumo analizei tinkami pacientai, n	73	37
Pacientai, kurių trombocitų skaičius po iki 42 parų dozavimo buvo ≥ 50 000/μl (palyginti su prieš tyrimą buvusiu skaičiumi < 30 000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -reikšmė ^a	< 0,001	
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys		
Pacientai, kuriems 43-čią parą diagnozuotas kraujavimas, n	51	30
Kraujavimas (1-4 laipsnio pagal PSO) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -reikšmė ^a	0,029	

a Logistinės regresijos modelis, koreguotas pagal randomizacijos sluoksniuotės kintamąjį.

Abiejų (*RAISE* ir TRA100773B) tyrimų duomenimis, atsakas į eltrombopagą, palyginti su placebo, buvo panašus, nepriklausomai nuo to, ar suskirstymo į grupes metu buvo vartojama vaistinių preparatų nuo ITP, buvo ar nebuvo pašalinta blužnis ir buvusio pradinio trombocitų skaičiaus ($\leq 15\,000/\mu\text{l}$, $> 15\,000/\mu\text{l}$).

RAISE ir TRA100773B tyrimų duomenimis, ITP sergančių pacientų, kurių trombocitų skaičius prieš pradedant tyrimą buvo $\leq 15\,000/\mu\text{l}$, trombocitų vidutinis rodmuo nepasiekė numatyto lygmens ($> 50\,000/\mu\text{l}$), nors abiejų tyrimų metu 43 % eltrombopagu gydytų pacientų pasireiškė atsakas po 6 gydymo savaičių. Be to, *RAISE* tyrimo duomenimis, 42 % eltrombopagu gydytų pacientų, kurių trombocitų skaičius prieš pradedant tyrimą buvo $\leq 15\,000/\mu\text{l}$, reagavo 6 mėnesių gydymo laikotarpiu pabaigoje. Nuo 42 iki 60 % eltrombopagu gydytų *RAISE* tyrimo tiriamųjų nuo 29 paros iki gydymo pabaigos vartojo 75 mg dozę.

Atvirieji nekontroliuojamieji tyrimai

REPEAT (TRA108057)

Tai atviras kartotinių dozių tyrimas (3 ciklai, kuriuos sudarė 6 gydymo savaitės ir po jų daroma 4 savaičių pertrauka be gydymo) parodė, kad epizodiškai vartojant eltrombopagą kartotiniaisiais ciklais, atsakas neišnyko.

EXTEND (TRA105325)

Šio tęstinio atvirojo būdu atlikto tyrimo metu eltrombopagą vartojo 302 ITP sergantys pacientai: 218 pacientų vaistinio preparato vartojo 1 metus, 180 pacientų vaistinio preparato vartojo 2 metus, 107 vaistinio preparato vartojo 3 metus, 75 vaistinio preparato vartojo 4 metus, 34 vaistinio preparato vartojo 5 metus ir 18 pacientų vaistinio preparato vartojo 6 metus. Prieš pradedant vartoti eltrombopagą, vidutinis pradinis trombocitų skaičius buvo $19\,000/\mu\text{l}$. Vidutinis trombocitų skaičius po 1, 2, 3, 4, 5, 6 ir 7 gydymo metų tyrimo laikotarpiu buvo atitinkamai $85\,000/\mu\text{l}$, $85\,000/\mu\text{l}$, $105\,000/\mu\text{l}$, $64\,000/\mu\text{l}$, $75\,000/\mu\text{l}$, $119\,000/\mu\text{l}$ ir $76\,000/\mu\text{l}$.

TAPER (CETB115J2411)

Tai vienos šakos II fazės tyrimas su ITP sergančiais pacientais, kuriems gydymas eltrombopagu buvo paskirtas nepriklausomai nuo diagnozės nustatymo laiko po to, kai pirmos eilės gydymas kortikosteroidu buvo neveiksmingas. Į tyrimą buvo įtraukti iš viso 105 pacientai, kuriems buvo paskirta 50 mg kartą per parą eltrombopago dozė (25 mg kartą per parą dozė skirta iš Rytų / Pietryčių Azijos kilusiems pacientams). Gydymo laikotarpiu eltrombopago dozė buvo koreguojama, atsižvelgiant į trombocitų skaičių kiekvienam pacientui, siekiant pasiekti $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ rodmenį.

Iš šių 105 pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimą ir kuriems buvo skirta bent viena eltrombopago dozė, 69 pacientai (65,7 %) baigė gydymą, o 36 pacientai (34,3 %) nutraukė gydymą anksčiau laiko.

Ilgalaikio atsako, nustatomo baigus gydymą, analizė
Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems nustatytas ilgalaikis atsakas baigus gydymą iki 12-ojo mėnesio. Pacientams, kuriems buvo pasiektas $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ trombocitų skaičius ir kuriems 2 mėnesius šis skaičius išliko maždaug $100\,000/\mu\text{l}$ (nebuvo nustatoma mažesnių kaip $70\,000/\mu\text{l}$ rodmenų), buvo leidžiama laipsniškai mažinti eltrombopago dozę ir nutraukti gydymą. Ilgalaikis atsakas baigus gydymą buvo nustatomas tuomet, kai pacientui iki 12-ojo mėnesio trombocitų skaičius išliko $\geq 30\,000/\mu\text{l}$, nepasireiškė kraujavimo atvejų ar nereikėjo skirti gelbstinčiojo gydymo, tiek vaistinio preparato dozės mažinimo laikotarpiu, tiek ir nutraukus gydymą.

Dozės mažinimo laikotarpio trukmė buvo individuali, priklausomai nuo pradinės vaistinio preparato dozės ir paciento atsako. Dozės mažinimo schema rekomendavo dozę mažinti po 25 mg kas 2 savaites, jeigu trombocitų skaičius išlikdavo stabilus. Paros dozę sumažinus iki 25 mg ir tokią skiriant 2 savaites, vėliau 25 mg dozė buvo skiriama kas antrą parą 2 savaites iki gydymo nutraukimo. Iš Rytų / Pietryčių Azijos kilusiems pacientams dozė buvo mažinama mažesniais intervalais po 12,5 mg kas antrą savaitę. Jeigu buvo nustatomas ligos recidyvas (apibrėžtas kaip trombocitų skaičius $< 30\,000/\mu\text{l}$), pacientams buvo siūloma skirti naują gydymo eltrombopagu kursą pradedant nuo atitinkamos pradinės dozės.

Aštuoniasdešimt devyniems pacientams (84,8 %) buvo pasiektas visiškas atsakas (trombocitų skaičius $\geq 100\,000/\mu\text{l}$) (1 žingsnis, 5 lentelė), o 65 pacientams (61,9 %) visiškas atsakas išliko bent 2 mėnesius, kai nebuvo nustatoma mažesnių kaip $70\,000/\mu\text{l}$ trombocitų skaičiaus rodmenų (2 žingsnis, 5 lentelė). Keturiasdešimt keturiems pacientams (41,9 %) eltrombopago dozę buvo galima sumažinti iki gydymo nutraukimo, ir jiems trombocitų skaičius išliko $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ bei nepasireiškė kraujavimo atvejų ir nereikėjo skirti gelbstinčiojo gydymo (3 žingsnis, 5 lentelė).

Tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis jo tikslas, t. y. buvo įrodyta, kad 32 iš 105 į tyrimą įtrauktų pacientų (30,5 %; $p < 0,0001$; 95 % PI: 21,9; 40,2) skiriamas eltrombopagas iki 12-ojo mėnesio sukėlė ilgalaikį atsaką baigus gydymą, kai nepasireiškė kraujavimo atvejų ar nereikėjo skirti gelbstinčiojo gydymo (4 žingsnis, 5 lentelė). 20 iš 105 į tyrimą įtrauktų pacientų (19,0 %; 95 % PI: 12,0; 27,9) ilgalaikis atsakas išliko iki 24-ojo mėnesio po gydymo pabaigos, kai nepasireiškė kraujavimo atvejų ar nereikėjo skirti gelbstinčiojo gydymo (5 žingsnis, 5 lentelė).

Ilgalaikio atsako, nustatyto po gydymo pabaigos iki 12-ojo mėnesio, trukmės mediana buvo 33,3 savaitės (mažiausioji-didžiausioji reikšmės: 4-51), o ilgalaikio atsako, nustatyto po gydymo pabaigos iki 24-ojo mėnesio, trukmės mediana buvo 88,6 savaitės (mažiausioji-didžiausioji reikšmės: 57-107).

Sumažinus vaistinio preparato dozę ir nutraukus gydymą eltrombopagu, 12 pacientų atsakas išnyko, 8 iš jų atnaujino gydymą eltrombopagu, o 7 pacientams atsakas atsistatė.

2 metų trukmės būklės stebėjimo laikotarpiu 6 iš 105 pacientų (5,7 %) pasireiškė tromboembolijos atvejų, iš kurių 3 pacientams (2,9 %) nustatyta giliųjų venų trombozė, 1 pacientui (1,0 %) – paviršinių venų trombozė, 1 pacientui (1,0 %) – kaverninio sinuso trombozė, 1 pacientui (1,0 %) – galvos smegenų kraujotakos sutrikimas ir 1 pacientui (1,0 %) nustatyta plaučių embolija. Iš šių 6 pacientų, 4 pacientams nustatyta tromboembolijos atvejų, kurie įvertinti kaip 3-iojo ar didesnio sunkumo laipsnio, o 4 pacientams nustatyta tromboembolijos atvejų, kurie buvo įvertinti kaip sunkūs. Mirtį lėmusių atvejų nenustatyta.

Dvidešimčiai iš 105 pacientų (19,0 %) nustatyta nesunkių, vidutinio sunkumo ar sunkių kraujavimo atvejų, kurie pasireiškė skiriant gydymą ir prieš pradedant mažinti vaistinio preparato dozę. Penkiems iš 65 pacientų (7,7 %), kuriems buvo pradėta mažinti vaistinio preparato dozę, jos mažinimo laikotarpiu pasireiškė nesunkių ar vidutinio sunkumo kraujavimo atvejų. Dozės mažinimo laikotarpiu sunkių kraujavimo atvejų nebuvo nustatyta. Dviem iš 44 pacientų (4,5 %), kurie sumažino vaistinio preparato dozę ir nutraukė gydymą eltrombopagu, pasireiškė nesunkių ar vidutinio sunkumo kraujavimo atvejų po gydymo nutraukimo ir iki 12-ojo mėnesio. Šiuo laikotarpiu sunkių kraujavimo atvejų nebuvo nustatyta. Nė vienam iš pacientų, kurie nutraukė eltrombopago vartojimą ir perėjo į

antrųjų tyrimo metų stebėjimo laikotarpį, antraisiais metais nebuvo nustatyta kraujavimo atvejų. 2 metų trukmės stebėjimo laikotarpiu buvo nustatyti du mirtini intrakranijinio kraujavimo atvejai. Abu atvejai pasireiškė skiriant gydymą, o ne dozės mažinimo ar gydymo nutraukimo laikotarpiu. Šie reiškiniai nebuvo įvertinti kaip susiję su tiriamojo vaistinio preparato vartojimu.

Bendroji saugumo duomenų analizė atitiko anksčiau nustatytus saugumo duomenis, o eltrombopago naudos ir rizikos santykis ITP sergantiems pacientams išliko nepakitęs.

5 lentelė. Pacientų dalis, kuriems pasiektas ilgalaikis atsakas baigus gydymą, nustatytas 12-ąjį mėnesį ir 24-ąjį mėnesį (išsamios analizės grupėje) TAPER tyrimo metu

		Visi pacientai N = 105		Hipotezės testavimas	
		n (%)	95 % PI	p reikšmė	Atmesti H0
1 žingsnis:	Pacientai, kuriems bent kartą pasiektas trombocitų skaičius $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
2 žingsnis:	Pacientai, kuriems trombocitų skaičius išliko stabilus 2 mėnesius po to, kai buvo pasiektas $100\ 000/\mu\text{l}$ skaičius (skaičius nebuvo mažesnis nei $70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
3 žingsnis:	Pacientai, kurie galėjo sumažinti eltrombopago dozę iki gydymo nutraukimo, kuriems trombocitų skaičius išliko $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bei nepasireiškė kraujavimo atvejų ir nereikėjo skirti jokio gelbstinčiojo gydymo	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
4 žingsnis:	Pacientai, kuriems pasiektas ilgalaikis atsakas baigus gydymą ir atsakas išliko iki 12-ojo mėnesio, kuriems trombocitų skaičius išliko $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bei nepasireiškė kraujavimo atvejų ir nereikėjo skirti jokio gelbstinčiojo gydymo	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	< 0,0001*	Taip
5 žingsnis:	Pacientai, kuriems pasiektas ilgalaikis atsakas baigus gydymą ir atsakas išliko nuo 12-ojo mėnesio iki 24-ojo mėnesio, kuriems trombocitų skaičius išliko $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bei nepasireiškė kraujavimo atvejų ir nereikėjo skirti jokio gelbstinčiojo gydymo	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N – bendrasis pacientų skaičius gydymo grupėje. Tai vardiklis procentiniams (%) apskaičiavimams.

n – pacientų skaičius atitinkamoje kategorijoje.

95 % PI rodmuo dažnių pasiskirstymui buvo apskaičiuotas naudojant tiksliojo *Clopper-Pearson* metodą. *Clopper-Pearson* testas buvo naudojamas vertinant, ar pacientų, kuriems pasiektas atsakas, dalis buvo > 15 %. Nurodytos PI ir p reikšmės.

* Rodo statistškai reikšmingas reikšmes (vienakrypčio testo), kai yra 0,05 lygmuo.

Atsako, nustatyto skiriant gydymą, analizės rezultatai pagal laiką nuo ITP diagnozės nustatymo. Atlikta *ad-hoc* duomenų analizė visiems 105 pacientams, vertinant laiką nuo ITP diagnozės nustatymo ir siekiant įvertinti eltrombopago atsaką keturiose skirtingose ITP kategorijose pagal laiką nuo diagnozės nustatymo (naujai nustatyta ITP diagnozė ar iki < 3 mėnesių trunkanti liga, nuo 3 iki < 6 mėnesių trunkanti ITP, 6-12 mėnesių trunkanti ITP ir lėtinė ≤ 12 mėnesių trunkanti ITP). 49 % pacientų (n = 51) ITP diagnozė buvo nustatyta prieš mažiau nei 3 mėnesius, 20 % pacientų (n = 21) – prieš nuo 3 iki < 6 mėnesių, 17 % pacientų (n = 18) – prieš nuo 6 iki ≤ 12 mėnesių, o 14 % pacientų (n = 15) – prieš > 12 mėnesių.

Iki duomenų analizės datos (2021 m. spalio 22 d.) pacientų ekspozicijos eltrombopagu trukmės mediana (Q1-Q3) buvo 6,2 mėnesio (2,3-12,0 mėnesio). Trombocitų skaičiaus tyrimo pradžioje mediana (Q1-Q3) buvo $16\ 000/\mu\text{l}$ (7 800-28 000/ μl).

Trombocitų skaičius atsakas, apibrėžiamas kaip trombocitų skaičius $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, nustatytas bent kartą iki 9-osios savaitės neskiriant gelbstinčiojo gydymo, buvo pasiektas 84 % pacientų (95 % PI: 71-93 %), kuriems buvo naujai nustatyta ITP diagnozė, 91 % pacientų (95 % PI: 70-99 %) ir 94 %

pacientų (95 % PI: 73-100 %), kuriems buvo persistuojanti ITP (t. y. ITP diagnozė nustatyta atitinkamai prieš nuo 3 iki < 6 mėnesių ir prieš nuo 6 iki ≤ 12 mėnesių), bei 87 % pacientų (95 % PI: 60-98 %), kuriems nustatyta lėtinė ITP.

Visiško atsako, apibrėžiamo kaip trombocitų skaičius $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, nustatytas bent kartą iki 9-osios savaitės neskiriant gelbstinčiojo gydymo, dažnis buvo 75 % (95 % PI: 60-86 %) pacientams, kuriems buvo naujai nustatyta ITP diagnozė, 76 % (95 % PI: 53-92 %) ir 72 % (95 % PI: 47-90 %) pacientams, kuriems buvo persistuojanti ITP (ITP diagnozė nustatyta atitinkamai nuo 3 iki < 6 mėnesių ir nuo 6 iki ≤ 12 mėnesių), bei 87 % (95 % PI: 60-98 %) pacientams, kuriems nustatyta lėtinė ITP.

Ilgalaikio atsako, apibrėžiamo kaip trombocitų skaičius $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, nustatytas bent 6-iuose iš 8 paeiliui atliktų tyrimų per pirmuosius 6 tyrimo mėnesius, neskiriant gelbstinčiojo gydymo, dažnis buvo 71 % (95 % PI: 56-83 %) pacientams, kuriems buvo naujai nustatyta ITP diagnozė, 81 % (95 % PI: 58-95 %) ir 72 % (95 % PI: 47-90,3 %) pacientams, kuriems buvo persistuojanti ITP (ITP diagnozė nustatyta atitinkamai nuo 3 iki < 6 mėnesių ir nuo 6 iki ≤ 12 mėnesių), bei 80 % (95 % PI: 52-96 %) pacientams, kuriems nustatyta lėtinė ITP.

Vertinant pagal PSO Kraujavimo skalę, pacientų, kuriems buvo naujai nustatyta ITP diagnozė ir kuriems buvo persistuojanti ITP bei kuriems nebuvo pasireiškusi kraujavimo, dalis 4-ąją savaitę svyravo nuo 88 % iki 95 %, lyginant su nuo 37 % iki 57 % dalimi, nustatyta tyrimo pradžioje. Lėtinė ITP sergančių pacientų atitinkama dalis buvo 93 %, lyginant su 73 % dalimi, nustatyta tyrimo pradžioje.

Eltrombopago saugumo savybės, nustatytos visose ITP kategorijose, buvo panašios bei atitiko žinomas vaistinio preparato saugumo savybes.

Nėra atlikta palyginamųjų eltrombopago ir kitų gydymo galimybių (pvz., splenektomijos) klinikinių tyrimų. Prieš pradėdant gydymą, turėtų būti apsvarstytas ilgalaikio eltrombopago vartojimo saugumas.

Vaikų populiacija (vaikai nuo 1 iki 17 metų)

Eltrombopago saugumas ir veiksmingumas vaikams buvo ištirti atlikus du tyrimus.

TRA115450 (PETIT2)

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo ilgalaikis atsakas, apibūdinamas kaip eltrombopago vartojusių pacientų, kuriems pasiektas $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ trombocitų skaičius išliko bent 6-8 savaites (neskiriant gelbstinčiojo gydymo) tarp 5-osios ir 12-osios dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių tyrimo laikotarpio savaitių, dalis, lyginant su placebo grupės pacientais. Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems lėtinė ITP diagnozė nustatyta mažiausiai prieš 1 metus ir kuriems nustatytas atsparumas bent vienam anksčiau skirtam gydymui nuo ITP arba kuriems nustatytas atkrytis po šio gydymo, arba kuriems nebuvo galima tęsti kitokio ITP gydymo dėl medicininių priežasčių, ir kuriems nustatytas trombocitų skaičius buvo $< 30\ 000/\mu\text{l}$. Devyniasdešimt du pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į trijų amžiaus grupių kohortas ir (santykiu 2:1) jiems buvo paskirta vartoti eltrombopago ($n = 63$) arba placebo ($n = 29$). Eltrombopago dozė galėjo būti koreguojama individualiai, atsižvelgiant į pacientui nustatytą trombocitų skaičių.

Tyrimo duomenimis, reikšmingai didesnei eltrombopago vartojusių pacientų daliai (40 %), lyginant su placebo grupe (3 %), buvo pasiekta pagrindinė vertinamoji baigtis (šansų santykis: 18,0 [95 % PI: 2,3, 140,9] $p < 0,001$); o šis rodiklis buvo panašus visose trijose amžiaus grupių kohortose (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Ilgalaikio trombocitų atsako dažniai pagal amžiaus grupių kohortas lėtine ITP sirgusiems vaikams

	Eltrombopagas n/N (%) [95 % PI]	Placebas n/N (%) [95 % PI]
Kohorta 1 (12-17 metų)	9/23 (39 %) [20 %, 61 %]	1/10 (10 %) [0 %, 45 %]
Kohorta 2 (6-11 metų)	11/26 (42 %) [23 %, 63 %]	0/13 (0 %) [N/T]
Kohorta 3 (1-5 metų)	5/14 (36 %) [13 %, 65 %]	0/6 (0 %) [N/T]

Statistiškai mažesnei daliai eltrombopago vartojusių pacientų, lyginant su placebo grupe, atsitiktinių imčių tyrimo laikotarpiu prireikė skirti gelbstintįjį gydymą (19 % [12/63], lyginant su 24 % [7/29], $p = 0,032$).

Prieš pradėdant tyrimą, 71 % eltrombopago vartojančiųjų grupei priskirtų pacientų ir 69 % placebo grupei priskirtų pacientų pranešė, kad jiems buvo pasireiškęs koks nors kraujavimo atvejis (1-4 laipsnio pagal PSO). Po 12 savaičių eltrombopago vartojusių pacientų, kuriems pasireiškė koks nors kraujavimo atvejis, dalis nuo pradinių reikšmių sumažėjo perpus (36 %). Tuo tarpu po 12 savaičių koks nors kraujavimo atvejis pasireiškė 55 % placebo grupės pacientų.

Pacientams buvo leidžiama nutraukti anksčiau skirtą gydymą nuo ITP arba sumažinti jo dozes tik atvirojo tyrimo laikotarpio metu; ir 53 % (8 iš 15) pacientų galėjo nutraukti ($n = 7$) anksčiau skirtą gydymą nuo ITP (dažniausia tai buvo kortikosteroidai) arba sumažinti jų dozes ($n = 1$), ir jiems neprireikė skirti gelbstinčiojo gydymo.

TRA108062 (PETIT)

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems buvo bent kartą pasiektas $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ trombocitų skaičius tarp 1-osios ir 6-osios atsitiktinių imčių tyrimo laikotarpio savaičių, dalis. Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems ITP nustatyta mažiausiai prieš 6 mėnesius ir kuriems nustatytas atsparumas bent vienam anksčiau skirtam gydymui nuo ITP arba kuriems nustatytas atkrytis po šio gydymo ir kuriems nustatytas trombocitų skaičius buvo $< 30\,000/\mu\text{l}$ ($n = 67$). Atsitiktinių imčių tyrimo laikotarpiu pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į tris amžiaus grupių kohortas ir (santykiu 2:1) jiems buvo paskirta vartoti eltrombopago ($n = 45$) arba placebo ($n = 22$). Eltrombopago dozė galėjo būti koreguojama individualiai, atsižvelgiant į pacientui nustatytą trombocitų skaičių.

Tyrimo duomenimis, reikšmingai didesnei eltrombopago vartojusių pacientų daliai (62 %), lyginant su placebo grupe (32 %), buvo pasiekta pagrindinė vertinamoji baigtis (šansų santykis: 4,3 [95 % PI: 1,4, 13,3] $p = 0,011$).

Ilgalaikis atsakas buvo gautas 50 % pacientų, kuriems nustatytas pradinis atsakas, per 20 iš 24 savaičių PETIT 2 tyrimo metu ir per 15 iš 24 savaičių PETIT tyrimo metu.

Su lėtiniu hepatitu C susijusios trombocitopenijos tyrimai

Trombocitopenijos gydymo eltrombopagu saugumas ir veiksmingumas pacientams, užsikrėtusiems HCV infekcija, buvo įvertintas dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu. *ENABLE 1* tyrime buvo taikytas antivirusinis gydymas peginterferonu alfa-2a kartu su ribavirinu ir *ENABLE 2* tyrime buvo vartotas peginterferonas alfa-2b kartu su ribavirinu. Pacientai nevartojo tiesioginio poveikio antivirusinių vaistinių preparatų. Abiejų tyrimų duomenimis, į tyrimą buvo priimti pacientai, kurių trombocitų skaičius buvo $< 75\,000/\mu\text{l}$, ir jie buvo grupuojami pagal trombocitų skaičių ($< 50\,000/\mu\text{l}$ ir nuo $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ iki $< 75\,000/\mu\text{l}$), patikros HCV RNR ($< 800\,000\text{ TV/ml}$ ir $\geq 800\,000\text{ TV/ml}$) ir HCV genotipą (2/3 genotipo ir 1/4/6 genotipo).

Pradinės ligos charakteristikos buvo panašios abiejuose tyrimuose ir atitiko HCV užsikrėtusių pacientų, kuriems diagnozuota kompensuota cirozė, populiacijos savybes. Dauguma pacientų buvo

užsikrėtę 1 genotipo HCV (64 %) ir buvo diagnozuota tiltinė fibrozė ar cirozė. Trisdešimt vienas procentas pacientų pirmiau buvo gydyti nuo HCV, daugiausiai pegiliuotu interferonu kartu su ribavirinu. Pradinio trombocitų skaičiaus mediana abiejose grupėse buvo 59 500/μl: atitinkamai 0,8 %, 28 % ir 72 % į tyrimą priimtų pacientų trombocitų skaičiai buvo < 20 000/μl, < 50 000/μl ir ≥ 50 000/μl.

Šie tyrimai turėjo dvi fazes: fazę prieš antivirusinį gydymą ir antivirusinio gydymo fazę. Fazės prieš antivirusinį gydymą metu pacientai atviru būdu vartojo eltrombopagą trombocitų skaičiui padidinti iki ≥ 90 000/μl *ENABLE* 1 tyrime ir iki ≥ 100 000/μl *ENABLE* 2 tyrime. Laikotarpio, per kurį buvo pasiektas numatytasis ≥ 90 000/μl (*ENABLE* 1) arba ≥ 100 000/μl (*ENABLE* 2) trombocitų skaičius, mediana buvo 2 savaitės.

Abiejų tyrimų svarbiausioji veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo ilgalaikis virusologinis atsakas (IVA), kuris apibūdinamas procentine dalimi pacientų, kurių mėginiuose neaptikta HCV-RNR, 24-tą savaitę po planuoto gydymo laikotarpio pabaigos.

Abiejų HCV tyrimų duomenimis, reikšmingai didesnei eltrombopagu gydytų pacientų daliai (n = 201, 21 %) buvo pasiektas IVA, palyginti su tais, kurie vartojo placebo (n = 65, 13 %) (žr. 7 lentelę). Pacientų, kuriems pasireiškė IVA, dalies pagerėjimas visuose atsitiktinių imčių pogrupiuose buvo panašus (pagal pradinį trombocitų skaičių [< 50 000, palyginti su > 50 000), virusų koncentraciją [< 800 000 TV/ml, palyginti su ≥ 800 000 TV/ml] ir genotipą [2/3, palyginti su 1/4/6]).

7 lentelė. Virusologinis atsakas HCV užsikrėtusiems pacientams *ENABLE* 1 ir *ENABLE* 2 tyrimuose

	Bendri duomenys		<i>ENABLE</i> 1 ^a		<i>ENABLE</i> 2 ^b	
Pacientai, kuriems buvo pasiektas numatytas trombocitų skaičius ir pradėtas antivirusinis gydymas ^c	1 439 iš 1 520 (95 %)		680 iš 715 (95 %)		759 iš 805 (94 %)	
	Eltrombopagas	Placebas	Eltrombopagas	Placebas	Eltrombopagas	Placebas
Bendras pacientų, kurie perėjo į antivirusinio gydymo fazę, skaičius	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
	% dalis pacientų, kuriems buvo pasiektas virusologinis atsakas					
Visi IVA atvejai ^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV RNR genotipas</i>						
2/3 genotipas	35	25	35	24	34	25
1/4/6 genotipas ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Albuminų koncentracijos</i> ^f						
≤ 35 g/l	11	8				
> 35 g/l	25	16				
<i>MELD balas</i> ^f						
> 10	18	10				
≤ 10	23	17				

a Eltrombopagas vartotas kartu su peginterferonu alfa-2a (180 μg vieną kartą per savaitę 48 savaites 1/4/6 genotipo atveju ir 24 savaites 2/3 genotipo atveju) kartu su ribavirinu (800-1 200 mg per parą, padalyta į 2 atskiras dozes per burną).

b Eltrombopagas vartotas kartu su peginterferonu alfa-2b (1,5 μg/kg vieną kartą per savaitę 48 savaites 1/4/6 genotipo atveju ir 24 savaites 2/3 genotipo atveju) kartu su ribavirinu (800-1 400 mg per burną, padalyta į 2 atskiras dozes).

c Numatytasis trombocitų skaičius buvo ≥ 90 000/μl *ENABLE* 1 ir ≥ 100 000/μl *ENABLE* 2. *ENABLE* 1 duomenimis, 682 pacientams atsitiktiniu būdu buvo paskirtas antivirusinis gydymas. Vis dėlto 2 pacientai atšaukė sutikimą, prieš paskiriant antivirusinį gydymą.

d *p* reikšmė < 0,05 vartojant eltrombopagą, palyginti su placebo.

e 64 % pacientų, dalyvavusių *ENABLE* 1 ir *ENABLE* 2, buvo užsikrėtę 1 genotipo virusais.

f Vėlesnė (*post-hoc*) analizė.

Kitos antrinės šių tyrimų išvados buvo šios: reikšmingai mažiau pacientų, gydytų eltrombopagu, pirmiau planuoto laiko nutraukė antivirusinį gydymą, palyginti su vartojusiais placebo (45 %, palyginti su 60 %, $p = < 0,0001$). Didesnei daliai eltrombopagą vartojusių pacientų neppureikė jokio antivirusinių vaistinių preparatų dozės sumažinimo, palyginti su vartojusiais placebo (45 %, palyginti su 27 %). Vartojant eltrombopagą, vėliau ir mažiau kartų teko mažinti peginterferono dozę.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės savybės

TRA100773A ir TRA100773B tyrimų duomenys apie eltrombopago koncentracijas 88 ITP sergančių pacientų plazmoje buvo sujungti su 111 sveikų suaugusių tiriamųjų farmakokinetikos analizės populiacijoje duomenimis. Pateikti eltrombopago $AUC_{(0-\tau)}$ ir C_{max} pacientų, sergančių ITP, plazmoje rodmenys (8 lentelė).

8 lentelė. Eltrombopago nusistovėjusios pusiausvyrinės koncentracijos farmakokinetikos rodmenų suaugusiųjų, sergančių ITP, plazmoje geometrinis vidurkis (95 % pasikliautinis intervalas)

Eltrombopago dozė (vieną kartą per parą)	n	$AUC_{(0-\tau)}$ ^a (µg.val./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 $AUC_{(0-\tau)}$ ir C_{max} , remiantis vėlesniu FK populiacijoje analizės įvertinimu.

Eltrombopago koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu duomenys, kurie buvo gauti ištyrus 590 pacientų, užsikrėtusių HCV, kurie dalyvavo III fazės tyrimuose TPL103922/ENABLE 1 ir TPL108390/ENABLE 2, buvo sujungti su duomenimis HCV užsikrėtusių pacientų, kurie dalyvavo II fazės tyrime TPL102357, ir sveikų suaugusių tiriamųjų populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis. Eltrombopago C_{max} ir $AUC_{(0-\tau)}$ plazmoje rodmenys, kurie buvo nustatyti HCV užsikrėtusiems pacientams, dalyvavusiems III fazės tyrimuose, pateikti pagal kiekvieną tirtą dozę 9 lentelėje.

9 lentelė. Eltrombopago nusistovėjusios pusiausvyrinės koncentracijos plazmoje rodmenų geometrinis vidurkis (95 % PI) pacientams, kuriems yra diagnozuota lėtinė HCV infekcija

Eltrombopago dozė (vieną kartą per parą)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ (µg.val./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)

Pateikti duomenų geometriniai vidurkiai (95 % PI).

$AUC_{(0-\tau)}$ ir C_{max} pagrįsti populiacijos farmakokinetikos rodmenų *post-hoc* įverčiais, vartojant didžiausią dozę pagal kiekvieno paciento duomenis.

Absorbcija ir biologinis prieinamumas

Didžiausia absorbuoto eltrombopago koncentracija atsiranda praėjus 2-6 valandoms po išgėrimo. Vartojant eltrombopagą kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais ir kitais produktais, kurių sudėtyje

yra polivalentinių katijonų, pavyzdžiui, pieno produktais ir mineralų papildais, reikšmingai sumažėja eltrombopago ekspozicija (žr. 4.2 skyrių). Santykinio biologinio prieinamumo tyrimo su suaugusiaisiais duomenimis, pavartojus eltrombopago miltelių geriamajai suspensijai nustatytas 22 % didesnis $AUC_{(0-\infty)}$ rodiklis plazmoje nei pavartojus plėvele dengtų tablečių farmacinės formos vaistinio preparato. Absoliutus išgerto eltrombopago biologinis prieinamumas žmogaus organizme nenustatytas. Remiantis ekskrecijos su šlapimu ir metabolitų eliminacijos su išmatomis duomenimis, su vaistiniu preparatu susijusių medžiagų absorbcija, išgėrus vienkartinę 75 mg eltrombopago tirpalo dozę, yra ne mažesnė kaip 52 %.

Pasiskirstymas

Daug eltrombopago prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (> 99,9 %), daugiausiai albuminų. Eltrombopagas yra KVAB substratas, bet nėra P-glikoproteino ar OAP1B1 substratas.

Biotransformacija

Didelė dalis eltrombopago metabolizuojama skilimo, oksidacijos ir konjugacijos su gliukurono rūgštimi, gliutationu ar cisteinu būdais. Radioaktyvios medžiagos tyrimo su žmonėmis duomenimis, eltrombopagas lėmė maždaug 64 % radioaktyvios anglies $AUC_{0-\infty}$ plazmoje. Be to, nustatyta antraeilė metabolitų, kurie atsiranda gliukurinizacijos ir oksidacijos būdais. Tyrimai *in vitro* rodo, kad eltrombopago oksidacinį metabolizmą veikia CYP1A2 ir CYP2C8. Uridino difosfoliukuroniltransferazės UGT1A1 ir UGT1A3 veikia gliukurinizaciją, o apatinio virškinimo trakto bakterijos gali veikti skilimo procesus.

Eliminacija

Didelė dalis absorbuoto eltrombopago metabolizuojama. Pagrindinė dalis eltrombopago šalinama su išmatomis (59 %), o 31 % dozės aptikta šlapime metabolitų pavidalu. Nepakitęs vaistinio preparato (eltrombopago) šlapime neaptikta. Maždaug 20 % dozės šalinama su išmatomis nepakitęs eltrombopago pavidalu. Pusinės eltrombopago eliminacijos iš plazmos periodas trunka maždaug 21-32 valandas.

Farmakokinetinė sąveika

Remiantis radioaktyvaus eltrombopago tyrimo su žmonėmis duomenimis, tik maža dalis eltrombopago metabolizuojama gliukurinizacijos būdu. Tyrimų su žmogaus mikrosomomis metu nustatyta, kad eltrombopago gliukurinizaciją veikia UGT1A1 ir UGT1A3 fermentai. Eltrombopagas slopino eilę UGT fermentų *in vitro*. Kliniškai reikšmingos sąveikos su kitais vaistiniais preparatais dėl gliukurinizacijos nesitikima, nes atskiri UGT fermentai ribotai veikia.

Maždaug 21 % eltrombopago dozės gali būti metabolizuojama oksidacijos būdu. Tyrimais su žmogaus mikrosomomis nustatyta, kad eltrombopago oksidaciją veikia CYP1A2 ir CYP2C8 izofermentai. Remiantis tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenimis, eltrombopagas neslopina ir nesužadina CYP izofermentų (žr. 4.5 skyrių).

Tyrimai *in vitro* parodė, kad eltrombopagas yra OAP1B1 ir KVAB nešiklių inhibitorius ir vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu eltrombopagas didina OAP1B1 ir KVAB nešiklių substrato rozuvastatino ekspoziciją (žr. 4.5 skyrių). Remiantis klinikinių eltrombopago tyrimų duomenimis, rekomenduojama 50 % sumažinti statinų dozę.

Susiformuoja eltrombopago chelatai su polivalentiniais katijonais, pavyzdžiui, geležimi, kalciumu, magniu, aliuminiu, seleno ir cinku (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Tyrimai *in vitro* parodė, kad eltrombopagas nėra organinių anijonų pernašos polipeptido OAP1B1 substratas, bet yra šio nešiklio inhibitorius (IC_{50} rodmuo 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]). Be to, tyrimai *in vitro* parodė, kad eltrombopagas yra krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB) substratas ir inhibitorius (IC_{50} rodmuo 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Buvo tirta eltrombopago farmakokinetika suaugusių pacientų, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, organizme po eltrombopago pavartojimo. Išgėrus vienkartinę 50 mg dozę, eltrombopago $AUC_{0-\infty}$ buvo nuo 32 % iki 36 % mažesnė pacientų, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, ir 60 % mažesnė pacientų, kurie serga sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, organizme, palyginti su sveikų savanorių. Pacientų, sergančių inkstų funkcijos sutrikimu, ir sveikų savanorių organizme nustatytas žymus kintamumas ir reikšmingas ekspozicijos padidėjimas. Neprisijungusio eltrombopago (aktyvaus vaistinio preparato, kurio didelė dalis prisijungia prie baltymų) koncentracijos plazmoje nematuotos. Pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, eltrombopagą vartoti reikia atsargiai ir juos reikia atidžiai stebėti, pavyzdžiui, tiriant kreatinino koncentraciją serume ir (arba) atliekant šlapimo tyrimus (žr. 4.2 skyrių). Eltrombopago veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir kepenų funkcijos sutrikimas, neiširti.

Sutrikusi kepenų funkcija

Eltrombopago farmakokinetika suaugusių pacientų, sergančių kepenų funkcijos sutrikimu, organizme po eltrombopago pavartojimo netirta. Išgėrus vienkartinę 50 mg eltrombopago dozę, eltrombopago $AUC_{0-\infty}$ buvo 41 % didesnė pacientų, kurie serga lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, organizme ir nuo 80 % iki 93 % didesnė pacientų, kurie serga vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, organizme, palyginti su sveikų savanorių. Pacientų, sergančių kepenų funkcijos sutrikimu, ir sveikų savanorių organizme nustatytas žymus kintamumas ir reikšmingas ekspozicijos padidėjimas. Neprisijungusio eltrombopago (aktyvaus vaistinio preparato, kurio didelė dalis prisijungia prie baltymų) koncentracijos plazmoje nematuotos.

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka eltrombopago farmakokinetikai po kartotinių dozių vartojimo buvo įvertinta taikant farmakokinetikos populiacijoje analizę 28 sveikiems suaugusiems ir 714 pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (673 HCV užsikrėtusiems pacientams ir 41 pacientui, kuriems diagnozuota kitų priežasčių sukelta lėtinė kepenų liga). Iš 714 pacientų, 642 buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, 67 – vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ir 2 – sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, palyginti su sveikais savanoriais, eltrombopago $AUC_{(0-\tau)}$ rodmenys plazmoje buvo maždaug 111 % (95 % PI: nuo 45 % iki 283 %) didesni, o pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, eltrombopago $AUC_{(0-\tau)}$ plazmoje rodmenys buvo maždaug 183 % (95 % PI: nuo 90 % iki 459 %) didesni.

Dėl to pacientams, kurie serga ITP ir yra kepenų funkcijos sutrikimas (≥ 5 balų pagal Child-Pugh skalę), eltrombopago vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai laukiama nauda persveria nustatytą vartų venos trombozės riziką (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). HCV užsikrėtusiems pacientams iš pradžių reikia vartoti 25 mg eltrombopago dozę vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

Rasė

Rytų Azijos etniškumo įtaka eltrombopago farmakokinetikai buvo įvertinta, taikant 111 sveikų suaugusiųjų (31 kilęs iš Rytų Azijos) ir 88 pacientų, sergančių ITP (18 kilusių iš Rytų Azijos), farmakokinetikos populiacijoje analizę. Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, iš Rytų Azijos kilusių pacientų, sergančių ITP, plazmoje eltrombopago $AUC_{(0-\tau)}$ rodmenys buvo maždaug 49 % didesni, palyginti su ne iš Rytų Azijos kilusių pacientų, kurie daugiausiai buvo baltaodžiai (žr. 4.2 skyrių).

Rytų/Pietryčių Azijos etniškumo įtaka eltrombopago farmakokinetikai buvo įvertinta, atlikus 635 HCV užsikrėtusių pacientų farmakokinetikos populiacijoje analizę (145 tiriamieji buvo kilę iš Rytų Azijos ir 69 tiriamieji – iš Pietryčių Azijos). Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analizės

duomenimis, iš Rytų/Pietryčių Azijos kilusių pacientų plazmoje eltrombopago $AUC_{(0-\tau)}$ rodmenys buvo maždaug 55 % didesni, palyginti su kitų rasių pacientų, kurie daugiausiai buvo baltodžiai (žr. 4.2 skyrių).

Lytis

Lyties įtaka eltrombopago farmakokinetikai buvo įvertinta, taikant 111 sveikų suaugusiųjų (14 moterų) ir 88 pacientų, sergančių ITP (57 moterų), farmakokinetikos populiacijoje analizę. Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, moterų, sergančių ITP, plazmoje eltrombopago $AUC_{(0-\tau)}$ buvo maždaug 23 % didesnė, palyginti su vyriškos lyties pacientų, neatsižvelgiant į kūno svorio skirtumus.

Lyties įtaka eltrombopago farmakokinetikai buvo įvertinta, naudojant 28 sveikų tiriamųjų, 673 HCV užsikrėtusių pacientų ir 41 paciento, kuriems buvo diagnozuota kitų priežasčių sukelta lėtinė kepenų liga, kurių amžius buvo nuo 19 iki 74 metų, farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenis. Farmakokinetikos duomenų apie eltrombopagą vartojančius ≥ 75 metų pacientus nėra. Remiantis modelio įverčiu, vyresnių pacientų eltrombopago $AUC_{(0-\tau)}$ plazmoje buvo 41 % didesni, palyginti su jaunesnių pacientų (žr. 4.2 skyrių).

Amžius

Amžiaus įtaka eltrombopago farmakokinetikai buvo įvertinta, naudojant 28 sveikų tiriamųjų, 673 HCV užsikrėtusių pacientų ir 41 paciento, kuriems buvo diagnozuota kitų priežasčių sukelta lėtinė kepenų liga, kurių amžius buvo nuo 19 iki 74 metų, farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenis. Farmakokinetikos duomenų apie eltrombopagą vartojančius ≥ 75 metų pacientus nėra. Remiantis modelio įverčiu, senyviems (≥ 65 metų) pacientams eltrombopago $AUC_{(0-\tau)}$ rodiklis plazmoje buvo maždaug 41 % didesnis nei jaunesniems pacientams (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija (vaikai nuo 1 iki 17 metų)

Eltrombopago farmakokinetika buvo įvertinta 168 ITP sirgusiems vaikų populiacijos pacientams, kuriems vaistinio preparato buvo skiriama kartą per parą dviejų tyrimų, TRA108062/PETIT ir TRA115450/PETIT-2, metu. Vaistinio preparato pavartojus per burną, tariamas eltrombopago klirensas iš plazmos (CL/F) didėjo didėjant kūno svoriui. Rasės ir lyties įtaka apskaičiuotajam eltrombopago CL/F rodikliui plazmoje buvo panaši tiek vaikų, tiek suaugusiųjų populiacijose. Iš Rytų/Pietryčių Azijos kilusiems ITP sirgusiems vaikų populiacijos pacientams nustatytos maždaug 43 % didesnės eltrombopago $AUC_{(0-\tau)}$ rodiklio plazmoje reikšmės, lyginant su ne iš Azijos kilusiems pacientams nustatytomis reikšmėmis. ITP sirgusioms mergaitėms nustatytos maždaug 25 % didesnės eltrombopago $AUC_{(0-\tau)}$ rodiklio plazmoje reikšmės, lyginant su berniukams nustatytomis reikšmėmis.

Eltrombopago farmakokinetikos rodikliai ITP sergantiems vaikų populiacijos pacientams pateikti 10 lentelėje.

10 lentelė. Eltrombopago farmakokinetikos rodiklių nusistovėjusios pusiausvyros koncentracijos plazmoje geometriniai vidurkiai (95 % PI) ITP sergantiems vaikų populiacijos pacientams (skiriant po 50 mg dozę kartą per parą)

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

Pateikiami $AUC_{(0-\tau)}$ ir C_{max} rodiklių geometriniai vidurkiai (95 % PI), remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų *post-hoc* analize.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinis saugumas ir kartotinių dozių toksiškumas

Eltrombopagas dėl unikalaus TPO receptorių specifiskumo nestimuliuoja trombocitų gamybos pelių, žiurkių ar šunų organizme. Dėl to tyrimų su šiais gyvūnais, įskaitant poveikio reprodukcijai bei kancerogeninio poveikio tyrimų, duomenys neparodo viso galimo nepageidaujamo poveikio, susijusio su farmakologiniu eltrombopago poveikiu žmogaus organizme.

Graužikams buvo nustatyta su gydymu susijusi katarakta, kuri priklausė nuo dozės ir vartojimo trukmės. Esant ≥ 6 kartų didesnei už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, ITP sergančiam suaugusiam pacientui vartojant 75 mg dozę per parą, ir 3 kartus didesnei už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, HCV užsikrėtusiam suaugusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą, atsižvelgiant į AUC , pelėms po 6 savaitių, o žiurkėms po 28 savaitių dozavimo pasireiškė katarakta. Vartojant dozes, kai atsižvelgiant į AUC , ekspozicija buvo ≥ 4 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, ITP sergančiam pacientui vartojant 75 mg dozę per parą, ir 2 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą, pelėms po 13 savaitių, o žiurkėms po 39 savaitių dozavimo pasireiškė katarakta. Neatjunkytiems žiurkių jaunikliams 4-32-ąją dienomis (vaistinio preparato vartojimo pabaigoje maždaug prilygstantiems 2 metų amžiaus vaikams) skiriant blogai toleruojamas vaistinio preparato dozes, pastebėta akių drumsčių (histologinis ištyrimas nebuvo atliktas), kai vaistinio preparato ekspozicija atitiko 9 kartus didesnę už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, ITP sergantiems vaikams vartojant 75 mg dozę per parą (atsižvelgiant į AUC rodiklį). Tačiau kataraktos atvejų nenustatyta, žiurkių jaunikliams skiriant toleruojamas dozes, kai vaistinio preparato ekspozicija atitiko 5 kartus didesnę už klinikinę ekspoziciją ITP sergančių vaikų organizmuose (atsižvelgiant į AUC rodiklį). Suaugusiems šunims po 52 savaitių dozavimo kataraktos nenustatyta, kai atsižvelgiant į AUC , ekspozicija buvo 2 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, ITP sergančiam suaugusiam pacientui ar vaikui vartojant 75 mg dozę per parą, ir buvo lygi klinikinei ekspozicijai žmogaus organizme, HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą.

Iki 14 parų trukusių tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis duomenimis, esant dažniausiai su sergamumu ir mirtingumu susijusioms ekspozicijoms, pasireiškė toksinis poveikis inkstų kanalėliams. Toksinis poveikis inkstų kanalėliams pasireiškė ir dvejus metus trukusių kancerogeninio poveikio tyrimų su pelėmis metu vartojant geriamąsias 25, 75 ir 150 mg/kg paros dozes. Vartojant mažesnes dozes, poveikis buvo silpnesnis ir pokyčiams buvo būdinga regeneracija. Mažiausios dozės ekspozicija, atsižvelgiant į AUC , buvo 1,2 karto arba 0,8 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, atitinkamai ITP sergančiam suaugusiam pacientui arba vaikui vartojant 75 mg dozę per parą, ir atitiko 0,6 klinikinės ekspozicijos žmogaus organizme, HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą. Kai ekspozicija, atsižvelgiant į AUC , buvo atitinkamai 4 ar 2 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, ITP sergančiam suaugusiam pacientui vartojant 75 mg dozę per parą, bei atitinkamai 3 ar 2 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, ITP sergančiam vaikui vartojant 75 mg dozę per parą, ir 2 kartus didesnė ar lygi klinikinei ekspozicijai

žmogaus organizme, HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę, žiurkėms po 28 savaičių arba šunims po 52 savaičių poveikio inkstams nenustatyta.

Pelėms, žiurkėms ir šunims pasireiškė kepenų ląstelių degeneracija ir (arba) nekrozė, dažnai kartu su kepenų fermentų koncentracijos serume padidėjimu, ir buvo susijusios su sergamumu bei mirtingumu arba buvo blogai toleruojama. Ilgą laiką vaistinių preparatų vartojusių žiurkių (28 savaites) ir šunų (52 savaites) kepenims poveikio nepasireiškė, kai ekspozicijos, atsižvelgiant į *AUC*, buvo atitinkamai 4 ar 2 kartus didesnės už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, ITP sergančiam suaugusiam pacientui vartojant 75 mg dozę per parą, bei atitinkamai 3 ar 2 kartus didesnės už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, ITP sergančiam vaikui vartojant 75 mg dozę per parą, ir 2 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją ar lygi klinicinei ekspozicijai žmogaus organizme, HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą.

Trumpalaikių tyrimų duomenimis, vartojant blogai toleruojamas dozes žiurkėms ir šunims (atsižvelgiant į *AUC*, > 10 kartų ar 7 kartus didesnės už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, atitinkamai ITP sergančiam suaugusiam pacientui arba vaikui vartojant 75 mg dozę per parą, ir > 4 kartų didesnės už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą), sumažėjo retikulocitų skaičius ir pasireiškė regeneracinė eritroidinė kaulų čiulpų hiperplazija (tik žiurkėms). Vartojant didžiausias toleruojamas dozes, kurios atsižvelgiant į *AUC*, buvo atitinkamai 2-4 kartus didesnės už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, ITP sergančiam suaugusiam pacientui arba vaikui vartojant 75 mg dozę per parą, ir ≤ 2 kartų didesnės už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą, iki 28 savaičių žiurkėms, 52 savaičių šunims ir 2 metų pelėms ar žiurkėms, poveikio raudonųjų kraujo ląstelių masei ar retikulocitų skaičiui požymių nebuvo.

Toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis, kuris truko 28 savaites, duomenimis, vartojant netoleruojamas 60 mg/kg per parą dozes (atsižvelgiant į *AUC*, 6 kartus ar 4 kartus didesnės už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, atitinkamai ITP sergančiam suaugusiam pacientui arba vaikui vartojant 75 mg dozę per parą, ir 3 kartus didesnės už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą), pasireiškė endostalinė hiperostozė. Visą gyvenimą (2 metus) trukusi ekspozicija, kuri atsižvelgiant į *AUC*, buvo 4 kartus ar 2 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, atitinkamai ITP sergančiam suaugusiam pacientui arba vaikui vartojant 75 mg dozę per parą, ir 2 kartus didesnės už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą, kaulų pokyčių pelėms ar žiurkėms nesukėlė.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Eltrombopagas nesukėlė kancerogeninio poveikio pelėms, kurioms buvo vartotos iki 75 mg/kg paros dozės, ar žiurkėms, kurioms buvo vartotos iki 40 mg/kg paros dozės (atsižvelgiant į *AUC*, ekspozicijos buvo 4 kartus ar 2 kartus didesnės už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, atitinkamai ITP sergančiam suaugusiam pacientui arba vaikui vartojant 75 mg dozę per parą, ir 2 kartus didesnės už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą). Eltrombopagas nesukėlė mutageninio ar klastogeninio poveikio bakterijų mutacijų mėginiuose ar dviejų tyrimų su žiurkėmis *in vivo* metu (mikrobranduolių ir neplanuotos DNR sintezės tyrimai, atsižvelgiant į *C_{max}*, ekspozicija buvo 10 kartų ar 8 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, atitinkamai ITP sergančiam suaugusiam pacientui arba vaikui vartojant 75 mg dozę per parą, ir 7 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą). Pelių limfomos mėginių *in vitro* duomenimis, eltrombopagas darė nedidelį poveikį (mutacijų padažnėjo < 3 kartų). Šie *in vitro* ir *in vivo* nustatyti reiškiniai rodo, kad eltrombopagas nekelia genotoksinės rizikos žmogui.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Eltrombopagas neveikė žiurkių patelių vislumo, ankstyvosios embrioninės raidos ar embriono ir vaisiaus vystymosi vartojant iki 20 mg/kg paros dozes (atsižvelgiant į *AUC*, ekspozicija buvo 2 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, ITP sergančiam suaugusiam pacientui arba paaugliui (12-17 metų) vartojant 75 mg dozę per parą, ir buvo lygi klinicinei ekspozicijai žmogaus

organizme, HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą). Be to, vartojant iki 150 mg/kg paros dozes (didžiausia tirta dozė), poveikio triušių embriono ir vaisiaus vystymuisi nepasireiškė (atsižvelgiant į *AUC*, ekspozicija sudarė nuo 0,3 iki 0,5 klinikinės ekspozicijos žmogaus organizme, ITP sergančiam pacientui vartojant 75 mg dozę per parą ir HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą). Vis dėlto vartojant žiurkių patelei toksinę 60 mg/kg paros dozę (atsižvelgiant į *AUC*, ekspozicija buvo 6 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, ITP sergančiam pacientui vartojant 75 mg dozę per parą, ir 3 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą), gydymas eltrombopagu buvo susijęs su embriono letališkumu (padaugėjo persileidimų prieš implantaciją ir po implantacijos), sumažėjo vaisiaus kūno svoris ir gimdos veisimosi laikotarpiu svoris vaisingumo tyrimo duomenimis ir sumažėjo šonkaulių skaičius bei sumažėjo vaisiaus kūno svoris embriono bei vaisiaus vystymosi tyrimo duomenimis. Eltrombopagą nėštumo metu vartoti galima tik tuo atveju, kai tikimasi, jog gydymo nauda persvers galimą riziką vaisiui (žr. 4.6 skyrių). Vartojant iki 40 mg/kg eltrombopago dozes (didžiausia tirta dozė, kurią vartojant, atsižvelgiant į *AUC*, ekspozicija buvo 3 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, ITP sergančiam pacientui vartojant 75 mg dozę per parą, ir 2 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą), poveikio žiurkių patinų vislumui nepasireiškė. Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo su žiurkėmis duomenimis, vartojant patelei netoksines dozes (10 ir 20 mg/kg per parą), nepageidaujamo poveikio F_0 žiurkių patelių veisimuisi, atsivedimui ar laktacijai nepasireiškė ir nepasireiškė poveikio palikuonių (F_1) augimui, vystymuisi, nervinei elgsenai ar dauginimosi funkcijai. Tai, kad eltrombopago aptikta F_1 žiurkių jauniklių plazmoje per visą 22 valandų mėginių ėmimo laikotarpį po to, kai F_0 patelėms buvo vartota vaistinio preparato, rodo, kad žiurkių jaunikliai gavo eltrombopago žindydami.

Fototoksinis poveikis

Eltrombopago tyrimai *in vitro* rodo fototoksinio poveikio riziką. Vis dėlto fototoksinio poveikio graužikų odai (atsižvelgiant į *AUC*, ekspozicijos buvo 10 kartų ar 7 kartus didesnės už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, atitinkamai ITP sergančiam suaugusiam pacientui arba vaikui vartojant 75 mg dozę per parą, ir 5 kartus didesnės už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą) ar fototoksinio poveikio akims (atsižvelgiant į *AUC*, ekspozicijos buvo ≥ 4 kartų didesnės už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, ITP sergančiam suaugusiam pacientui arba vaikui vartojant 75 mg dozę per parą, ir 3 kartus didesnės už klinikinę ekspoziciją žmogaus organizme, HCV užsikrėtusiam pacientui vartojant 100 mg dozę per parą) nepasireiškė. Be to, klinikiniai farmakologiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 36 tiriamieji, jautrumo šviesai padidėjimo vartojant 75 mg eltrombopago dozę neparodė. Jis buvo išmatuotas pagal vėlyvąjį fototoksiškumo indeksą. Vis dėlto specifinių ikiklinikinių tyrimų atlikti negalima, taigi galimos fotoalerginio atsako rizikos paneigti negalima.

Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Nenujunkytiems žiurkių jaunikliams skiriant tokias vaistinio preparato dozes, kurios buvo blogai toleruojamos, pastebėta akių drumstumo atvejų. Skiriant tokias dozes, kurios buvo toleruojamos, akių drumstumo atvejų nepastebėta (žr. anksčiau poskyrį „Farmakologinis saugumas ir kartotinių dozių toksiškumas“). Apibendrinant šiuos duomenis ir atsižvelgiant į pagal *AUC* rodmenų apskaičiuotas ekspozicijos ribas, vaikams negalima atmesti su eltrombopago vartojimu susijusios kataraktos pasireiškimo rizikos. Tyrimų su žiurkių jaunikliais metu negauta duomenų, kurie rodytų didesnę eltrombopago toksinio poveikio riziką ITP sergantiems vaikams nei ITP sergantiems suaugusiems pacientams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Eltrombopag Viatris 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Magnio stearatas
Manitolis (E421)
Mikrokristalinė celiuliozė (E463)
Povidonas
Karboksietilkrakmolo natrio druska
Hidroksipropilceliuliozė

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Makrogolis 3350 (E1521)
Titano dioksidas (E171)
Talkas (E553b)

Eltrombopag Viatris 25 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Magnio stearatas
Manitolis (E421)
Mikrokristalinė celiuliozė (E463)
Povidonas
Karboksietilkrakmolo natrio druska
Hidroksipropilceliuliozė

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Makrogolis 3350 (E1521)
Titano dioksidas (E171)
Talkas (E553b)

Eltrombopag Viatris 50 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Magnio stearatas
Manitolis (E421)
Mikrokristalinė celiuliozė (E463)
Povidonas
Karboksietilkrakmolo natrio druska
Hidroksipropilceliuliozė

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Makrogolis 3350 (E1521)
Titano dioksidas (E171)
Talkas (E553b)
Raudonasis geležies oksidas (E172ii)
Geltonasis geležies oksidas (E172iii)
Indigokarminas (E132)

Eltrombopag Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Magnio stearatas
Manitolis (E421)
Mikrokristalinė celiuliozė (E463)
Povidonas
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Hidroksipropilceliuliozė

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Makrogolis 3350 (E1521)
Titano dioksidas (E171)
Talkas (E553b)
Raudonasis geležies oksidas (E172ii)
Indigokarminas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Plėvele dengtos tabletės

Aliuminio (PA/Al/PVC/Al) lizdinės plokštelės kartono dėžutėse, kuriose yra 14, 28 ar 84 plėvele dengtos tabletės, ir sudėtinė pakuotė kartono dėžutėje, kurioje yra 84 (3 pakuotės kartono dėžutėje po 28) plėvele dengtos tabletės, arba perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės kartono dėžutėse, kuriose yra 14 x 1 arba 28 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Eltrombopag Viatris 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

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

Eltrombopag Viatris 25 mg plėvele dengtos tabletės

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

Eltrombopag Viatris 50 mg plėvele dengtos tabletės

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

Eltrombopag Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/24/1869/013
EU/1/24/1869/014
EU/1/24/1869/015
EU/1/24/1869/016
EU/1/24/1869/023
EU/1/24/1869/024

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. gruodžio 12 d.

Paskutinio perregistravimo data [MMMM m. {mėnesio} DD d.]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[MMMM m. {mėnesio} mėn.]

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v.d. Hohe
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hohe
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

12,5 MG KARTONO DĖŽUTĖ – 14, 28, 84, 84 (3 PAKUOTĖS PO 28 TABLETES) PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eltrombopag Viatris 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 12,5 mg eltrombopago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių

28 plėvele dengtos tabletės

84 plėvele dengtos tabletės

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 84 (3 pakuotės po 28 tabletes) plėvele dengtos tabletės

14 x 1 plėvele dengtų tablečių

28 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1869/001 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/24/1869/002 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/24/1869/003 (84 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/24/1869/004 (Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 84 (3 pakuotės po 28) plėvele dengtos tabletės)
EU/1/24/1869/017 (14 x 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/24/1869/018 (28 x 1 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Eltrombopag Viartis 12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

12,5 MG KARTONO DĖŽUTĖ – SUDĖTINĖ PAKUOTĖ, KURIOJE YRA 84 (3 PAKUOTĖS PO 28 TABLETES) PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS – BE MĖLYNOJO LANGELIO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eltrombopag Viatris 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 12,5 mg eltrombopago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinėje pakuotėje esančių pakuočių negalima parduoti atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1869/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

12,5 MG LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eltrombopag Viatris 12,5 mg tabletės

eltrombopagum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

25 MG KARTONO DĖŽUTĖ – 14, 28, 84, 84 (3 PAKUOTĖS PO 28 TABLETES) PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eltrombopag Viatris 25 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 25 mg eltrombopago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių

28 plėvele dengtos tabletės

84 plėvele dengtos tabletės

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 84 (3 pakuotės po 28 tabletes) plėvele dengtos tabletės

14 x 1 plėvele dengtų tablečių

28 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1869/005 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/24/1869/006 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/24/1869/007 (84 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/24/1869/008 (Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 84 (3 pakuotės po 28) plėvele dengtos tabletės)
EU/1/24/1869/019 (14 x 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/24/1869/020 (28 x 1 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Eltrombopag Viartis 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

25 MG KARTONO DĖŽUTĖ – SUDĖTINĖ PAKUOTĖ, KURIOJE YRA 84 (3 PAKUOTĖS PO 28 TABLETES) PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS – BE MĖLYNOJO LANGELIO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eltrombopag Viatris 25 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 25 mg eltrombopago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinėje pakuotėje esančių pakuočių negalima parduoti atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1869/008

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

25 MG LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eltrombopag Viatris 25 mg tabletės

eltrombopagum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

50 MG KARTONO DĖŽUTĖ – 14, 28, 84, 84 (3 PAKUOTĖS PO 28 TABLETES) PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eltrombopag Viatris 50 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 50 mg eltrombopago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių

28 plėvele dengtos tabletės

84 plėvele dengtos tabletės

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 84 (3 pakuotės po 28 tabletes) plėvele dengtos tabletės

14 x 1 plėvele dengtų tablečių

28 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1869/009 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/24/1869/010 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/24/1869/011 (84 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/24/1869/012 (Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 84 (3 pakuotės po 28) plėvele dengtos tabletės)
EU/1/24/1869/021 (14 x 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/24/1869/022 (28 x 1 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Eltrombopag Viartis 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

50 MG KARTONO DĖŽUTĖ – SUDĖTINĖ PAKUOTĖ, KURIOJE YRA 84 (3 PAKUOTĖS PO 28 TABLETES) PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS – BE MĖLYNOJO LANCELIO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eltrombopag Viatris 50 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 50 mg eltrombopago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinėje pakuotėje esančių pakuočių negalima parduoti atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1869/012

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

50 MG LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eltrombopag Viatris 50 mg tabletės

eltrombopagum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

75 MG KARTONO DĖŽUTĖ – 14, 28, 84, 84 (3 PAKUOTĖS PO 28 TABLETES) PLĖVELE DENGTOŠ TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eltrombopag Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 75 mg eltrombopago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių

28 plėvele dengtos tabletės

84 plėvele dengtos tabletės

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 84 (3 pakuotės po 28 tabletes) plėvele dengtos tabletės

14 x 1 plėvele dengtų tablečių

28 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1869/013 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/24/1869/014 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/24/1869/015 (84 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/24/1869/016 (Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 84 (3 pakuotės po 28) plėvele dengtos tabletės)
EU/1/24/1869/023 (14 x 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/24/1869/024 (28 x 1 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Eltrombopag Viartis 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

75 MG KARTONO DĖŽUTĖ – SUDĖTINĖ PAKUOTĖ, KURIOJE YRA 84 (3 PAKUOTĖS PO 28 TABLETES) PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS – BE MĖLYNOJO LANGELIO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eltrombopag Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 75 mg eltrombopago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinėje pakuotėje esančių pakuočių negalima parduoti atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1869/016

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

75 MG LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eltrombopag Viatris 75 mg tabletės

eltrombopagum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Eltrombopag Viatris 12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Eltrombopag Viatris 25 mg plėvele dengtos tabletės
Eltrombopag Viatris 50 mg plėvele dengtos tabletės
Eltrombopag Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės
eltrombopagas (*eltrombopagum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Eltrombopag Viatris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Eltrombopag Viatris
3. Kaip vartoti Eltrombopag Viatris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Eltrombopag Viatris
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Eltrombopag Viatris ir kam jis vartojamas

Eltrombopag Viatris sudėtyje yra veikliosios medžiagos eltrombopago, kuris priklauso vaistų, vadinamų *trombopoetino receptorių agonistais*, grupei. Jis padeda padidinti trombocitų skaičių kraujyje.

Trombocitai yra kraujo ląstelės, kurios padeda sumažinti kraujavimą arba neleidžia pasireikšti kraujavimui.

- Eltrombopag Viatris skirtas gydyti kraujavimo sutrikimu, vadinamu *imunine (pirmine) trombocitopenija* (ITP) sergančius 1 metų ir vyresnius pacientus, kurie anksčiau vartojo kitų vaistų (kortikosteroidų arba imunoglobulinų), ir jie buvo neveiksmingi.

ITP pasireiškia dėl mažo trombocitų skaičiaus kraujyje (*trombocitopenijos*). Žmonėms, kurie serga ITP, yra padidėjusi kraujavimo rizika. Šiems pacientams gali atsirasti tokių simptomų: adatos įdūrimo dydžio apvalūs raudoni taškai po oda (taškinės kraujosruvos, vadinamos *petechijomis*), mėlynės, kraujavimai iš nosies, kraujavimas iš dantenų ir negalėjimas sustabdyti kraujavimo įsipjovus ar susižeidus.

- Be to, Eltrombopag Viatris skirtas gydyti mažą trombocitų skaičių (*trombocitopeniją*) suaugusiems, kuriems yra hepatito C virusų (HCV) infekcija, jei jie turėjo šalutinių poveikių dėl gydymo interferonu. Daugumai žmonių, užsikrėtusių hepatitu C, organizme gali būti mažesnis trombocitų skaičius ne vien tik dėl ligos, bet ir dėl kai kurių jai gydyti vartojamų antivirusinių vaistų. Eltrombopag Viatris vartojimas gali palengvinti Jums užbaigti visą antivirusinių vaistų (peginterferono ir ribavirino) vartojimo kursą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Eltrombopag Viatris

Eltrombopag Viatris vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** eltrombopagui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje poskyryje „*Eltrombopag Viatris sudėtis*“).
→ Jeigu galvojate, kad yra ši aplinkybė, **kreipkitės į gydytoją**.

Išspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Eltrombopag Viatris:

- jeigu yra sutrikusi **kepenų veikla**. Pacientams, kurių kraujyje yra mažas trombocitų skaičius ir kurie serga progresavusia lėtine (ilgai trunkančia) kepenų liga, yra didesnė šalutinio poveikio, įskaitant galimą mirtiną kepenų veiklos sutrikimą ir kraujo krešulių susidarymą, pasireiškimo rizika. Jeigu gydytojas nusprendžia, kad Eltrombopag Viatris vartojimo nauda viršija galimą riziką, gydymo metu Jūsų būklė bus atidžiai stebima;
- jeigu yra **kraujo krešulių** atsiradimo venose ar arterijose rizika, arba žinote, kad Jūsų kraujo giminaičiams dažnai formuojasi kraujo krešuliai.

Kraujo krešulių susiformavimo rizika Jums gali **padidėti**:

- senstant;
- jeigu esate priversti ilgą laiką gulėti lovoje;
- jeigu sergate vėžiu;
- jeigu vartojate nuo nėštumo apsaugančias kontraceptines tabletes arba Jums taikoma pakeičiamoji hormonų terapija;
- jeigu neseniai buvo atlikta chirurginė operacija arba neseniai patyrėte fizinį sužalojimą;
- jeigu turite antsvorio (esate *nutukęs*);
- jeigu rūkote;
- jeigu sergate progresavusia lėtine kepenų liga.

→ Jeigu yra kuri nors iš šių aplinkybių, prieš pradėdami gydymą, **apie tai pasakykite gydytojui**. Eltrombopag Viatris vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai gydytojas nusprendžia, kad laukiama nauda persveria kraujo krešulių susiformavimo riziką.

- jeigu sergate **katarakta** (akies lęšiukas tampa drumstas);
- jeigu yra koks nors kitas **kraujo sutrikimas**, pavyzdžiui, *mielodisplazijos sindromas (MDS)*. Gydytojas atliks tyrimus, kad ištirtų, ar Jums yra toks sutrikimas prieš pradėdant gydymą Eltrombopag Viatris.

Jeigu yra *MDS*, vartojant Eltrombopag Viatris, Jūsų *MDS* gali blogėti.

→ Jeigu yra šių aplinkybių, pasakykite gydytojui.

Akių tyrimai

Jūsų gydytojas rekomenduos pasitikrinti dėl kataraktos. Jeigu Jums neatliekamos įprastinės akių patikros, gydytojas turės organizuoti tokią reguliarią patikrą. Be to, gali prireikti tikrintis dėl bet kokio kraujavimo tinklainėje arba šalia tinklainės (šviesai jautrių ląstelių sluoksnio akies dugne) pasireiškimo.

Turėsite reguliariai tikrintis kraują

Prieš pradėdant vartoti Eltrombopag Viatris, gydytojas atliks kraujo tyrimus ir nustatys ląstelių, įskaitant trombocitų, skaičių. Vartojant šį vaistą, tokie tyrimai bus periodiškai kartojami.

Kepenų funkciją rodantys kraujo tyrimai

Eltrombopag Viatris vartojimas gali sukelti kepenų pažeidimą rodančių kraujo tyrimų rezultatų pokyčius: padidėjusį kai kurių kepenų fermentų aktyvumą, ypač bilirubino kiekio ir alanino/aspartato transaminazių aktyvumo padidėjimą. Jeigu Jums yra taikomas gydymas, kurio pagrindą sudaro interferonas, kartu su gydymu Eltrombopag Viatris dėl hepatito C sumažėjusiam trombocitų skaičiui gydyti, gali pasunkėti kai kurie kepenų sutrikimai.

Prieš pradėdant vartoti Eltrombopag Viatris ir periodiškai vaisto vartojimo metu, bus atliekami Jūsų kraujo tyrimai kepenų funkcijai ištirti. Gali tekti nutraukti Eltrombopag Viatris vartojimą, jeigu šių medžiagų pernelyg padaugėtų arba jeigu atsirastų kitų kepenų pažeidimo požymių.

→ **Perskaitykite informaciją skyrelyje „Kepenų sutrikimai“ šio pakuotės lapelio 4 skyriuje.**

Kraujo tyrimai trombocitų skaičiui nustatyti

Nutraukus Eltrombopag Viatris vartojimą, trombocitų skaičius Jūsų kraujyje per keletą parų greičiausiai vėl sumažės. Bus stebimas trombocitų skaičius Jūsų kraujyje ir gydytojas aptars su Jums tinkamas atsargumo priemones.

Labai padidėjęs trombocitų skaičius kraujyje gali didinti kraujo krešulių formavimosi riziką. Vis dėlto kraujo krešulių taip pat gali susidaryti ir esant normaliam ar netgi mažam trombocitų skaičiui. Gydytojas pakeis Eltrombopag Viatris dozę, kad trombocitų skaičius pernelyg nepadidėtų.



Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu atsiranda kuris nors iš šių kraujo krešulių susiformavimo požymių:

- **vienos kojos patinimas, skausmas** ar skausmingumas;
- **staiga pasireiškia dusulys**, ypač kartu su aštriu krūtinės skausmu arba kvėpavimo padažnėjimu;
- pilvo (skrandžio) skausmas, pilvo padidėjimas, kraujas Jūsų išmatose.

Tyrimai kaulų čiulpų būklei įvertinti

Žmonėms, kuriems yra sutrikusi kaulų čiulpų veikla, į Eltrombopag Viatris panašūs vaistai gali sunkinti šį sutrikimą. Kaulų čiulpų pokyčius gali rodyti nenormalūs Jūsų kraujo tyrimų duomenys. Be to, gydytojas gali atlikti tyrimus, kurie tiesiogiai parodys kaulų čiulpų būklę gydymo Eltrombopag Viatris metu.

Kraujavimo iš virškinimo trakto patikra

Jeigu Jums taikomas gydymas, kurio pagrindą sudaro interferonas, kartu gydant Eltrombopag Viatris, būsite stebimi, ar neatsiranda kokių nors kraujavimo iš skrandžio ar žarnyno požymių baigus vartoti Eltrombopag Viatris.

Širdies stebėjimas

Gydytojas gali nuspręsti, kad yra būtina stebėti Jūsų širdį gydymo Eltrombopag Viatris metu ir registruoti elektrokardiogramą (EKG).

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniams)

Duomenų apie Eltrombopag Viatris vartojimą 65 metų ir vyresniems pacientams nepakanka. Jeigu esate 65 metų ir vyresni, Eltrombopag Viatris reikia vartoti atsargiai.

Vaikams ir paaugliams

Eltrombopag Viatris nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 1 metų ITP sergantiems vaikams. Šio vaisto taip pat nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų asmenims, kuriems yra dėl hepatito C sumažėjęs trombocitų skaičius arba kurie serga sunkia aplazine anemija.

Kiti vaistai ir Eltrombopag Viatris

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant be recepto įsigytus vaistus bei vitaminus) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie kasdien vartojami vaistai sąveikauja su Eltrombopag Viatris, įskaitant su receptu ir be recepto įsigytus vaistus ar mineralų preparatus. Tokie vaistai yra:

- antacidiniai vaistai, kuriais gydomas **virškinimo sutrikimas, rėmuo ar skrandžio opos** (taip pat žr. 3 skyriuje poskyrį „**Kada vartoti vaistą?**“);
- vaistai, vadinami statinais, kuriais **mažinama cholesterolio koncentracija**;
- vaistai, kuriais gydoma **ŽIV infekcija**, pavyzdžiui: lopinaviras ir (arba) ritonaviras;
- ciklosporinas, vartojamas po **transplantacijų ir imuninių ligų** gydymui;

- mineralai, pavyzdžiui: geležis, kalcis, magnis, aliuminis, selenas ar cinkas, kurių gali būti **vitaminų ir mineralų papildų** sudėtyje (taip pat žr. 3 skyriuje poskyrį „**Kada vartoti vaistą?**“);
- vaistai, pavyzdžiui, metotreksatas ar topotekanas, kuriais gydomas **vėžys**.
- **Pasakykite gydytojui**, jeigu vartojate bet kurį iš išvardytų vaistų. Kai kurių iš jų negalima vartoti kartu su Eltrombopag Viatris arba gali tekti keisti jų dozę, arba gali prireikti keisti jų vartojimo laiką. Gydytojas peržiūrės Jūsų vartojamus vaistus ir, prireikus, nurodys tinkamą pakaitalą.

Be to, jeigu vartojate vaistų, kurie neleidžia formuotis kraujo krešuliams, yra didesnė kraujavimo rizika. Tai aptarsite su gydytoju.

Jeigu vartojate **kortikosteroidų, danazolą** ir (arba) **azatiopriną**, vartojant Eltrombopag Viatris, gali tekti vartoti mažesnes šių vaistų dozes arba jų vartojimą nutraukti.

Eltrombopag Viatris vartojimas su maistu ir gėrimais

Eltrombopag Viatris negalima vartoti kartu su pieno produktais ar gėrimais, nes pieno produktų sudėtyje esantis kalcis sutrikdo vaisto absorbciją. Daugiau informacijos žr. 3 skyriaus poskyryje „**Kada vartoti vaistą?**“.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, Eltrombopag Viatris vartoti negalima, išskyrus atvejus, jeigu gydytojas aiškiai rekomendavo Jums vartoti šį vaistą. Eltrombopag Viatris poveikis nėštumo metu nežinomas.

- **Pasakykite gydytojui, jeigu esate nėščia**, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti.
- Vartodama Eltrombopag Viatris, **naudokite patikimą kontracepcijos metodą**, kad nepastotumėte.
- **Jeigu pastojote gydymo Eltrombopag Viatris metu**, pasakykite gydytojui.

Vartojant Eltrombopag Viatris, žindyti negalima. Ar Eltrombopag Viatris prasiskverbia į motinos pieną, nežinoma.

→ **Jeigu žindote kūdikį arba planuojate žindyti**, pasakykite gydytojui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Eltrombopag Viatris gali sukelti svaigulį ir kitą šalutinį poveikį, mažinantį budrumą.

→ **Vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima**, išskyrus atvejus, kai neabejojate, kad tokio poveikio nėra.

Eltrombopag Viatris sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Eltrombopag Viatris

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Nekeiskite Eltrombopag Viatris dozės ir gydymo plano, kol tai padaryti nepatarė gydytojas arba vaistininkas. Vartojant Eltrombopag Viatris, Jumis rūpinsis gydytojas, kuris turi specialios Jūsų ligos gydymo patirties.

Kiek vaisto vartoti?

ITP sergantiems pacientams

Suaugusiesiems ir vaikams (6-17 metų): įprasta pradinė dozė sergantiems ITP yra **viena Eltrombopag Viatris 50 mg tabletė** vieną kartą per parą. Jeigu esate kilę iš Rytų/Pietryčių Azijos, Jums gali prireikti **mažesnės 25 mg pradinės dozės**.

Vaikams (1-5 metų): įprasta pradinė dozė sergantiems ITP yra **viena Eltrombopag Viatris 25 mg tabletė** vieną kartą per parą.

Hepatitu C sergantiems pacientams

Suaugusiesiems: įprasta pradinė dozė sergantiems hepatitu C yra **viena Eltrombopag Viatris 25 mg tabletė** vieną kartą per parą. Jeigu esate kilę iš Rytų/Pietryčių Azijos, Jums reikia vartoti **tokią pat 25 mg pradinę dozę**.

Kol pasireikš Eltrombopag Viatris poveikis, gali praėti 1-2 savaitės. Atsižvelgdamas į Jūsų organizmo atsaką vartojant Eltrombopag Viatris, gydytojas gali rekomenduoti keisti vaisto paros dozę.

Kaip vartoti tabletes?

Nurykite visą tabletę, užsigėrdami vandeniu.

Kada vartoti vaistą?

Užtikrinkite, kad:

- **4 valandas prieš** Eltrombopag Viatris vartojimą
- **ir 2 valandas po** Eltrombopag Viatris vartojimo

Jūs nevartosite bet kurių toliau išvardytų produktų:

- **pieno produktų**, pavyzdžiui: sūrio, sviesto, jogurto ar valgomųjų ledų;
- **pieno ar pieno kokteilių**, gėrimų, kuriuose yra pieno, jogurto ar grietinės;
- **antacidinių vaistų** (tai yra vaistai, kuriais gydomas **nevirškinimas** arba **rėmuo**);
- kai kurių **mineralų ir vitaminų papildų**, įskaitant geležies, kalcio, magnio, aliuminio, seleno ir cinko.

Jeigu vartosite, organizmas tinkamai nepasisavins vaisto.



Daugiau patarimų apie tinkamus maisto produktus ir gėrimus klauskite gydytojo.

Ką daryti pavartojus per didelę Eltrombopag Viatris dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Jeigu įmanoma, parodykite jiems pakuotę arba šį lapelį. Būsime stebimi, ar neatsiranda kokių nors šalutinio poveikio požymių ar simptomų ir kad būtų nedelsiant taikomas tinkamas gydymas.

Pamiršus pavartoti Eltrombopag Viatris

Kitą dozę išgerkite įprastu laiku. Per vieną parą galima išgerti ne daugiau kaip vieną Eltrombopag Viatris dozę.

Nustojus vartoti Eltrombopag Viatris

Eltrombopag Viatris vartojimo nutraukti negalima nepasitarus su gydytoju. Jeigu gydytojas nurodys baigti gydymą, keturias savaites kiekvieną savaitę bus matuojamas trombocitų skaičius. Taip pat žiūrėkite 4 skyriuje poskyryje „*Kraujavimas arba mėlynų atsiradimas nutraukus gydymą*“ pateikiamą informaciją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Simptomai, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį: kreipkitės į gydytoją

Žmonėms, kurie vartoja Eltrombopag Viatris arba ITP, arba trombocitų skaičiaus sumažėjimo dėl hepatito C atveju, gali atsirasti galimo sunkaus šalutinio poveikio požymių. **Svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jeigu pasireiškia šių simptomų.**

Didesnė kraujo krešulių susiformavimo rizika

Kai kuriems žmonėms gali būti padidėjusi kraujo krešulių susiformavimo rizika, o į Eltrombopag Viatris panašūs vaistai šią problemą gali sunkinti. Staigus kraujagyslių užsikimšimas susiformavus kraujo krešuliui yra nedažnas šalutinis poveikis, kuris pasireiškia rečiau kaip 1 iš 100 asmenų.



Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pasireiškia kraujo krešulių susiformavimo požymiai ar simptomai, pavyzdžiui:

- **vienos kojos patinimas, skausmas, karštis, paraudimas** arba skausmingumas;
- **staiga pasireiškiantis dusulys**, ypač kartu su aštriu krūtinės skausmu arba kvėpavimo padažnėjimu;
- pilvo (skrandžio) skausmas, pilvo padidėjimas, kraujas Jūsų išmatose,

Kepenų sutrikimai

Eltrombopag Viatris gali sukelti pokyčius, kuriuos parodo kraujo tyrimai, ir tai gali būti kepenų pažeidimo požymiai. Kepenų sutrikimų (atlikus kraujo tyrimus nustatomo padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo požymių) atsiranda dažnai, jų gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų. Kiti kepenų sutrikimai pasireiškia nedažnai, jų gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų.

Jeigu pasireiškė kuris nors iš šių kepenų sutrikimo požymių:

- odos arba akių baltymo **pageltimas** (*gelta*);
- neįprastai **tamsios spalvos šlapimas**,

→ **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Kraujavimas arba mėlynių atsiradimas nutraukus gydymą

Per dvi savaites po Eltrombopag Viatris vartojimo nutraukimo trombocitų skaičius kraujyje paprastai vėl sumažės iki pradinio lygmens, buvusio prieš pradedant gydymą Eltrombopag Viatris. Dėl mažo trombocitų skaičiaus gali padidėti kraujavimo arba mėlynių atsiradimo rizika. Nutraukus Eltrombopag Viatris vartojimą, gydytojas ne trumpiau kaip 4 savaites tikrins trombocitų skaičių.

→ **Pasakykite gydytojui**, jeigu nutraukus Eltrombopag Viatris vartojimą Jums pasireikštų bet koks kraujavimas ar susidarytų mėlynės.

Kai kuriems žmonėms nutraukus gydymą peginterferonu, ribavirinu ir Eltrombopag Viatris pasireiškia **kraujavimas iš virškinimo trakto**. Šio kraujavimo simptomai gali būti tokie:

- tuštinimasis juodomis deguto spalvos išmatomis (išmatų spalvos pokyčiai yra nedažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų);
- kraujas išmatose;
- vėmimas krauju arba turiniu, kuris yra panašus į kavos tirščius.

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šių simptomų.

Toliau nurodytas su Eltrombopag Viatris vartojimu susijęs šalutinis poveikis ITP sergantiems suaugusiems pacientams

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**:

- peršalimas;
- blogavimas (pykinimas);

- viduriavimas;
- kosulys;
- nosies, sinusų, gerklės ir kvėpavimo takų infekcija (viršutinių kvėpavimo takų infekcija);
- nugaros skausmas.

Labai dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:

- kepenų fermentų (alanino aminotransferazės (ALT)) aktyvumo padidėjimas.

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10** asmenų:

- raumenų skausmas, raumenų spazmas, raumenų silpnumas;
- kaulų skausmas;
- gausus menstruacinis kraujavimas;
- gerklės skausmas ir diskomfortas ryjant;
- akių sutrikimai, įskaitant pakitusius akių tyrimų rezultatus, akių sausmė, akių skausmas ir neryškus matymas;
- vėmimas;
- gripas;
- lūpų pūslelinė;
- pneumonija;
- sinusų sudirginimas ir uždegimas (patinimas);
- tonzilių uždegimas (patinimas) ir infekcija;
- plaučių, sinusų, nosies ir gerklės infekcija;
- dantenų uždegimas;
- apetito nebuvimas;
- rankų ar kojų dilgčiojimas ar nutirpimas;
- sumažėjęs odos jautrumas;
- mieguistumo pojūtis;
- ausų skausmas;
- vienos kojos skausmas, patinimas ir skausmingumas (paprastai blauzdos) su šilta pažeistos srities oda (kraujo krešulio susidarymo giliojoje venoje požymis);
- lokalizuotas patinimas, prisipildęs kraujo iš trūkios kraujagyslės (hematoma);
- karščio pylimas;
- burnos ertmės sutrikimai, įskaitant burnos sausumą, burnos skausmą, jautrų liežuvį, kraujuojančias danteas, burnos opas;
- sloga;
- dantų skausmas;
- pilvo skausmas;
- sutrikusi kepenų funkcija;
- odos pokyčiai, įskaitant pernelyg sustiprėjusį prakaitavimą, niežtintį iškilų išbėrimą, raudonas dėmes, odos išvaizdos pokyčius;
- plaukų slinkimas;
- putojantis ar pilnas burbulų šlapimas (baltymo šlapime požymiai);
- kūno temperatūros padidėjimas, karščio jutimas;
- krūtinės skausmas;
- silpnumo jutimas;
- miego sutrikimas, depresija;
- migrena;
- susilpnėjęs regėjimas;
- supimosi pojūtis (svaigimas);
- dujų kaupimasis virškinimo trakte.

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:

- raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (anemija);
- trombocitų skaičiaus sumažėjimas (trombocitopenija);
- baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas;
- sumažėjęs hemoglobino kiekis;
- padidėjęs eozinofilų skaičius;
- baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus padidėjimas (leukocitozė);
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis;
- sumažėjęs kalio kiekis;
- padidėjęs kreatinino kiekis;
- padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas;
- kepenų fermentų (aspartato aminotransferazės (AST)) aktyvumo padidėjimas;
- bilirubino (kepenyse gaminamos medžiagos) koncentracijos padidėjimas kraujyje;
- kai kurių baltymų koncentracijų padidėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100** asmenų:

- alerginės reakcijos;
- dalies širdies aprūpinimo krauju nutrūkimas;
- staiga pasireiškęs dusulys, ypač kartu su aštriu krūtinės skausmu ir (arba) kvėpavimo pablogėjimu, tai gali būti krešulių susiformavimo plaučiuose požymiai (žr. anksčiau 4 skyriaus poskyryje „*Didesnė kraujo krešulių susiformavimo rizika*“ pateikiamą informaciją);
- dalies plaučių funkcijos išnykimas dėl plaučių arterijos užsikimšimo;
- galimas skausmas, patinimas ir (arba) paraudimas aplink veną, tai gali būti kraujo krešulio venoje požymiai;
- odos pageltimas ir (arba) pilvo skausmas, tai gali būti tulžies latakų užsikimšimo požymiai, įskaitant akių baltymo ir odos pageltimą, kepenų pažeidimą, kepenų veiklos sutrikimą dėl uždegimo (žr. anksčiau 4 skyriaus poskyryje „*Kepenų sutrikimai*“ pateikiamą informaciją);
- kepenų pažeidimas dėl vaisto vartojimo;
- dažnas širdies plakimas, neritmiškas pulsas, melsva odos spalva, širdies ritmo sutrikimai (QT intervalo pailgėjimas), tai gali būti sutrikimo, susijusio su širdies veikla ir kraujagyslių ligomis, požymiai;
- kraujo krešulių susidarymas;
- paraudimas;
- skausmingas sąnarių patinimas, sukeltas šlapimo rūgšties (podagra);
- nesidomėjimas aplinka, nuotaikos pokyčiai, verkimas, kurį sunku sustabdyti arba kuris įvyksta netikėtai;
- pusiausvyros, kalbos ir nervų funkcijos sutrikimai, drebinimas;
- skausmingi ar nenormalūs odos pokyčiai;
- vienos kūno pusės paralyžius;
- migrena su aura;
- nervų pažeidimas
- kraujagyslių išsiplėtimas ar patinimas, sukeliantis galvos skausmą;
- akių sutrikimai, įskaitant sustiprėjusį ašarojimą, akies lęšiuko sudrumstėjimas (katarakta), kraujavimas į tinklainę, sausos akys;
- nosies, gerklės ir nosies ančių sutrikimai, kvėpavimo sutrikimai miego metu;
- burnos ir gerklės pūslelės/opos;
- apetito nebuvimas;
- virškinimo sutrikimai, įskaitant dažną žarnyno peristaltiką, apsinuodijimas maistu, kraujas išmatose, vėmimas krauju;
- kraujavimas iš tiesiosios žarnos, pakitusi išmatų spalva, pilvo pūtimas, vidurių užkietėjimas;
- burnos sutrikimai, įskaitant burnos džiūvimą arba skausmą, liežuvio skausmą, kraujavimą iš dantenų, diskomfortas burnoje;
- nudegimas saulėje;
- karščio jutimas, nerimo pojūtis;

- paraudimas ar patinimas aplink žaizdą;
- kraujavimas aplink kateterį (jei jis įvestas) į odą;
- svetimkūnio pojūtis;
- inkstų veiklos sutrikimai, įskaitant inkstų uždegimą, pernelyg gausų šlapinimąsi naktį, inkstų funkcijos nepakankamumas, baltųjų kraujo ląstelių nustatymas šlapime;
- šaltas prakaitas;
- bloga bendra savijauta;
- odos infekcija;
- odos pokyčiai, įskaitant pakitusią odos spalvą, pleiskanojimą, paraudimą, niežėjimą ir prakaitavimą;
- raumenų silpnumas;
- tiesiosios žarnos ir storosios žarnos vėžys.

Nedažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:

- raudonųjų kraujo ląstelių formos pokyčiai;
- baltųjų kraujo kūnelių atsiradimas, kuris gali reikšti tam tikras ligas;
- padidėjęs trombocitų skaičius;
- sumažėjęs kalcio kiekis;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija) dėl pernelyg stipraus šių ląstelių irimo (hemolizinė anemija);
- padidėjęs mielocitų skaičius;
- padidėjęs nesubrendusių (lazdelinių) neutrofilų skaičius;
- padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje;
- padidėjęs baltymų kiekis šlapime;
- padidėjęs albumino kiekis kraujyje;
- padidėjęs bendrojo baltymo kiekis;
- sumažėjęs albumino kiekis kraujyje;
- padidėjęs šlapimo pH rodmuo;
- padidėjęs hemoglobino kiekis.

Toliau nurodytas papildomas su Eltrombopag Viatris vartojimu susijęs šalutinis poveikis ITP sergantiems vaikams ir paaugliams (1-17 metų)

Jeigu šis šalutinis poveikis tampa sunkiu, pasakykite apie tai gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10** vaikų:

- nosies, sinusų, gerklės ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija, peršalimas (viršutinių kvėpavimo takų infekcija);
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- kosulys;
- padidėjusi kūno temperatūra;
- blogavimas (pykinimas).

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10** vaikų:

- sunkumas užmigti (nemiga);
- dantų skausmas;
- nosies ir gerklės skausmas;
- niežtinti, varvanti ar užgulusi nosis;
- gerklės skausmas, sloga, nosies užgulimas ir čiaudėjimas;
- burnos sutrikimai, įskaitant burnos džiūvimą arba skausmą, liežuvio jautrumą, kraujavimą iš dantenų, burnos opas.

Toliau nurodytas su Eltrombopag Viatris, peginterferono ir ribavirino derinio vartojimu susijęs šalutinis poveikis HCV infekcija sergantiems pacientams

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10** asmenų:

- galvos skausmas;
- apetito nebuvimas;
- kosulys;
- blogavimas (pykinimas), viduriavimas;
- raumenų skausmas, raumenų silpnumas;
- niežėjimas;
- nuovargis;
- karščiavimas;
- neįprastas plaukų slinkimas;
- silpnumo jautimas;
- į gripą panašus negalavimas;
- rankų ir pėdų patinimas;
- šaltkrėtis.

Labai dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:

- raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (anemija).

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10** asmenų:

- šlapimo sistemos infekcinė liga;
- nosies landų, gerklės ir burnos uždegimas, į gripą panašūs simptomai, burnos džiūvimas, burnos skausmas arba uždegimas, dantų skausmas;
- kūno masės mažėjimas;
- miego sutrikimai, nenormalus mieguistumas, depresija, nerimas;
- svaigulys, dėmesio ir atminties sutrikimai, pakitusi nuotaika;
- sutrikusi smegenų funkcija dėl kepenų pažeidimo;
- rankų ar kojų dilgčiojimas arba nutirpimas;
- karščiavimas, galvos skausmas;
- akių sutrikimai, įskaitant akies lęšiuko drumstį (kataraktą), akių sausmę, mažas geltonas sankaupėles tinklainėje, akies baltymo pageltimą;
- kraujavimas tinklainėje;
- supimosi pojūtis (svaigimas);
- dažnas arba neritmiškas širdies plakimas (palpitacijos), dusulys;
- kosulys atkosėjant skreplius, sloga, gripas (peršalimas), lūpų pūslelinė, gerklės skausmas ir diskomfortas ryjant;
- virškinimo sistemos sutrikimai, įskaitant vėmimą, pilvo skausmą, nevirškinimą, vidurių užkietėjimą, pilvo pūtimą, skonio pojūčio sutrikimus, hemorojų, skausmą/diskomfortą skrandyje, stemplės kraujagyslių paburkimą ir kraujavimą iš stemplės;
- dantų skausmas;
- kepenų sutrikimai, įskaitant kepenų naviką, akių baltymų ar odos pageltimą (gelta), kepenų pažeidimą dėl vaisto vartojimo (žr. 4 skyriuje pirmiau esantį skyrelį „*Kepenų sutrikimai*“);
- odos pokyčiai, įskaitant išbėrimą, odos sausmę, egzemą, odos paraudimą, niežėjimą, pernelyg stiprų prakaitavimą, neįprastas odos išaugas, plaukų slinkimą;
- sąnarių skausmas, nugaros skausmas, kaulų skausmas, galūnių skausmas (pečių, alkūnių, rankų ar kojų), raumenų spazmai;
- irzlumas, bendra bloga savijauta, odos reakcija, kaip paraudimas ar patinimas ir skausmas injekcijos vietoje, krūtinės skausmas ir diskomfortas, skysčių kaupimasis organizme ar galūnėse, sukeliantis patinimą;

- nosies, sinusų, gerklės ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija, peršalimas (viršutinių kvėpavimo takų infekcija), gleivinės uždegimas, apimantis bronchus;
- depresija, nerimas, miego sutrikimai, nervingumas.

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:

- cukraus (gliukozės) koncentracijos kraujyje padidėjimas;
- baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas;
- neutrofilų skaičiaus sumažėjimas;
- albumino koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- hemoglobino kiekio sumažėjimas;
- bilirubino (kepenyse gaminamos medžiagos) koncentracijos kraujyje padidėjimas;
- fermentų, kurie kontroliuoja kraujo krešėjimą, pokyčiai.

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100** asmenų:

- skausmas šlapinantis;
- sutrikęs širdies ritmas (QT intervalo pailgėjimas);
- skrandžio uždegimas (gastroenteritas), gerklės skausmas;
- burnos pūslių/opos, skrandžio uždegimas;
- odos pokyčiai, įskaitant odos spalvos pokyčius, pleiskanojimą, paraudimą, niežėjimą, pažeidimus ir naktinį prakaitavimą;
- kraujo krešuliai kepenų venoje (galimi kepenų ir (arba) virškinimo sistemos pažeidimai);
- nenormalus kraujo krešėjimas mažose kraujagyslėse, lydintis inkstų nepakankamumo;
- injekcijos vietos išbėrimas, kraujosruvos susidarymas, diskomfortas krūtinėje;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija) dėl pernelyg stipraus šių ląstelių irimo (hemolizinė anemija);
- sumišimas, sujaudinimas;
- kepenų nepakankamumas.

Toliau nurodytas su Eltrombopag Viatris vartojimu susijęs šalutinis poveikis sunkia aplazine anemija (SAA) sergantiems pacientams

Jeigu šis šalutinis poveikis tampa sunkiu, pasakykite apie tai gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10** asmenų.

- kosulys;
- galvos skausmas;
- burnos ir gerklės skausmas;
- viduriavimas;
- šleikštulys (pykinimas);
- sąnarių skausmas (artralgija);
- galūnių (rankų, kojų, plaštakų ir pėdų) skausmas;
- svaigulys;
- didelio nuovargio jausmas;
- karščiavimas;
- šaltkrėtis;
- akių niežėjimas;
- pūslių susidarymas burnos ertmėje;
- kraujavimas iš dantenu;
- pilvo skausmas;
- raumenų spazmas.

Labai dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

- kaulų čiulpų ląstelių pokyčiai;
- padidėjęs kepenų fermentų (aspartato aminotransferazės (AST)) aktyvumas.

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų.

- nerimas;
- depresija;
- šaltkrėtis;
- bendra bloga savijauta;
- akių sutrikimai, įskaitant regos sutrikimus, neryškų ar neaiškų matymą, sudrumstėjusį akies lęšiuką (kataraktą), dėmes regėjimo lauke (stiklakūnio „museles“), akių sausmę, akių niežėjimą, akių obuolių ar odos pageltimą;
- kraujavimas iš nosies;
- virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant apsunkintą rijimą, burnos skausmą, patinusį liežuvį, vėmimą, apetito nebuvimą, pilvo skausmą ar diskomforto pilve pojūtį, pilvo pūtimą, dujų susikaupimą žarnyne, vidurių užkietėjimą, sutrikusią virškinimo trakto motoriką, galinčią sukelti vidurių užkietėjimą, vidurių pūtimą, viduriavimą ir (arba) anksčiau minėtus simptomus, pakitusią išmatų spalvą;
- apalpinimas;
- odos sutrikimai, įskaitant nedideles raudonos ar purpurinės spalvos dėmes odoje, kurias sukėlė kraujavimas odoje (petechijas), išbėrimą, niežėjimą, dilgėlinę, odos pažaidą;
- nugaros skausmas;
- raumenų skausmas;
- kaulų skausmas;
- silpnumo pojūtis (astenija);
- audinių patinimas apatinėse galūnėse, dėl skysčių susikaupimo;
- pakitusi šlapimo spalva;
- sutrikusi blužnies kraujotaka (blužnies infarktas);
- sloga.

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

- raumenų irimo sukeltas padidėjęs tam tikro fermento (kreatinfosfokinazės) aktyvumas;
- geležies kaupimasis organizme (geležies perteklius);
- sumažėjęs cukraus kiekis (hipoglikemija);
- padidėjęs bilirubino (kepenų gaminamos medžiagos) kiekis kraujyje;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas

Dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis:

- pakitusi odos spalva;
- odos patamsėjimas;
- kepenų pažeidimas dėl vaisto vartojimo.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Eltrombopag Viatris

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Eltrombopag Viatris sudėtis

Veiklioji Eltrombopag Viatris medžiaga yra eltrombopagas.

12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 12,5 mg eltrombopago.

25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 25 mg eltrombopago.

50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 50 mg eltrombopago.

75 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 75 mg eltrombopago.

Pagalbinės medžiagos yra: hipromeliozė (E464), makrogolis 3350 (E1521), magnio stearatas, manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė (E463), povidonas, karboksietilkrakmolo natrio druska, titano dioksidas (E171), hidroksipropilceliuliozė, talkas (E553b).

Eltrombopag Viatris 50 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje taip pat yra raudonojo geležies oksido (E172ii), geltonojo geležies oksido (E172iii) ir indigokarmino (E132).

Eltrombopag Viatris 75 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje taip pat yra raudonojo geležies oksido (E172ii) ir indigokarmino (E132).

Eltrombopag Viatris išvaizda ir kiekis pakuotėje

Eltrombopag Viatris 12,5 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra baltos, apvalios, abipus išgaubtos, vienoje jų pusėje yra užrašas „L“.

Eltrombopag Viatris 25 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra baltos, apvalios, abipus išgaubtos, vienoje jų pusėje yra užrašas „25“.

Eltrombopag Viatris 50 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rudos, apvalios, abipus išgaubtos, vienoje jų pusėje yra užrašas „50“.

Eltrombopag Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rausvos, apvalios, abipus išgaubtos, vienoje jų pusėje yra užrašas „75“.

Tiekiamos aliuminio lizdinių plokštelių kartono dėžutės, kuriose yra 14, 28 ar 84 plėvele dengtos tabletės, ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 84 (3 pakuotės po 28 tabletes) plėvele dengtos tabletės, arba perforuotos dalomosios aliuminio lizdinės plokštelės kartono dėžutėse, kuriose yra 14 x 1 arba 28 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Viartis Limited

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Airija

Gamintojas (-ai)

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.

Marathonos Ave. 95, Pikermi, Attiki, 19009, Graikija

Mylan Germany GmbH

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viartis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viartis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viartis Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viartis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viartis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viartis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viartis SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas [MMMM m. {mėnesio} mėn.]

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.