

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revolade 12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Revolade 25 mg plėvele dengtos tabletės
Revolade 50 mg plėvele dengtos tabletės
Revolade 75 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Revolade 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

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

Revolade 25 mg plėvele dengtos tabletės

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

Revolade 50 mg plėvele dengtos tabletės

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

Revolade 75 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje 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.

Revolade 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Balta, apvali, abipus išgaubta, plėvele dengta tabletė (maždaug 7,9 mm skersmens), kurios vienoje pusėje įspausta „GS MZ1“ ir „12.5“.

Revolade 25 mg plėvele dengtos tabletės

Balta, apvali, abipus išgaubta, plėvele dengta tabletė (maždaug 10,3 mm skersmens), kurios vienoje pusėje įspausta „GS NX3“ ir „25“.

Revolade 50 mg plėvele dengtos tabletės

Ruda, apvali, abipus išgaubta, plėvele dengta tabletė (maždaug 10,3 mm skersmens), kurios vienoje pusėje įspausta „GS UFU“ ir „50“.

Revolade 75 mg plėvele dengtos tabletės

Rausva, apvali, abipus išgaubta, plėvele dengta tabletė (maždaug 10,3 mm skersmens), kurios vienoje pusėje įspausta „GS FFS“ ir „75“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

Revolade 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).

Revolade 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).

Revolade skirtas įgyta sunkia aplazine anemija (SAA) sergančių suaugusių pacientų, kuriems anksčiau skirtas gydymas imunosupresantais buvo neveiksmingas arba kurie anksčiau buvo intensyviai gydyti ir kuriems netinka atlikti kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

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 kiekį. Gydant eltrombopagu, nesiekama normalizuoti trombocitų kiekio.

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 kiekį reikia tirti kas savaitę.

Imuninė (pirminė) trombocitopenija

Vartoti mažiausią eltrombopago dozę $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ trombocitų kiekiui pasiekti ir palaikyti. Dozės keitimas priklauso nuo trombocitų kiekio atsako. Eltrombopago negalima vartoti trombocitų kiekiui sunormalizuoti. Klinikinių tyrimų duomenimis, pradėjus gydymą eltrombopagu, trombocitų kiekiai 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 kiekis $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. 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 kiekį, bendrais bruožais apibūdinti lentelėje Nr. 1. Gydymo eltrombopagu metu reikia kas savaitę įvertinti bendrąjį kraujo tyrimą (BKT), įskaitant trombocitų kiekį ir periferinio kraujo tepinėlius, kol trombocitų kiekis taps pastovus ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ ne trumpiau kaip 4 savaites). Vėliau BKT, įskaitant trombocitų kiekį ir periferinio kraujo tepinėlius, reikia tirti vieną kartą per mėnesį.

1 lentelė. Eltrombopago dozės keitimas ITP sergantiems pacientams

Trombocitų kiekis	Dozės keitimas ar atsakas
$< 50\,000/\mu\text{l}$ po ne trumpesnio kaip 2 savaičių gydymo	Paros dozę didinti po 25 mg iki didžiausios 75 mg dozės per parą*.
Nuo $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ iki $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Vartoti mažiausią eltrombopago ir (arba) kartu vartojamų vaistinių preparatų nuo ITP, kad būtų palaikomas trombocitų kiekis, kuris padeda išvengti kraujavimo arba mažina kraujavimą.
Nuo $> 150\,000/\mu\text{l}$ iki $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Paros dozę mažinti po 25 mg. Po 2 savaičių įvertinti dozės sumažinimo poveikį ir daugiau jos nekeisti*.
$> 250\,000/\mu\text{l}$	Nutraukti eltrombopago vartojimą. Trombocitų kiekį skaičiuoti dažniau: du kartus per savaitę. Kai tik trombocitų kiekis tampa $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, 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 aplinkybes, reikia keisti kartu vartojamų vaistinių preparatų nuo ITP dozę, kad gydant eltrombopagu, būtų išvengta pernelyg didelio trombocitų kiekio sumažėjimo.

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

Iprastai 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 kiekis 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 vartoti skiriamų vaistinių preparatų charakteristikų santraukoje smulkiai išdėstytą aktualią saugumo informaciją ir kontraindikacijas.

Klinikinių tyrimų duomenimis, pradėjus gydymą eltrombopagu, trombocitų kiekiai paprastai pradėjo didėti per pirmąją savaitę. Gydant eltrombopagu, tikslas turėtų būti – pasiekti mažiausią trombocitų kiekį, kuris būtinas antivirusiniam gydymui pradėti, laikantis klinikinės praktikos rekomendacijų. Antivirusinio gydymo metu gydymo tikslas turėtų būti – palaikyti tokį trombocitų kiekį, kuris padeda išvengti kraujavimo rizikos (paprastai maždaug $50\,000\text{--}75\,000/\mu\text{l}$). Reikia stengtis, kad trombocitų

kiekiai nepadidėtų > 75 000/μl. Reikia vartoti mažiausią eltrombopago dozę, būtiną numatytam kiekiui pasiekti. Dozės keitimas priklauso nuo trombocitų kiekio 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 kiekiui, kuris būtinas, kad būtų galima pradėti antivirusinį gydymą, pasiekti. Trombocitų kiekį reikia stebėti kiekvieną savaitę prieš pradėdant antivirusinį gydymą. Pradėjus antivirusinį gydymą, trombocitų kiekis 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 kiekio, nes tai gali kelti pacientams kraujavimo riziką (žr. 2 lentelę). Antivirusinio gydymo metu reikia kas savaitę stebėti trombocitų kiekius, kol trombocitų kiekis stabilizuojasi (paprastai maždaug 50 000–75 000/μl). Vėliau reikia kiekvieną mėnesį atlikti BKT, įskaitant trombocitų kiekio ir periferinio kraujo tepinėlių tyrimus. Jeigu trombocitų kiekis 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 kiekis	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 kiekio stebėjimą padažninti iki dviejų kartų per savaitę. Kai tik trombocitų kiekis 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 kiekis gali sumažėti, todėl reikia vengti staigaus eltrombopago dozės sumažinimo.	

Gydymo nutraukimas

Jeigu po 2 gydymo 100 mg eltrombopago doze savaičių nepasiekiamas reikiamas trombocitų kiekis, 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 kiekio atsako arba svarbių kepenų tyrimų rodmenų sutrikimų.

Sunki aplazinė anemija

Pradinės dozės planas

Gydymas eltrombopagu turi būti pradedamas 50 mg doze, vartojama kartą per parą. Iš Rytų/Pietryčių Azijos kilusiems pacientams gydymą reikia pradėti mažesne eltrombopago 25 mg doze, vartojama kartą per parą (žr. 5.2 skyrių). Gydymo negalima skirti tam pacientui, kuriam nustatyta citogenetinių 7-osios chromosomos pokyčių.

Stebėjimas ir dozės keitimas

Siekiant gauti hematologinį atsaką, dozę reikia titruoti, paprastai ji didinama iki 150 mg, o atsakui pasiekti gali prireikti iki 16 savaičių nuo gydymo eltrombopagu pradžios (žr. 5.1 skyrių). Eltrombopago dozė turi būti didinama po 50 mg kas 2 savaites, norint pasiekti tikslinį trombocitų kiekį $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Tiems pacientams, kurie vartoja 25 mg dozę kartą per parą, iš pradžių ji turi būti padidinta iki 50 mg per parą ir vėliau didinama po 50 mg. Negalima viršyti 150 mg paros dozės. Viso gydymo eltrombopagu laikotarpiu turi būti reguliariai stebimi klinikiniai kraujo tyrimai ir kepenų funkcijos tyrimų rodikliai bei koreguojamas eltrombopago dozavimas pagal trombocitų kiekį, kaip nurodyta 3 lentelėje.

3 lentelė. Eltrombopago dozės keitimas sunkia aplazine anemija sergantiems pacientams

Trombocitų kiekis	Dozės keitimas arba atsakas
< 50 000/ μl po ne trumpesnio kaip 2 savaičių gydymo	Paros dozę didinti po 50 mg iki didžiausios 150 mg dozės per parą. Tiems pacientams, kurie vartoja 25 mg dozę kartą per parą, iš pradžių ją reikia padidinti iki 50 mg per parą ir vėliau didinti po 50 mg.
Nuo $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ iki $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Vartoti mažiausią eltrombopago dozę, kuri yra būtina reikiamam trombocitų kiekiui palaikyti.
Nuo > 150 000/ μl iki $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Paros dozę mažinti po 50 mg. Palaukus 2 savaites, įvertinti tokio sumažinimo poveikį ir apsvarstyti bet koki tolesnį dozės keitimą.
> 250 000/ μl	Nutraukti eltrombopago vartojimą bent vienai savaitei. Kai tik trombocitų kiekis tampa $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, atnaujinti gydymą 50 mg sumažinta paros doze.

Dozės mažinimas pacientams, kuriems pasiektas trijų linijų (baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų) atsakas

Pacientams, kuriems pasiektas bent 8 savaites trunkantis trijų linijų atsakas, įskaitant tuos, kuriems nereikia atlikti kraujo perpylimų: eltrombopago dozę galima sumažinti 50 %.

Jeigu vartojant mažesnę dozę kraujo ląstelių skaičius išlieka stabilus po 8 savaičių, eltrombopago vartojimas turi būti nutrauktas ir stebimi kraujo tyrimo rezultatai. Jeigu trombocitų kiekis tampa < 30 000/ μl , hemoglobino koncentracija sumažėja iki < 9 g/dl arba absoliutūs neutrofilų skaičius (ANS) iki < $0,5 \times 10^9/\text{l}$, vėl galima atnaujinti gydymą eltrombopagu skiriant anksčiau veiksmingą dozę.

Gydymo nutraukimas

Jeigu po 16 savaičių trukmės gydymo eltrombopagu nepasiekiamas hematologinis atsakas, eltrombopago vartojimas turi būti nutrauktas. Jeigu nustatoma naujų citogenetinių pokyčių, reikia įvertinti tolesnio eltrombopago vartojimo tinkamumą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Be to, gydymą eltrombopagu reikia nutraukti dėl pernelyg didelio trombocitų kiekio atsako (kaip nuodyta 3 lentelėje) arba svarbių kepenų tyrimų rodmenų pokyčių (žr. 4.8 skyrių).

Specialiosios populiacijos

Inkštų funkcijos sutrikimas

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

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, ir pacientams, kurie serga SAA 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 dekomensaciją 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).

Senyvi pacientai

Duomenys apie eltrombopago vartojimą 65 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems ITP, yra riboti 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 ir SAA sergantiems pacientams yra nedaug. 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 kiekį ir laikytis įprastų tolesnio dozės keitimo kriterijų.

Vaikų populiacija

Revolade 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, neiširti. Duomenų nėra.

Eltrombopago saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams (< 18 metų), sergantiems SAA, neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

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, kurių sudėtyje yra polivalentinių katijonų (pvz.: geležies, kalcio, magnio, aliuminio, seleno ir cinko), pavyzdžiui, antacidinių vaistinių preparatų, pieno produktų (ar kitokių maisto produktų, kurių sudėtyje yra kalcio) ar mineralų papildų, pavartojimo (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas eltrombopagai 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 dekomensaciją 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 vaistinėmis preparatais

Vartojimo kartu su tiesioginio poveikio antivirusiniais vaistinėmis 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) ir bilirubino koncentracijas serume reikia išmatuoti prieš pradedant 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 pradedant gydymą. Eltrombopago vartojimą reikia nutraukti, jeigu suaktyvėja ALT (≥ 3 kartus virš viršutinės normos ribose [x VNR] pacientams, kurių kepenų funkcija yra normali, arba ≥ 3 x viršija pradinę koncentraciją ar > 5 x 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 pažeidimo 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 dekompenzacijos požymių ir simptomų. Gydymo nutraukimo kriterijus žr. atitinkamoje interferono preparato charakteristikų santraukoje. Eltrombopago vartojimą reikia nutraukti, jeigu antivirusinis gydymas nutraukiamas dėl kepenų dekompenzacijos.

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 kiekis 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 kiekiui. 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 kiekius ir, jeigu trombocitų kiekis 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 atmeti 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 persveria 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 kiekis 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 vaistiniais preparatais nuo ITP. Papildomos medicininės priemonės gali būti gydymo antikoaguliantais ir (arba) trombocitų funkciją slopinančiais vaistiniais preparatais nutraukimas, antikoaguliacinio poveikio panaikinimas arba trombocitų perpylimas. Baigus gydymą eltrombopagu, reikia 4 savaites kas savaitę stebėti trombocitų kiekį.

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) kiekį. 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 apgalvoti 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 kiekio padidėjimo ir MDS ligos progresavimo iki ūminės mieloidinės leukemijos (ŪML) atvejus.

ITP arba SAA diagnozė suaugusiems ir senyviems pacientams turi būti patvirtinta paneigus kitokias kliniškes 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 kiekis periferiniame kraujyje.

MDS sukeltos trombocitopenijos gydymo Revolade veiksmingumas ir saugumas neištirti. Revolade 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. Šešiems 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 vaistinėmis preparatais, prieš pradedant 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 apsvarstyta, 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 pradedant 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 (preretinėse), po tinklaine (subretinėse) 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 repoliarizacijai 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 įspėjimai 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 tyrimo rezultatų netikslumus pacientams, vartojantiems Revolade. 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 OAPP1B1 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).

OAPP1B1 ir KVAB substratai

Eltrombopagą vartoti kartu su OAPP1B1 (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* ($AUC_{(0-\tau)}$) 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 kiekį (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 šį trombocitų kiekį, gali reikėti didinti eltrombopago dozę.

Polivalentiniai katijonai (chelatodara)

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 kiekį, 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, danazolis ir (arba) azatioprinas, imunoglobulinas į veną (IVIG) ir anti-D imunoglobulinas. Eltrombopagą vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriais gydoma ITP, reikia stebėti trombocitų kiekį, kad būtų išvengta trombocitų kiekio 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.

Revolade nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Vaisingos moterys/vyrų ir moterų kontracepcija

Revolade nerekomenduojama vartoti vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar eltrombopago metabolitų išsiskiria į gydytų moterų pieną. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad eltrombopago greičiausiai prasiskverbia į pieną (žr. 5.3 skyrių). Taigi rizikos žindomam kūdikiui paneigti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo Revolade.

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

Revolade 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 Revolade, 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.

Revolade saugumas vaikų populiacijos pacientams (1-17 metų amžiaus), 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 Revolade (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 Revolade (n = 44) arba placebo (n = 21). Nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į stebėtąjį suaugusiems pacientams, tačiau stebėta kai kurių papildomų nepageidaujamų reakcijų, pažymėtų ♦ toliau esančioje lentelėje. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė 1 metų ir vyresniems vaikams, sirgusiems ITP ($\geq 3\%$ 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 Revolade 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 (Revolade vartojusiųjų n = 450, placebo grupė n = 232) bei ENABLE 2 tyrimo metu (Revolade

vartojusiųjų n = 506, placebo grupė n = 252). Pacientų duomenys buvo analizuojami, atsižvelgiant į skirtingą gydymą (bendroji dvigubai koduota saugumo vertinimo populiacija, Revolade vartojusiųjų n = 955 ir placebo grupė n = 484). Svarbiausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo hepatotoksinis poveikis ir trombozės ar tromboembolijos reiškiniai. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė ne mažiau kaip 10 % pacientų, buvo galvos skausmas, anemija, sumažėjęs apetitas, kosulys, pykinimas, viduriavimas, hiperbilirubinemija, alopecija, niežulys, raumenų skausmas, karščiavimas, nuovargis, į gripą panašus negalavimas, astenija, šaltkrėtis ir edema.

Sunki aplazinė anemija suaugusiems pacientams

Revolade vartojimo saugumas SAA sergantiems suaugusiems 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 nepageidaujamos 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.

Sunki aplazinė anemija vaikams

Revolade vartojimo saugumas atsparia ir (arba) recidyvuojančia (Kohorta A; n = 14) arba anksčiau negydyta (Kohorta B; n = 37) SAA sergantiems vaikams įvertintas atliekant tebevykstantį atvirąjį, nekontroliuojamą, dozės didinimo individualiam pacientui tyrimą (bendras N = 51) (tyrimo duomenys taip pat pateikti 5.1 skyriuje). Specialaus dėmesio reikalaujantys nepageidaujami reiškiniai, įskaitant ūminį inkstų pažeidimą, hepatotoksiškumą, tromboembolinius reiškinius ir kloninę evoliuciją arba citogenetinį pakitimą, buvo nustatyti atitinkamai 29 (56,9 %), 39 (76,5 %), 2 (3,9 %) ir 1 (2,0 %) pacientui. Apskritai, nepageidaujamų reakcijų dažnis, pobūdis ir sunkumas, pastebėti eltrombopago vartojusiems sunkia aplastine anemija (SAA) sirgusiems vaikams, buvo panašios į nepageidaujamąs reakcijas, nustatytas SAA sirgusiems suaugusiems.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios ITP sirgusių suaugusiųjų tyrimų metu (N = 763), ITP sirgusių vaikų tyrimų metu (N = 171), HCV tyrimų metu (N = 1 520), suaugusiųjų SAA tyrimo metu (n = 43), vaikų SAA tyrimo metu (N = 51) ir po vaistinio preparato patiekimo į rinką, išvardytos atitinkamai toliau pagal *MedDRA* organų sistemų klases ir dažnį (žr. 4, 5 ir 6 lenteles). 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).

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos ITP tyrimo populiacijoje

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 nepatikslingi 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 kiekio sumažėjimas
	Nedažnas	Anizocitozė, hemolizinė anemija, mielocitozė, nesubrendusių neutrofilų kiekio padidėjimas, mielocitų buvimas, trombocitų kiekio 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, galvos sukimas
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Tachikardija, ūminis miokardo infarktas, kardiovaskulinis sutrikimas, cianozė, sinusinė tachikardija, QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas
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 suaktyvėjimas†
	Dažnas	Aspartato aminotransferazės suaktyvėjimas†, 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 niežulys, 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 jautumas, kraujosruva kraujagyslės įdūrimo vietoje, įtampos jautumas, žaizdos uždegimas, negalavimas, svetimkūnio pojūtis
Tyrimai	Dažnas	Šarminės fosfatazės suaktyvėjimas 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 suaktyvėjimas ir aspartato aminotransferazės suaktyvėjimas gali pasireikšti kartu, bet rečiau. ‡ Apibendrintas terminas apjungiant pirmaeilius terminus ūminė inkstų pažeida ir inkstų nepakankamumas.		

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos HCV tyrimo populiacijoje (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	Galvos sukimasis
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
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	Niežulys
	Dažnas	Išbėrimas, odos sausmė, egzema, niežtinčios išbėrimas, paraudimas, pernelyg stiprus prakaitavimas, išplitęs niežulys, 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	Irzlumas, skausmas, negalavimas, reakcija injekcijos vietoje, nekardialinis krūtinės skausmas, edema, periferinė edema
	Nedažnas	Niežulys injekcijos vietoje, išbėrimas injekcijos vietoje, diskomfortas krūtinėje

Tyrimai	Dažnas	Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas, kūno masės sumažėjimas, baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, hemoglobino koncentracijos sumažėjimas, neutrofilų kiekio 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 veiklos sutrikimas.		

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos SAA tyrimo populiacijoje

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
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas
	Dažnas	Pūslių susidarymas burnos gleivinėje, burnos skausmas, vėmimas, diskomforto pojūtis pilve, vidurių užkietėjimas, kraujavimas iš dantenų, pilvo pūtimas, disfagija, pakitusi išmatų spalva, liežuvio patinimas, sutrikusi virškinimo trakto motorika, meteorizmas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	Labai dažnas	Padidėjęs transaminazių aktyvumas
	Dažnas	Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje (hiperbilirubinemija), gelta
	Dažnis nežinomas	Vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Petechijos, išbėrimas, niežulys, dilgėlinė, odos pažeidimai, 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 kiekis buvo > 200 000/μl.

Specifinių rizikos veiksnių šiems TER patyrusiems pacientams nenustatyta, išskyrus > 200 000/μl trombocitų kiekį (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 varikozų, 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 reiškinio 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 kiekis (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 suaugusiaisiais 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 ≥ 3 x 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 suaktyvėjimą ≥ 3 x 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 $\geq 1,5 \times \text{VNR}$ 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 $>3 \times \text{VNR}$ kartu su bendrojo (netiesioginio) bilirubino koncentracijos padidėjimu $> 1,5 \times \text{VNR}$ nustatytas 5 % pacientų. Bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas $> 1,5 \times \text{VNR}$ pasireiškė 14 % pacientų.

Trombocitopenija nutraukus gydymą

Trijų kontroliuojamųjų klinikinių ITP tyrimų duomenimis, nutraukus gydymą, laikinas trombocitų kiekio 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. Šešiams 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 kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju gali labai padidėti trombocitų kiekis 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 kiekis. Gydomas 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 nepageidaujamas reakcijas: lengvą išbėrimą, trumpalaikę bradikardiją, ALT ir AST suaktyvėjimą 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 kiekis praėjus 18 parų po vaistinio preparato išgėrimo buvo 672 000/ μ l, o didžiausias trombocitų kiekis buvo 929 000/ μ l. 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 – hemostaziniai vaistiniai preparatai, kiti sisteminio poveikio hemostatikai.
ATC kodas – B02BX 05.

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 trombopoietino (TPO) (bet ne identišką) bei skatina proliferaciją ir diferenciaciją iš kaulų čiulpų 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 pradėdant gydymą ir pradinį trombocitų kiekį. Eltrombopago dozė per 6 gydymo mėnesius buvo keičiama, atsižvelgiant į individualų trombocitų kiekį. Visi pacientai gydymo pradžioje vartojo 50 mg eltrombopago dozę. Nuo 29 gydymo paros iki gydymo pabaigos 15-28 % eltrombopagu gydytų pacientų vartojo palaikomąją $\leq$ 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 pradėdant gydymą, vidutinis trombocitų kiekis abiejose gydymo grupėse buvo 16 000/ μ l ir eltrombopago grupėje visų apsilankymų, pradėdant nuo 15 paros, gydymo metu jų kiekis buvo didesnis kaip 50 000/ μ l. Priešingai, vidutinis trombocitų kiekis placebo grupėje tyrimo metu liko $< 30\,000/\mu$ l.

Trombocitų kiekio 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 ($p < 0,001$) (žr. 7 lentelę). Penkiasdešimt keturiems procentams eltrombopagu gydytų pacientų ir 13 % placebo vartojusių pacientų pasiekė tokį atsako lygį 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.

7 lentelė. Antriniai RAISE tyrimo veiksmingumo duomenys

	Eltrombopagas N = 135	Placebas N = 62
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys		
Vidutinis kaupiamasis savaitių, kuriomis trombocitų kiekis buvo $\geq 50\,000$ -400 000/ μ l, skaičius (SN)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacientų, kuriems $\geq 75\%$ įvertinimų buvo numatyto rodmens ribose (50 000-400 000/ μ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
p-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)
p-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)
p-reikšmė ^a	0,002	
Prireikė skubios pagalbos gydymo, n (%)	24 (18)	25 (40)
p-reikšmė ^a	0,001	
Pacientai, kuriems prieš pradėdant tyrimą buvo taikytas gydymas nuo ITP (n)	63	31
Pacientai, kurie bandė sumažinti (nutraukti) prieš pradėdant tyrimą taikytą gydymą, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
p-reikšmė ^a	0,016	
^a	Logistinės regresijos modelis, koreguotas pagal randomizacijos sluoksniuotės kintamąjį.	
^b	21 iš 63 (33 %) eltrombopagu gydytų pacientų, kurie prieš pradėdant tyrimą vartojo vaistinių preparatų nuo ITP, ilgam nutraukė visu prieš pradėdant tyrimą vartotu vaistiniu preparatu nuo ITP vartojimą.	

Prieš pradėdant 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 pradėdant 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 kiekio padidėjimu $\geq 50\,000/\mu$ l 43-čią parą, palyginti su pradiniu $< 30\,000/\mu$ l, dalis. Pacientai, kurie nutraukė gydymą pirma laiko dėl trombocitų kiekio $> 200\,000/\mu$ 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 kiekio.

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) (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. TRA100773B tyrimo veiksmingumo duomenys

	Eltrombopagas N = 76	Placebas N = 38
Svarbiausios pirminės vertinamosios baigtys		
Veiksmingumo analizei tinkami pacientai, n	73	37
Pacientai, kurių trombocitų kiekis po iki 42 parų dozavimo buvo ≥ 50 000/μl (palyginti su prieš tyrimą buvusiu kiekiu < 30 000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
p-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)
p-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 kiekio ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $> 15\ 000/\mu\text{l}$).

RAISE ir TRA100773B tyrimų duomenimis, ITP sergančių pacientų, kurių trombocitų kiekis 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 savaitių. Be to, *RAISE* tyrimo duomenimis, 42 % eltrombopagu gydytų pacientų, kurių trombocitų kiekis prieš pradedant tyrimą buvo $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, reagavo 6 mėnesių gydymo laikotarpio 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 savaitių 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 kiekis buvo $19\ 000/\mu\text{l}$. Vidutinis trombocitų kiekis 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 kiekį 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 kiekis ir kuriems 2 mėnesius šis kiekis 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 kiekis 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 kiekis 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 kiekis $< 30\,000/\mu\text{l}$), pacientams buvo siūloma skirti naują gydymo eltrombopagu kursą pradedant nuo atitinkamos pradinės dozės.

Aštuoniasdešimt devyniems pacientams (84,8 %) buvo pasiektas visiškas atsakas (trombocitų kiekis $\geq 100\,000/\mu\text{l}$) (1 žingsnis, 9 lentelė), o 65 pacientams (61,9 %) visiškas atsakas išliko bent 2 mėnesius, kai nebuvo nustatoma mažesnių kaip $70\,000/\mu\text{l}$ trombocitų kiekio rodmenų (2 žingsnis, 9 lentelė). Keturiasdešimt keturiems pacientams (41,9 %) eltrombopago dozę buvo galima sumažinti iki gydymo nutraukimo, ir jiems trombocitų kiekis išliko $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ bei nepasireiškė kraujavimo atvejų ir nereikėjo skirti gelbstinčiojo gydymo (3 žingsnis, 9 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, 9 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, 9 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 atveju, 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 atveju, kurie įvertinti kaip 3-iojo ar didesnio sunkumo laipsnio, o 4 pacientams nustatyta tromboembolijos atveju, 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.

9 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 kiekis $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
2 žingsnis:	Pacientai, kuriems trombocitų kiekis išliko stabilus 2 mėnesius po to, kai buvo pasiektas $100\ 000/\mu\text{l}$ kiekis (kiekis 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 kiekis 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 kiekis 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 kiekis 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 kiekio tyrimo pradžioje mediana (Q1-Q3) buvo $16\ 000/\mu\text{l}$ (7 800-28 000/ μl).

Trombocitų kiekio atsakas, apibrėžiamas kaip trombocitų kiekis $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, 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 kiekis $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, 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 kiekis $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, nustatytas bent 6-iuose iš 8 paciliui 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. Lėtine 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 kiekis 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 kiekis 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 kiekį.

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. 10 lentelę).

10 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 kiekis 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 kiekis 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 kiekį.

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 kiekis buvo $< 75\,000/\mu\text{l}$, ir jie buvo grupuojami pagal trombocitų kiekį ($< 50\,000/\mu\text{l}$ 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 kiekio mediana abiejose grupėse buvo 59 500/μl: atitinkamai 0,8 %, 28 % ir 72 % į tyrimą priimtų pacientų trombocitų kiekiai 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 kiekiui 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 kiekis, 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. 11 lentelę). Pacientų, kuriems pasireiškė IVA, dalies pagerėjimas visuose atsitiktinių imčių pogrupiuose buvo panašus (pagal pradinį trombocitų kiekį [< 50 000, palyginti su > 50 000), virusų kiekį [< 800 000 TV/ml, palyginti su ≥ 800 000 TV/ml] ir genotipą [2/3, palyginti su 1/4/6]).

11 lentelė. Virusologinis atskas HCV užsikrėtusiems pacientams *ENABLE 1* ir *ENABLE 2* tyrimuose

	Bendri duomenys		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pacientai, kuriems buvo pasiektas numatytas trombocitų kiekis 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
	as		as		as	
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 ^f</i>						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
<i>MELD balas ^f</i>						
> 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 kiekis buvo ≥ 90 000/µl <i>ENABLE 1</i> ir ≥ 100 000/µl <i>ENABLE 2</i> . <i>ENABLE 1</i> duomenimis, 682 pacientams atsiktiniu būdu buvo paskirtas antivirusinis gydymas. Vis dėlto 2 pacientai atšaukė sutikimą, prieš paskiriant antivirusinį gydymą.						
^d <i>p</i> reikšmė < 0,05 vartojant eltrombopagą, palyginti su placebo.						
^e 64 % pacientų, dalyvavusių <i>ENABLE 1</i> ir <i>ENABLE 2</i> , buvo užsikėtę 1 genotipo virusais.						
^f Vėlesnė (<i>post-hoc</i>) 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 neprisiekė jokio antivirusinių vaistinių preparatų dozės sumažinimo, palyginti su vartojusiais placebo (45 %, palyginti su 27 %). Vartojant eltrombopagą, vėliau ir mažiau kartų teko mažinti peginterferono dozę.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti eltrombopago tyrimų su visais antrine trombocitopenija sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sunki aplazinė anemija

Eltrombopago poveikis tirtas atlikus vienos šakos, vienacentrį, atvirąjį tyrimą. Tyrime dalyvavo 43 pacientai, sergantys SAA su atsparia gydymui trombocitopenija, po mažiausiai vieno ankstesnio gydymo imunosupresantais kurso, kuriems trombocitų kiekis buvo ≤ 30 000/µl.

Daugeliui pacientų (t. y. 33 [77 %]) buvo nustatyta „pirminė atspari liga“, apibrėžiama kaip adekvataus bet kurios ląstelių linijos atsako nebuvimas į ankstesnį gydymą imunosupresantais. Likusiems 10 pacientų skiriant ankstesnius gydymo kursus buvo nustatytas nepakankamas trombocitų atsakas. Visiems 10 pacientų anksčiau buvo skirtas gydymas bent dviem imunosupresantų kursais, o 50 % pacientų anksčiau buvo skirtas gydymas bent 3 imunosupresantų kursais. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyta Fanconi anemijos diagnozė, į tinkamą gydymą nereaguojanti infekcija arba kai PNH klonų kiekis neutrofiluose buvo ≥ 50 %.

Prieš pradedant dalyvauti tyrime nustatyto trombocitų kiekio mediana buvo 20 000/ μ l, hemoglobino koncentracijos mediana buvo 8,4 g/dl, ANS mediana buvo $0,58 \times 10^9/l$, o absoliutus retikulocitų skaičius buvo $24,3 \times 10^9/l$. Aštuoniasdešimt šeši procentai pacientų buvo priklausomi nuo eritrocitų masės perpylimų, o 91 % pacientų buvo priklausomi nuo trombocitų masės perpylimų. Daugeliui pacientų (84 %) anksčiau buvo skirtas gydymas bent 2 imunosupresantų kursais. Trims pacientams tyrimo pradžioje nustatyta citogenetinių pokyčių.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo hematologinis atsakas, įvertintas praėjus 12 savaičių nuo gydymo eltrombopagu pradžios. Hematologinis atsakas buvo apibrėžiamas kaip atitinkantis vieną ar daugiau iš toliau išvardytų kriterijų: 1) trombocitų kiekio padidėjimas iki 20 000/ μ l virš pradinės reikšmės arba stabilus trombocitų kiekis nereikiant trombocitų masės perpylimų mažiausiai 8 savaites; 2) hemoglobino koncentracijos padidėjimas $> 1,5$ g/dl arba eritrocitų masės perpylimų poreikio sumažėjimas ≥ 4 vienetais 8 savaites paeiliui; 3) absoliutaus neutrofilų skaičiaus (ANS) padidėjimas 100 % arba ANS padidėjimas $> 0,5 \times 10^9/l$.

Hematologinio atsako dažnis po 12 savaičių buvo 40 % (17 iš 43 pacientų; 95 % PI nuo 25 iki 56), daugeliu atvejų nustatytas vienos ląstelių linijos atsakas (13 iš 17 pacientų, 76 %), nors taip pat nustatyti 3 dviejų ląstelių linijų ir 1 trijų ląstelių linijų atsakas. Eltrombopago vartojimas buvo nutrauktas po 16 savaičių, jeigu nebuvo gauta hematologinio atsako arba pacientams vis dar reikėjo atlikti kraujo komponentų perpylimus. Pacientams, kuriems buvo gautas atsakas, gydymas buvo tęsiamas tęstinio tyrimo laikotarpio metu. Į tęstinį tyrimo laikotarpį iš viso buvo įtraukta 14 pacientų. Devyniems iš šių pacientų pasiektas kelių ląstelių linijų atsakas, 4 iš šių 9 pacientų gydymas eltrombopagu buvo tęsiamas, o 5 pacientams gydymas eltrombopagu buvo laipsniškai nutrauktas, tačiau atsakas išliko (stebėjimo trukmės mediana buvo 20,6 mėnesio, svyravo nuo 5,7 iki 22,5 mėnesio). Likusiems 5 pacientams gydymas buvo nutrauktas, trims – dėl ligos recidyvo, nustatyto tęstinio tyrimo laikotarpio 3-iojo mėnesio vizito metu.

Gydymo eltrombopagu metu 59 % pacientų (23 iš 39) nereikėjo atlikti trombocitų masės perpylimų (28 dienas nereikėjo perpilti trombocitų), o 27 % pacientų (10 iš 37) nereikėjo atlikti eritrocitų masės perpylimų (56 dienas nereikėjo perpilti eritrocitų masės). Pacientams, kuriems nebuvo pasiekta atsako, ilgiausias laikotarpis, kai nereikėjo perpilti trombocitų masės, buvo 27 dienos (mediana). Pacientams, kuriems buvo pasiektas atsakas, ilgiausias laikotarpis, kai nereikėjo perpilti trombocitų masės, buvo 287 dienos (mediana). Pacientams, kuriems nebuvo pasiekta atsako, ilgiausias laikotarpis, kai nereikėjo perpilti eritrocitų masės, buvo 29 dienos (mediana). Pacientams, kuriems buvo pasiektas atsakas, ilgiausias laikotarpis, kai nereikėjo perpilti eritrocitų masės, buvo 266 dienos (mediana).

Virš 50 % pacientų, kuriems pasiektas atsakas ir kurie tyrimo pradžioje buvo priklausomi nuo kraujo perpylimų, nustatytas > 80 % tiek trombocitų, tiek eritrocitų masės perpylimų poreikio sumažėjimas, lyginant su pradinėmis reikšmėmis.

Preliminarūs patvirtinamojo tyrimo (Tyrimo ELT116826, t. y., tebevykstančio nerandomizuoto, II fazės, vienos šakos, atvirojo tyrimo, kuriame dalyvauja sunkiai išgydoma SAA sergantys pacientai) duomenys parodė panašius rezultatus. Šiuo metu turimi duomenys apie 21 iš planuotų 60 pacientų, o hematologinis atsakas po 6 mėnesių nustatytas 52 % pacientų. Kelių ląstelių linijų atsakas nustatytas 45 % pacientų.

Vaikų populiacija

Per burną vartojamo eltrombopabo veiksmingumas atsparia ir (arba) recidyvuojančia (Kohorta A; n = 14) arba anksčiau negydyta (Kohorta B; n = 37) SAA sergantiems vaikams nuo 2 iki 17 metų

įvertintas atliekant tebevykstantį atvirąjį, nekontroliuojamą, dozės didinimo individualiam pacientui tyrimą (bendras N = 51) (tyrimas CETB115E2201) (taip pat žr. 4.2 skyrių). Kohortą A sudarė 14 pacientų, kuriems nustatyta atspari (6 pacientai) arba recidyvuojanti (8 pacientai) SAA. Šiems 14 pacientų buvo paskirtas vienas iš dviejų gydymo kursų: 1) eltrombopagas kartu su arklių globulinu prieš žmogaus timocitus (hATG) / ciklosporinu A (CsA) arba 2) eltrombopagas kartu su CsA. Kohortoje B 37 anksčiau imunosupresantų nevartoję SAA sirgę pacientai buvo gydomi hATG ir CsA kartu su eltrombopagu. Gydymo trukmė buvo 26 savaitės, po to sekė papildomas 52 savaičių stebėjimo laikotarpis.

Pradinės eltrombopago dozės pacientams nuo 1 iki < 6 metų buvo 25 mg per parą, o pacientams nuo 6 iki < 18 metų – 50 mg per parą, nepriklausomai nuo etninės kilmės. Dozės didinimas individualiam pacientui buvo leidžiamas kas 2 savaites, iki kol buvo pasiektas tikslinis trombocitų skaičius arba maksimali dozė (150 mg), atsižvelgiant į tai, kas įvyko pirmiau.

Pagrindinis tyrimo tikslas buvo apibūdinti eltrombopago FK savybes skiriant didžiausią individualią dozę pusiausvyros apykaitos sąlygomis (žr. 5.2 skyrių). Antriniai veiksmingumo tikslai buvo įvertinti bendrąjį atsako dažnį (BAD) ir trombocitų atsako dažnį (TAD) bei nepriklausomumą nuo trombocitų ir eritrocitų masės perpylimų.

BAD rodmuo buvo apibrėžiamas kaip pacientų dalis, kuriems nustatytas visiškas atsakas (VA) arba dalinis atsakas (DA). VA buvo apibrėžiamas kaip nepriklausomumo nuo trombocitų ir eritrocitų masės perpylimų, normalių pagal amžių koreguotų hemoglobino koncentracijos, trombocitų kiekio $> 100 \times 10^9/l$ ir absoliutaus neutrofilų skaičiaus $> 1,5 \times 10^9/l$ kriterijų atitikimas. DA buvo apibrėžiamas kaip atitikimas bent dviejų ar daugiau iš toliau nurodytų kriterijų: absoliutus retikulocitų skaičius $> 30 \times 10^9/l$, trombocitų kiekis $> 30 \times 10^9/l$, absoliutus neutrofilų skaičius $> 0,5 \times 10^9/l$ virš pradinių reikšmių ir nepriklausomumas nuo trombocitų masės perpylimų bent 28 dienas ar nuo eritrocitų masės perpylimų bent 56 dienas. TAD rodmuo taip pat buvo apibrėžiamas kaip pacientų dalis, kuriems nustatytas visiškas atsakas (VA) arba dalinis atsakas (DA). VA buvo apibrėžiamas kaip nepriklausomumo nuo trombocitų kiekio $> 100 \times 10^9/l$ kriterijaus atitikimas. DA buvo apibrėžiamas kaip trombocitų kiekio $> 30 \times 10^9/l$ kriterijaus atitikimas.

Amžiaus mediana bendroje populiacijoje buvo 10 metų (svyravo nuo 2 iki 17 metų), 54,9 % pacientų buvo vyriškosios lyties ir 58,8 % buvo baltodžiai pacientai. Vidutinis kūno masės indeksas (KMI) buvo $17,9 \text{ kg/m}^2$. Tyrime dalyvavo 12 pacientų, jaunesnių nei 6 metų, ir 39 pacientai, kurių amžius buvo nuo 6 iki < 18 metų.

BAD rodmuo visų pacientų buvo 19,6 % po 12 savaičių, 52,9 % po 26 savaičių, 45,1 % po 52 savaičių ir 45,1 % po 78 savaičių. BAD rodmuo paprastai buvo didesnis Kohortoje A nei Kohortoje B (pvz., 71,4 % lyginant su 45,9 % po 26 savaičių). TAD buvo 47,1 % po 12 savaičių, 56,9 % po 26 savaičių, 51,0 % po 52 savaičių ir 49,0 % po 78 savaičių.

Dvidešimt aštuoniems (7 pacientams Kohortoje A ir 21 pacientui Kohortoje B) iš 42 pacientų, kurie buvo priklausomi nuo eritrocitų masės perpylimų, tyrimo metu nereikėjo atlikti eritrocitų masės perpylimų bent 56 dienas. Remiantis analizės datos (2022 m. balandžio 22 d.) duomenimis, ilgiausio laikotarpio mediana, kai nereikėjo perpilti eritrocitų masės buvo 264 dienos 34 pacientams (svyravo nuo 58 iki 1 074 dienų), 321 diena (svyravo nuo 185 iki 860 dienų) Kohortoje A, ir 259 dienos (svyravo nuo 58 iki 1 074 dienų) Kohortoje B. Trisdešimt trims (8 pacientams Kohortoje A ir 25 pacientams Kohortoje B) iš 43 pacientų, kurie buvo priklausomi nuo trombocitų masės perpylimų, tyrimo metu nereikėjo atlikti trombocitų masės perpylimų bent 28 dienas. Remiantis analizės datos duomenimis, ilgiausio laikotarpio mediana, kai nereikėjo perpilti trombocitų masės buvo 263 dienos 40 pacientų (svyravo nuo 34 iki 1 067 dienų), 268 dienos (svyravo nuo 36 iki 860 dienų) Kohortoje A, ir 250 dienų (svyravo nuo 34 iki 1 067 dienų) Kohortoje B.

Saugumo rezultatai atitiko turimus eltrombopago saugumo duomenis (žr. 4.8 skyrių).

Veiksmingumo rezultatų nepakako, kad būtų galima daryti išvadą apie eltrombopago veiksmingumą vaikams, sergantiems SAA.

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 (12 lentelė).

12 lentelė. Eltrombopago pusiausvyros apykaitos farmokinetikos 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 suaugusiems pacientams, dalyvavusiems III fazės tyrimuose, pateikti pagal kiekvieną tirtą dozę 13 lentelėje.

13 lentelė. Eltrombopago pusiausvyros apykaitos 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)
$AUC_{(0-\tau)}$ ir C_{max} pagrįsti populiacijos farmakokinetikos rodmenų <i>post-hoc</i> 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 vaistinėmis preparatais ir kitais produktais, kurių sudėtyje yra polivalentinių kationų, 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 antraeilių metabolitų, kurie atsiranda gliukuronizacijos ir oksidacijos būdais. Tyrimai *in vitro* rodo, kad eltrombopago oksidacinį metabolizmą veikia CYP1A2 ir CYP2C8. Uridino difosfogliukuroniltransferazės UGT1A1 ir UGT1A3 veikia gliukuronizaciją, 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. Nepakitusio vaistinio preparato (eltrombopago) šlapime neaptikta. Maždaug 20 % dozės šalinama su išmatomis nepakitusio 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 gliukuronizacijos būdu. Tyrimų su žmogaus mikrosomomis metu nustatyta, kad eltrombopago gliukuronizaciją veikia UGT1A1 ir UGT1A3 fermentai. Eltrombopagas slopino eilę UGT fermentų *in vitro*. Kliniškai reikšmingos sąveikos su kitais vaistiniais preparatais dėl gliukuronizacijos 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 didino 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 skyrių).

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

Specialių grupių pacientai

Inkstų funkcijos sutrikimas

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, neištirti.

Kepenų funkcijos sutrikimas

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 suaugusiesiems 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 $AUC_{(0-\infty)}$ 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 14 lentelėje.

14 lentelė. Eltrombopago farmakokinetikos rodiklių nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai 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 <i>post-hoc</i> analize.		

Eltrombopago FK plazmoje duomenys, surinkti skiriant didžiausią individualią dozę pusiausvyros apykaitos sąlygomis 38 vaikams, sirgusiems SAA, kuriems buvo skiriamas pirmos eilės gydymas (Kohorta B) arba antros eilės gydymas (Kohorta A) tyrimo CETB115E2201 metu, pateikti 15 lentelėje koregavus į įprastinę 50 mg dozę. Apskirtai, pacientams nuo 2 iki < 6 metų eltrombopago klirensas buvo mažesnis, o eltrombopago ekspozicija plazmoje buvo didesnė, lyginant su pacientais nuo 6 iki < 18 metų.

15 lentelė. Eltrombopago FK rodikliai nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai tyrimo CETB115E2201 duomenimis, koregavus į 50 mg dozę ir nustatyti skiriant didžiausią individualią dozę (po 12 savaičių ar vėliau), pateikti pagal kohortas ir amžiaus grupes

Gydymas	Amžiaus grupė	Statistiniai duomenys	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Kohorta A (n = 11)	2-6 metų	n	1	1
		Geometrinis vidurkis	272	16,1
		Geometrinis CV %		
	6-18 metų	n	5	7
		Geometrinis vidurkis	306	14,5
		Geometrinis CV %	63,8	58,2
Kohorta B (n = 27)	2-6 metų	n	6	8
		Geometrinis vidurkis	502	27,1
		Geometrinis CV %	65,6	40,6
	6-18 metų	n	10	15
		Geometrinis vidurkis	275	15,6
		Geometrinis CV %	52,6	47,2
Visi pacientai (n = 38)	2-6 metų	n	7	9
		Geometrinis vidurkis	460	25,6
		Geometrinis CV %	64,9	42,2
	6-18 metų	n	15	22
		Geometrinis vidurkis	285	15,2
		Geometrinis CV %	54,2	49,5
Kohorta A: eltrombopagas skiriamas kaip antros eilės gydymas, Kohorta B: eltrombopagas skiriamas kaip pirmos eilės gydymas				

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinis saugumas ir kartotinių dozių toksiškumas

Eltrombopagas dėl unikalaus TPO receptorių specifiškumo 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 savaičių, o žiurkėms po 28 savaičių 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 savaičių, o žiurkėms po 39 savaičių dozavimo pasireiškė katarakta. Neatjunkietyms 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 savaičių 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 klinicinei 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 klinicinei 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 vaistinį preparatą 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 kiekis 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 kiekiui 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 dozės (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 dozės (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 toksiinę 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 dozės (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 *F₀* žiurkių patelių veisimuisi, atsivedimui ar laktacijai nepasireiškė ir nepasireiškė poveikio palikuonių (*F₁*) augimui, vystymuisi, nervinei elgsenai ar dauginimosi funkcijai. Tai, kad eltrombopago aptikta *F₁* žiurkių jauniklių plazmoje per visą 22 valandų mėginių ėmimo laikotarpį po to, kai *F₀* 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 vėlyvąją 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

Revolade 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Magnio stearatas

Manitolis (E421)

Mikrokristalinė celiuliozė

Povidonas

Karboksimetilkrakmolo natrio druska

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)

Makrogolis 400 (E1521)

Polisorbatas 80 (E433)

Titano dioksidas (E171)

Revolade 25 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Magnio stearatas

Manitolis (E421)

Mikrokristalinė celiuliozė

Povidonas

Karboksimetilkrakmolo natrio druska

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)

Makrogolis 400 (E1521)

Polisorbatas 80 (E433)

Titano dioksidas (E171)

Revolade 50 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Magnio stearatas

Manitolis (E421)

Mikrokristalinė celiuliozė

Povidonas

Karboksietilkrakmolo natrio druska

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Makrogolis 400 (E1521)

Titano dioksidas (E171)

Revolade 75 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Magnio stearatas

Manitolis (E421)

Mikrokristalinė celiuliozė

Povidonas

Karboksietilkrakmolo natrio druska

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Makrogolis 400 (E1521)

Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 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 ar 28 plėvele dengtos tabletės, ir sudėtinė pakuotė, kurioje yra 84 (3 pakuotės po 28) plėvele dengtos tabletės.

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

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Revolade 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

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

Revolade 25 mg plėvele dengtos tabletės

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

Revolade 50 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/10/612/004
EU/1/10/612/005
EU/1/10/612/006

Revolade 75 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/10/612/007
EU/1/10/612/008
EU/1/10/612/009

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. kovo 11 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. sausio 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revolade 25 mg milteliai geriamajai suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename paketėlyje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 25 mg eltrombopago (*eltrombopagum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai geriamajai suspensijai

Rausvai rudos ar geltonos spalvos milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

Revolade 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).

Revolade 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).

Revolade skirtas įgyta sunkia aplazine anemija (SAA) sergančių suaugusių pacientų, kuriems anksčiau skirtas gydymas imunosupresantais buvo neveiksmingas arba kurie anksčiau buvo intensyviai gydyti ir kuriems netinka atlikti kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

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 kiekį. Gydant eltrombopagu, nesiekama normalizuoti trombocitų kiekio.

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 kiekį reikia tirti kas savaitę.

Imuninė (pirminė) trombocitopenija

Vartoti mažiausią eltrombopago dozę $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ trombocitų kiekiui pasiekti ir palaikyti. Dozės keitimas priklauso nuo trombocitų kiekio atsako. Eltrombopago negalima vartoti trombocitų kiekiui sunormalizuoti. Klinikinių tyrimų duomenimis, pradėjus gydymą eltrombopagu, trombocitų kiekiai 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 kiekis $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. 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 kiekį, bendrais bruožais apibūdinti lentelėje Nr. 1. Gydymo eltrombopagu metu reikia kas savaitę įvertinti bendrąjį kraujo tyrimą (BKT), įskaitant trombocitų kiekį ir periferinio kraujo tepinėlius, kol trombocitų kiekis taps pastovus ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ ne trumpiau kaip 4 savaites). Vėliau BKT, įskaitant trombocitų kiekį ir periferinio kraujo tepinėlius, reikia tirti vieną kartą per mėnesį.

1 lentelė. Eltrombopago dozės keitimas ITP sergantiems pacientams

Trombocitų kiekis	Dozės keitimas ar atsakas
$< 50\,000/\mu\text{l}$ po ne trumpesnio kaip 2 savaičių gydymo	Paros dozę didinti po 25 mg iki didžiausios 75 mg dozės per parą*.
Nuo $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ iki $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Vartoti mažiausią eltrombopago ir (arba) kartu vartojamų vaistinių preparatų nuo ITP, kad būtų palaikomas trombocitų kiekis, kuris padeda išvengti kraujavimo arba mažina kraujavimą.
Nuo $> 150\,000/\mu\text{l}$ iki $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Paros dozę mažinti po 25 mg. Po 2 savaičių įvertinti dozės sumažinimo poveikį ir daugiau jos nekeisti*.
$> 250\,000/\mu\text{l}$	Nutraukti eltrombopago vartojimą. Trombocitų kiekį skaičiuoti dažniau: du kartus per savaitę. Kai tik trombocitų kiekis tampa $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, 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 aplinkybes, reikia keisti kartu vartojamų vaistinių preparatų nuo ITP dozę, kad gydant eltrombopagu, būtų išvengta pernelyg didelio trombocitų kiekio 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 kiekis nepadidėja iki tokio, kuris neleidžia pasireikšti kliniškai reikšmingam kraujavimui.

Gydantis 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 vaistinėmis 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 kiekiai paprastai pradėjo didėti per pirmąją savaitę. Gydant eltrombopagu, tikslas turėtų būti – pasiekti mažiausią trombocitų kiekį, kuris būtinas antivirusiniam gydymui pradėti, laikantis klinikinės praktikos rekomendacijų. Antivirusinio gydymo metu gydymo tikslas turėtų būti – palaikyti tokį trombocitų kiekį, kuris padeda išvengti kraujavimo rizikos (paprastai maždaug 50 000-75 000/ μ l). Reikia stengtis, kad trombocitų kiekiai nepadidėtų > 75 000/ μ l. Reikia vartoti mažiausią eltrombopago dozę, būtiną numatytam kiekiui pasiekti. Dozės keitimas priklauso nuo trombocitų kiekio 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 kiekiui, kuris būtinas, kad būtų galima pradėti antivirusinį gydymą, pasiekti. Trombocitų kiekį reikia stebėti kiekvieną savaitę prieš pradėdant antivirusinį gydymą. Pradėjus antivirusinį gydymą, trombocitų kiekis 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 kiekio, nes tai gali kelti pacientams kraujavimo riziką (žr. 2 lentelę). Antivirusinio gydymo metu reikia kas savaitę stebėti trombocitų kiekius, kol trombocitų kiekis stabilizuojasi (paprastai maždaug 50 000-75 000/ μ l). Vėliau reikia kiekvieną mėnesį atlikti BKT, įskaitant trombocitų kiekio ir periferinio kraujo tepinėlių tyrimus. Jeigu trombocitų kiekis viršija būtiną numatytąjį, paros dozę reikia apgalvotai sumažinti 25 mg. Rekomenduojama palaukti 2 savaites, norint įvertinti tokio sumažinimo poveikį ir bet kokią tolimesnį 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 kiekis	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 kiekio stebėjimą padažninti iki dviejų kartų per savaitę. Kai tik trombocitų kiekis tampa ≤ 100 000/μl, atnaujinti gydymą 25 mg sumažinta paros doze*.
* Pacientams, vartojantiems 25 mg eltrombopago dozę vieną kartą per parą, reikia apsvastyti, galbūt dozavimą reikia atnaujinti, skiriant vartoti 25 mg dozę kas antrą parą. ♦ Pradėjus antivirusinį gydymą, trombocitų kiekis gali sumažėti, todėl reikia vengti staigaus eltrombopago dozės sumažinimo.	

Gydymo nutraukimas

Jeigu po 2 gydymo 100 mg eltrombopago doze savaičių nepasiekiamas reikiamas trombocitų kiekis, 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 kiekio atsako arba svarbių kepenų tyrimų rodmenų sutrikimų.

Sunki aplazinė anemija

Pradinės dozės planas

Gydymas eltrombopagu turi būti pradedamas 50 mg doze, vartojama kartą per parą. Iš Rytų/Pietryčių Azijos kilusiems pacientams gydymą reikia pradėti mažesne eltrombopago 25 mg doze, vartojama kartą per parą (žr. 5.2 skyrių). Gydymo negalima skirti tam pacientui, kuriam nustatyta citogenetinių 7-osios chromosomos pokyčių.

Stebėjimas ir dozės keitimas

Siekiant gauti hematologinį atsaką, dozę reikia titruoti, paprastai ji didinama iki 150 mg, o atsakui pasiekti gali prireikti iki 16 savaičių nuo gydymo eltrombopagu pradžios (žr. 5.1 skyrių). Eltrombopago dozė turi būti didinama po 50 mg kas 2 savaites, norint pasiekti tikslinį trombocitų kiekį ≥ 50 000/μl. Tiems pacientams, kurie vartoja 25 mg dozę kartą per parą, iš pradžių ji turi būti padidinta iki 50 mg per parą ir vėliau didinama po 50 mg. Negalima viršyti 150 mg paros dozės. Viso gydymo eltrombopagu laikotarpiu turi būti reguliariai stebimi klinikiniai kraujo tyrimai ir kepenų funkcijos tyrimų rodikliai bei koreguojamas eltrombopago dozavimas pagal trombocitų kiekį, kaip nurodyta 3 lentelėje.

3 lentelė. Eltrombopago dozės keitimas sunkia aplazine anemija sergantiems pacientams

Trombocitų kiekis	Dozės keitimas arba atsakas
< 50 000/μl po ne trumpesnio kaip 2 savaičių gydymo	Paros dozę didinti po 50 mg iki didžiausios 150 mg dozės per parą. Tiems pacientams, kurie vartoja 25 mg dozę kartą per parą, iš pradžių ją reikia padidinti iki 50 mg per parą ir vėliau didinti po 50 mg.
Nuo ≥ 50 000/μl iki ≤ 150 000/μl	Vartoti mažiausią eltrombopago dozę, kuri yra būtina reikiamam trombocitų kiekiui palaikyti.
Nuo > 150 000/μl iki ≤ 250 000/μl	Paros dozę mažinti po 50 mg. Palaukus 2 savaites, įvertinti tokio sumažinimo poveikį ir apsvarstyti bet koki tolimesnę dozės keitimą.
> 250 000/μl	Nutraukti eltrombopago vartojimą bent vienai savaitei. Kai tik trombocitų kiekis tampa ≤ 100 000/μl, atnaujinti gydymą 50 mg sumažinta paros doze.

Dozės mažinimas pacientams, kuriems pasiektas trijų linijų (baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų) atsakas

Pacientams, kuriems pasiektas bent 8 savaites trunkantis trijų linijų atsakas, įskaitant tuos, kuriems nereikia atlikti kraujo perpylimų: eltrombopago dozę galima sumažinti 50 %.

Jeigu vartojant mažesnę dozę kraujo ląstelių skaičius išlieka stabilus po 8 savaičių, eltrombopago vartojimas turi būti nutrauktas ir stebimi kraujo tyrimų rezultatai. Jeigu trombocitų kiekis tampa < 30 000/μl, hemoglobino koncentracija sumažėja iki < 9 g/dl arba absoliutūs neutrofilų skaičius (ANS) iki < 0,5 x 10⁹/l, vėl galima atnaujinti gydymą eltrombopagu skiriant anksčiau veiksmingą dozę.

Gydymo nutraukimas

Jeigu po 16 savaičių trukmės gydymo eltrombopagu nepasiekiamas hematologinis atsakas, eltrombopago vartojimas turi būti nutrauktas. Jeigu nustatoma naujų citogenetinių pokyčių, reikia įvertinti tolesnio eltrombopago vartojimo tinkamumą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Be to, gydymą eltrombopagu reikia nutraukti dėl pernelyg didelio trombocitų kiekio atsako (kaip nuodyta 3 lentelėje) arba svarbių kepenų tyrimų rodmenų pokyčių (žr. 4.8 skyrių).

Specialiosios populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

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).

Kepenų funkcijos sutrikimas

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 savaičių 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, ir pacientams, kurie serga SAA 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 savaičių intervalo.

Yra didesnė nepageidaujamų reiškinių rizika, įskaitant kepenų dekomensaciją 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).

Senyvi pacientai

Duomenys apie eltrombopago vartojimą 65 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems ITP, yra riboti 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 ir SAA sergantiems pacientams yra nedaug. 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 kiekį ir laikytis įprastų tolesnio dozės keitimo kriterijų.

Vaikų populiacija

Revolade 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.

Eltrombopago saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams (< 18 metų), sergantiems SAA, neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas (žr. 6.6 skyrių)

Vartoti per burną.

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

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) 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 suaktyvėja ALT (≥ 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 pažeidimo 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 dekomensacija (vartojimas kartu su interferonu)

Kepenų dekomensacija 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 dekomensacijos rizika gydant alfa interferonu. Dviejų kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo HCV užsikrėtę pacientai, kuriems pasireiškė trombocitopenija, duomenimis, kepenų dekomensacija (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 dekomensacijos 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. Gydymo 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 kiekis 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 kiekiui. 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 kiekius ir, jeigu trombocitų kiekis 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 atvesti 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 persveria 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 kiekis 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 vaistiniais preparatais nuo ITP. Papildomos medicininės priemonės gali būti gydymo antikoaguliantais ir (arba) trombocitų funkciją slopinančiais vaistiniais preparatais nutraukimas, antikoaguliacinio poveikio panaikinimas arba trombocitų perpylimas. Baigus gydymą eltrombopagu, reikia 4 savaites kas savaitę stebėti trombocitų kiekį.

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) kiekį. 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 kiekio padidėjimo ir MDS ligos progresavimo iki ūminės mieloidinės leukemijos (ŪML) atvejus.

ITP arba SAA diagnozė suaugusiems ir senyviems pacientams turi būti patvirtinta paneigus kitokias kliniskines 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 kiekis periferiniame kraujyje.

MDS sukeltos trombocitopenijos gydymo Revolade veiksmingumas ir saugumas neištirti. Revolade 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 pradedant 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 apsvarstyta, 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 pradedant 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 tinkalinės 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 repoliarizacijai 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 įspėjimai 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 tyrimo rezultatų netikslumus pacientams, vartojantiems Revolade. Jei laboratoriniai rezultatai ir klinikiniai stebėjimai yra netikslūs, pakartotinis testavimas naudojant kitą metodą gali padėti nustatyti rezultato pagrįstumą.

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 OAPP1B1 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 pasireišk 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).

OAPP1B1 ir KVAB substratai

Eltrombopagą vartoti kartu su OAPP1B1 (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* ($AUC_{(0-\tau)}$) 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 %. Gydymo metu galima koreguoti eltrombopago dozavimą pagal paciento trombocitų kiekį (žr. 4.2 skyrių). Trombocitų skaičius turėtų būti stebimas bent kartą per savaitę nuo 2 iki 3 savaitių, kai eltrombopagas yra skiriamas kartu su ciklosporinu. Atsižvelgiant į šį trombocitų kiekį, gali reikėti didinti eltrombopago dozę.

Polivalentiniai katijonai (chelatodara)

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 skyrių).

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 kiekį, 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, danazolis ir (arba) azatioprinas, imunoglobulinas į veną (IVIG) ir anti-D imunoglobulinas. Eltrombopagą vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriais gydoma ITP, reikia stebėti trombocitų kiekį, kad būtų išvengta trombocitų kiekio 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 dozė 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.

Revolade nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Vaisingos moterys/vyrų ir moterų kontracepcija

Revolade nerekomenduojama vartoti vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar eltrombopago metabolitų išsiskiria į gydytų moterų pieną. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad eltrombopago greičiausiai prasiskverbia į pieną (žr. 5.3 skyrių). Taigi rizikos žindomam kūdikiui paneigti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo Revolade.

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 suaugusiems ir vaikams

Revolade 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 Revolade, 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.

Revolade saugumas vaikų populiacijos pacientams (1-17 metų amžiaus), 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 Revolade (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 Revolade (n = 44) arba placebo (n = 21). Nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į stebėtąjį suaugusiems pacientams, tačiau stebėta kai kurių papildomų nepageidaujamų reakcijų, pažymėtų ♦ toliau esančioje lentelėje. Dažniausios nepageidaujamos 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 Revolade 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 (Revolade vartojusiųjų n = 450, placebo grupė n = 232) bei ENABLE 2 tyrimo metu (Revolade vartojusiųjų n = 506, placebo grupė n = 252). Pacientų duomenys buvo analizuojami, atsižvelgiant į skirtą gydymą (bendroji dvigubai koduota saugumo vertinimo populiacija, Revolade vartojusiųjų n = 955 ir placebo grupė n = 484). Svarbiausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo hepatotoksinis poveikis ir trombozės ar tromboembolijos reiškiniai. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė ne mažiau kaip 10 % pacientų, buvo tokios: galvos skausmas, anemija, sumažėjęs apetitas, kosulys, pykinimas, viduriavimas, hiperbilirubinemija, alopecija, niežulys, raumenų skausmas, karščiavimas, nuovargis, į gripą panašus negalavimas, astenija, šaltkrėtis ir edema.

Sunki aplazinė anemija suaugusiems pacientams

Revolade vartojimo saugumas SAA sergantiems suaugusiems 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 nepageidaujamos 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.

Sunki aplazinė anemija vaikams

Revolade vartojimo saugumas atsparia ir (arba) recidyvuojančia (Kohorta A; n = 14) arba anksčiau negydyta (Kohorta B; n = 37) SAA sergantiems vaikams įvertintas atliekant tebevykstantį atvirąjį, nekontroliuojamą, dozės didinimo individualiam pacientui tyrimą (bendras N = 51) (tyrimo duomenys taip pat pateikti 5.1 skyriuje). Specialaus dėmesio reikalaujantys nepageidaujami reiškiniai, įskaitant ūminį inkstų pažeidimą, hepatotoksiškumą, tromboembolinius reiškinius ir kloninę evoliuciją arba citogenetinį pakitimą, buvo nustatyti atitinkamai 29 (56,9 %), 39 (76,5 %), 2 (3,9 %) ir 1 (2,0 %) pacientui. Apskritai, nepageidaujamų reakcijų dažnis, pobūdis ir sunkumas, pastebėti eltrombopago vartojusiems sunkia aplastine anemija (SAA) sirgusiems vaikams, buvo panašios į nepageidaujamą reakcijas, nustatytas SAA sirgusiems suaugusiems.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios ITP sirgusių suaugusiųjų tyrimų metu (N = 763), ITP sirgusių vaikų tyrimų metu (N = 171), HCV tyrimų metu (N = 1 520), suaugusiųjų SAA tyrimo metu (N = 43), vaikų SAA tyrimo metu (N = 51) ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką, išvardytos atitinkamai toliau pagal *MedDRA* organų sistemų klases ir dažnį (žr. 4, 5 ir 6 lenteles). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal pasireiškimą 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).

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos ITP tyrimo populiacijoje

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 nepatikslingi 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 kiekio sumažėjimas
	Nedažnas	Anizocitozė, hemolizinė anemija, mielocitozė, nesubrendusių neutrofilų kiekio padidėjimas, mielocitų buvimas, trombocitų kiekio 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, dizesteziya, 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, galvos sukimasis
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Tachikardija, ūminis miokardo infarktas, kardiovaskulinis sutrikimas, cianozė, sinusinė tachikardija, QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas
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 suaktyvėjimas†
	Dažnas	Aspartato aminotransferazės suaktyvėjimas†, 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 niežulys, 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 jautimas, kraujosruva kraujagyslės įdūrimo vietoje, įtampos jautimas, žaizdos uždegimas, negalavimas, svetimkūnio pojūtis
Tyrimai	Dažnas	Šarminės fosfatazės suaktyvėjimas 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 suaktyvėjimas ir aspartato aminotransferazės suaktyvėjimas gali pasireikšti kartu, bet rečiau. ‡ Apibendrintas terminas apjungiant pirmaeilius terminus ūminė inkstų pažeida ir inkstų nepakankamumas.		

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos HCV tyrimo populiacijoje (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 nepatikslinti 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	Galvos sukimasis
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
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	Niežulys
	Dažnas	Išbėrimas, odos sausmė, egzema, niežtintysis išbėrimas, paraudimas, pernelyg stiprus prakaitavimas, išplitęs niežulys, 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	Irzlumas, skausmas, negalavimas, reakcija injekcijos vietoje, nekardialinis krūtinės skausmas, edema, periferinė edema
	Nedažnas	Niežulys injekcijos vietoje, išbėrimas injekcijos vietoje, diskomfortas krūtinėje
Tyrimai	Dažnas	Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas, kūno masės sumažėjimas, baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, hemoglobino koncentracijos sumažėjimas, neutrofilų kiekio 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 veiklos sutrikimas.		

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos SAA tyrimo populiacijoje

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
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas
	Dažnas	Pūšlių susidarymas burnos gleivinėje, burnos skausmas, vėmimas, diskomforto pojūtis pilve, vidurių užkietėjimas, kraujavimas iš dantenų, 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	Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje (hiperbilirubinemija), gelta
	Dažnis nežinomas	Vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Petechijos, išbėrimas, niežulys, 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 kiekis buvo $> 200\ 000/\mu\text{l}$.

Specifinių rizikos veiksnių šiems TER patyrusiems pacientams nenustatyta, išskyrus $> 200\ 000/\mu\text{l}$ trombocitų kiekį (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 ($\leq 35\text{ g/l}$) 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 dekomensacija (vartojant kartu su interferonu)

Ciroze sergantiems pacientams, kuriems yra lėtinė HCV infekcija, gali būti didesnė kepenų dekomensacijos rizika, taikant gydymą alfa interferonu. Dviejų kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo HCV užsikrėtę pacientai, kuriems pasireiškė trombocitopenija, duomenimis, apie kepenų dekomensaciją (ascitas, hepatinė encefalopatija, kraujavimas iš varikozų, spontaninis bakterinis peritonitas) dažniau buvo pranešta eltrombopago (11 %) nei placebo grupėje (6 %). Pacientams, kurių pradinės albuminų koncentracijos buvo mažos ($\leq 35\text{ g/l}$) arba pradinis balas pagal MELD buvo ≥ 10 , kepenų dekomensacijos rizika buvo 3 kartus didesnė ir padidėjo mirtino nepageidaujamo reiškinio 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 dekomensacijos 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 kiekis (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 suaugusiaisiais 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 $\geq 3 \times \text{VNR}$ 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 suaktyvėjimą $\geq 3 \times \text{VNR}$ 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 $\geq 1,5 \times \text{VNR}$ 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 $> 3 \times \text{VNR}$ kartu su bendrojo (netiesioginio) bilirubino koncentracijos padidėjimu $> 1,5 \times \text{VNR}$ nustatytas 5 % pacientų. Bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas $> 1,5 \times \text{VNR}$ pasireiškė 14 % pacientų.

Trombocitopenija nutraukus gydymą

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

Retikulino padaugėjimas kaulų čiulpuose

Vykdam programą, nė vienam pacientui nenustatyta klinikiniu požiūriu reikšmingų kaulų čiulpų pokyčių ar klinikinių reiškinių, kurie galėtų rodyti kaulų čiulpų funkcijos sutrikimą. Nedideliam 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 kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju gali labai padidėti trombocitų kiekis ir dėl to pasireikšti trombozė (tromboembolinės komplikacijos). Perdozavimo atveju turi būti apsvarstyta 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 kiekis. 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 suaktyvėjimą 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 kiekis praėjus

18 parų po vaistinio preparato išgërimo buvo 672 000/ μ l, o didžiausias trombocitų kiekis buvo 929 000/ μ l. 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 – hemostaziniai vaistiniai preparatai, kiti sisteminio poveikio hemostatikai.
ATC kodas – B02BX 05.

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 trombopoietino (TPO) (bet ne identišką) bei skatina proliferaciją ir diferenciaciją iš kaulų čiulpų 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 kiekį. Eltrombopago dozė per 6 gydymo mėnesius buvo keičiama, atsižvelgiant į individualų trombocitų kiekį. Visi pacientai gydymo pradžioje vartojo 50 mg eltrombopago dozę. Nuo 29 gydymo paros iki gydymo pabaigos 15-28 % eltrombopagu gydytų pacientų vartojo palaikomąją $\leq$ 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 $\geq$ 3 vaistinių preparatų nuo ITP ir 36 % anksčiau buvo atlikta blužnies pašalinimo operacija.

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

Trombocitų kiekio atsakas 50 000-400 000/μl ribose, netaikant skubios pagalbos gydymo, per 6 mėnesių gydymo laikotarpį buvo pasiektas reikšmingai didesnei daliai pacientų eltrombopago grupėje ($p < 0,001$) (žr. 7 lentelę). Penkiasdešimt keturiems procentams eltrombopagu gydytų pacientų ir 13 % placebo vartojusių pacientų pasiekė tokį atsako lygį po 6 gydymo savaitių. Panašus trombocitų atsakas buvo palaikomas tyrimo metu 52 % ir 16 % pacientų, kurie reagavo į vaistinių preparatų 6 mėnesių gydymo laikotarpio pabaigoje.

7 lentelė. Antriniai RAISE tyrimo veiksmingumo duomenys

	Eltrombopagas N = 135	Placebas N = 62
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys		
Vidutinis kaupiamasis savaitių, kuriomis trombocitų kiekis buvo $\geq 50\,000\text{--}400\,000/\mu\text{l}$, skaičius (SN)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacientų, kuriems $\geq 75\%$ įvertinimų buvo numatyto rodmens ribose (50 000-400 000/ μl), n (%)	51 (38)	4 (7)
p-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)
p-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)
p-reikšmė ^a	0,002	
Prirėikė skubios pagalbos gydymo, n (%)	24 (18)	25 (40)
p-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)
p-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 visu prieš pradedant tyrimą vartotu vaistiniu preparatu 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 kiekio 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 kiekio $> 200\,000/\mu\text{l}$, 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 kiekio. 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 placebo ($n = 38$) (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. TRA100773B tyrimo veiksmingumo duomenys

	Eltrombopagas N = 76	Placebas N = 38
Svarbiausios pirminės vertinamosios baigtys		
Veiksmingumo analizei tinkami pacientai, n	73	37
Pacientai, kurių trombocitų kiekis po iki 42 parų dozavimo buvo ≥ 50 000/μl (palyginti su prieš tyrimą buvusiu kiekiu < 30 000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
	p-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)
	p-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 kiekio ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $> 15\ 000/\mu\text{l}$).

RAISE ir TRA100773B tyrimų duomenimis, ITP sergančių pacientų, kurių trombocitų kiekis 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 kiekis prieš pradedant tyrimą buvo $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, reagavo 6 mėnesių gydymo laikotarpio 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 kiekis buvo $19\ 000/\mu\text{l}$. Vidutinis trombocitų kiekis 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 kiekį 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 kiekis ir kuriems 2 mėnesius šis kiekis 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 kiekis 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 kiekis 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 kiekis $< 30\,000/\mu\text{l}$), pacientams buvo siūloma skirti naują gydymo eltrombopagu kursą pradedant nuo atitinkamos pradinės dozės.

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

9 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 kiekis $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
2 žingsnis:	Pacientai, kuriems trombocitų kiekis išliko stabilus 2 mėnesius po to, kai buvo pasiektas $100\ 000/\mu\text{l}$ kiekis (kiekis 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 kiekis 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 kiekis 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 kiekis 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 keturiuose skirtinguose 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 kiekio tyrimo pradžioje mediana (Q1-Q3) buvo $16\ 000/\mu\text{l}$ (7 800-28 000/ μl).

Trombocitų kiekio atsakas, apibrėžiamas kaip trombocitų kiekis $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, 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 kiekis $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, 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 kiekis $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, nustatytas bent 6-iose 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. Lėtine 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 kiekis 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 kiekis buvo $< 30\,000/\mu\text{l}$. Devyniasdešimt du pacientai asmenys 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 kiekį.

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. 10 lentelę).

10 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 kiekis 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 kiekis 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 kiekį.

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 alfa2b kartu su ribavirinu. Pacientai nevartojo tiesioginio poveikio antivirusinių vaistinių preparatų. Abiejų tyrimų duomenimis, į tyrimą buvo priimti pacientai, kurių trombocitų kiekis buvo $< 75\,000/\mu\text{l}$, ir jie buvo grupuojami pagal trombocitų kiekį ($< 50\,000/\mu\text{l}$ 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 kiekio mediana abiejose grupėse buvo 59 500/μl: atitinkamai 0,8 %, 28 % ir 72 % į tyrimą priimtų pacientų trombocitų kiekiai 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 kiekiui 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 kiekis, 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. 11 lentelę). Pacientų, kuriems pasireiškė IVA, dalies pagerėjimas visuose atsitiktinių imčių pogrupiuose buvo panašus (pagal pradinį trombocitų kiekį [< 50 000, palyginti su > 50 000), virusų kiekį [< 800 000 TV/ml, palyginti su ≥ 800 000 TV/ml] ir genotipą [2/3, palyginti su 1/4/6]).

11 lentelė. Virusologinis atskas HCV užsikrėtusiems pacientams *ENABLE 1* ir *ENABLE 2* tyrimuose

	Bendri duomenys		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pacientai, kuriems buvo pasiektas numatytas trombocitų kiekis ir pradėtas antivirusinis gydymas ^c	1439 iš 1520 (95 %)		680 iš 715 (95 %)		759 iš 805 (94 %)	
	Eltrombopagas	Placebas	Eltrombopagas	Placebas	Eltrombopagas	Placebas
	as		as		as	
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 ^f</i>						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
<i>MELD balas ^f</i>						
> 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 kiekis buvo ≥ 90 000/µl <i>ENABLE 1</i> ir ≥ 100 000/µl <i>ENABLE 2</i> . <i>ENABLE 1</i> duomenimis, 682 pacientams atsiktiniu būdu buvo paskirtas antivirusinis gydymas. Vis dėlto 2 pacientai atšaukė sutikimą, prieš paskiriant antivirusinį gydymą.						
^d <i>p</i> reikšmė < 0,05 vartojant eltrombopagą, palyginti su placebo.						
^e 64 % pacientų, dalyvavusių <i>ENABLE 1</i> ir <i>ENABLE 2</i> , buvo užsikėtę 1 genotipo virusais.						
^f Vėlesnė (<i>post-hoc</i>) 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.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti eltrombopago tyrimų su visais antrine trombocitopenija sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sunki aplazinė anemija

Eltrombopago poveikis tirtas atlikus vienos šakos, vienacentrį, atvirąjį tyrimą. Tyrime dalyvavo 43 pacientai, sergantys SAA su atsparia gydymui trombocitopenija, po mažiausiai vieno ankstesnio gydymo imunosupresantais kurso, kuriems trombocitų kiekis buvo ≤ 30 000/µl.

Daugeliui pacientų (t. y. 33 [77 %]) buvo nustatyta „pirminė atspari liga“, apibrėžiama kaip adekvataus bet kurios ląstelių linijos atsako nebuvimas į ankstesnį gydymą imunosupresantais. Likusiems 10 pacientų skiriant ankstesnius gydymo kursus buvo nustatytas nepakankamas trombocitų atsakas. Visiems 10 pacientų anksčiau buvo skirtas gydymas bent dviem imunosupresantų kursais, o 50 % pacientų anksčiau buvo skirtas gydymas bent 3 imunosupresantų kursais. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyta Fanconi anemijos diagnozė, į tinkamą gydymą nereaguojanti infekcija arba kai PNH klonų kiekis neutrofiluose buvo ≥ 50 %.

Prieš pradedant dalyvauti tyrime nustatyto trombocitų kiekio mediana buvo 20 000/ μ l, hemoglobino koncentracijos mediana buvo 8,4 g/dl, ANS mediana buvo $0,58 \times 10^9/l$, o absoliutus retikulocitų skaičius buvo $24,3 \times 10^9/l$. Aštuoniasdešimt šeši procentai pacientų buvo priklausomi nuo eritrocitų masės perpylimų, o 91 % pacientų buvo priklausomi nuo trombocitų masės perpylimų. Daugeliui pacientų (84 %) anksčiau buvo skirtas gydymas bent 2 imunosupresantų kursais. Trims pacientams tyrimo pradžioje nustatyta citogenetinių pokyčių.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo hematologinis atsakas, įvertintas praėjus 12 savaičių nuo gydymo eltrombopagu pradžios. Hematologinis atsakas buvo apibrėžiamas kaip atitinkantis vieną ar daugiau iš toliau išvardytų kriterijų: 1) trombocitų kiekio padidėjimas iki 20 000/ μ l virš pradinės reikšmės arba stabilus trombocitų kiekis nereikiant trombocitų masės perpylimų mažiausiai 8 savaites; 2) hemoglobino koncentracijos padidėjimas $> 1,5$ g/dl arba eritrocitų masės perpylimų poreikio sumažėjimas ≥ 4 vienetais 8 savaites paeiliui; 3) absoliutaus neutrofilų skaičiaus (ANS) padidėjimas 100 % arba ANS padidėjimas $> 0,5 \times 10^9/l$.

Hematologinio atsako dažnis po 12 savaičių buvo 40 % (17 iš 43 pacientų; 95 % PI nuo 25 iki 56), daugeliu atvejų nustatytas vienos ląstelių linijos atsakas (13 iš 17 pacientų, 76 %), nors taip pat nustatyti 3 dviejų ląstelių linijų ir 1 trijų ląstelių linijų atsakas. Eltrombopago vartojimas buvo nutrauktas po 16 savaičių, jeigu nebuvo gauta hematologinio atsako arba pacientams vis dar reikėjo atlikti kraujo komponentų perpylimus. Pacientams, kuriems buvo gautas atsakas, gydymas buvo tęsiamas tęstinio tyrimo laikotarpio metu. Į tęstinį tyrimo laikotarpį iš viso buvo įtraukta 14 pacientų. Devyniems iš šių pacientų pasiektas kelių ląstelių linijų atsakas, 4 iš šių 9 pacientų gydymas eltrombopagu buvo tęsiamas, o 5 pacientams gydymas eltrombopagu buvo laipsniškai nutrauktas, tačiau atsakas išliko (stebėjimo trukmės mediana buvo 20,6 mėnesio, svyravo nuo 5,7 iki 22,5 mėnesio). Likusiems 5 pacientams gydymas buvo nutrauktas, trims – dėl ligos recidyvo, nustatyto tęstinio tyrimo laikotarpio 3-iojo mėnesio vizito metu.

Gydymo eltrombopagu metu 59 % pacientų (23 iš 39) nereikėjo atlikti trombocitų masės perpylimų (28 dienas nereikėjo perpilti trombocitų), o 27 % pacientų (10 iš 37) nereikėjo atlikti eritrocitų masės perpylimų (56 dienas nereikėjo perpilti eritrocitų masės). Pacientams, kuriems nebuvo pasiekta atsako, ilgiausias laikotarpis, kai nereikėjo perpilti trombocitų masės, buvo 27 dienos (mediana). Pacientams, kuriems buvo pasiektas atsakas, ilgiausias laikotarpis, kai nereikėjo perpilti trombocitų masės, buvo 287 dienos (mediana). Pacientams, kuriems nebuvo pasiekta atsako, ilgiausias laikotarpis, kai nereikėjo perpilti eritrocitų masės, buvo 29 dienos (mediana). Pacientams, kuriems buvo pasiektas atsakas, ilgiausias laikotarpis, kai nereikėjo perpilti eritrocitų masės, buvo 266 dienos (mediana).

Virš 50 % pacientų, kuriems pasiektas atsakas ir kurie tyrimo pradžioje buvo priklausomi nuo kraujo perpylimų, nustatytas > 80 % tiek trombocitų, tiek eritrocitų masės perpylimų poreikio sumažėjimas, lyginant su pradinėmis reikšmėmis.

Preliminarūs patvirtinamojo tyrimo (Tyrimo ELT116826, t. y., tebevykstančio nerandomizuoto, II fazės, vienos šakos, atvirojo tyrimo, kuriame dalyvauja sunkiai išgydoma SAA sergantys pacientai) duomenys parodė panašius rezultatus. Šiuo metu turimi duomenys apie 21 iš planuotų 60 pacientų, o hematologinis atsakas po 6 mėnesių nustatytas 52 % pacientų. Kelių ląstelių linijų atsakas nustatytas 45 % pacientų.

Vaikų populiacija

Per burną vartojamo eltrombopabo veiksmingumas atsparia ir (arba) recidyvuojančia (Kohorta A; n = 14) arba anksčiau negydyta (Kohorta B; n = 37) SAA sergantiems vaikams nuo 2 iki 17 metų

įvertintas atliekant tebevykstantį atvirąjį, nekontroliuojamą, dozės didinimo individualiam pacientui tyrimą (bendras N = 51) (tyrimas CETB115E2201) (taip pat žr. 4.2 skyrių). Kohortą A sudarė 14 pacientų, kuriems nustatyta atspari (6 pacientai) arba recidyvuojanti (8 pacientai) SAA. Šiems 14 pacientų buvo paskirtas vienas iš dviejų gydymo kursų: 1) eltrombopagas kartu su arklių globulinu prieš žmogaus timocitus (hATG) / ciklosporinu A (CsA) arba 2) eltrombopagas kartu su CsA. Kohortoje B 37 anksčiau imunosupresantų nevartoję SAA sirgę pacientai buvo gydomi hATG ir CsA kartu su eltrombopagu. Gydymo trukmė buvo 26 savaitės, po to sekė papildomas 52 savaičių stebėjimo laikotarpis.

Pradinės eltrombopago dozės pacientams nuo 1 iki < 6 metų buvo 25 mg per parą, o pacientams nuo 6 iki < 18 metų – 50 mg per parą, nepriklausomai nuo etninės kilmės. Dozės didinimas individualiam pacientui buvo leidžiamas kas 2 savaites, iki kol buvo pasiektas tikslinis trombocitų skaičius arba maksimali dozė (150 mg), atsižvelgiant į tai, kas įvyko pirmiau.

Pagrindinis tyrimo tikslas buvo apibūdinti eltrombopago FK savybes skiriant didžiausią individualią dozę pusiausvyros apykaitos sąlygomis (žr. 5.2 skyrių). Antriniai veiksmingumo tikslai buvo įvertinti bendrąjį atsako dažnį (BAD) ir trombocitų atsako dažnį (TAD) bei nepriklausomumą nuo trombocitų ir eritrocitų masės perpylimų.

BAD rodmuo buvo apibrėžiamas kaip pacientų dalis, kuriems nustatytas visiškas atsakas (VA) arba dalinis atsakas (DA). VA buvo apibrėžiamas kaip nepriklausomumo nuo trombocitų ir eritrocitų masės perpylimų, normalių pagal amžių koreguotų hemoglobino koncentracijos, trombocitų kiekio $> 100 \times 10^9/l$ ir absoliutaus neutrofilų skaičiaus $> 1,5 \times 10^9/l$ kriterijų atitikimas. DA buvo apibrėžiamas kaip atitikimas bent dviejų ar daugiau iš toliau nurodytų kriterijų: absoliutus retikulocitų skaičius $> 30 \times 10^9/l$, trombocitų kiekis $> 30 \times 10^9/l$, absoliutus neutrofilų skaičius $> 0,5 \times 10^9/l$ virš pradinių reikšmių ir nepriklausomumas nuo trombocitų masės perpylimų bent 28 dienas ar nuo eritrocitų masės perpylimų bent 56 dienas. TAD rodmuo taip pat buvo apibrėžiamas kaip pacientų dalis, kuriems nustatytas visiškas atsakas (VA) arba dalinis atsakas (DA). VA buvo apibrėžiamas kaip nepriklausomumo nuo trombocitų kiekio $> 100 \times 10^9/l$ kriterijaus atitikimas. DA buvo apibrėžiamas kaip trombocitų kiekio $> 30 \times 10^9/l$ kriterijaus atitikimas.

Amžiaus mediana bendroje populiacijoje buvo 10 metų (svyravo nuo 2 iki 17 metų), 54,9 % pacientų buvo vyriškosios lyties ir 58,8 % buvo iš baltodžiai pacientai. Vidutinis kūno masės indeksas (KMI) buvo $17,9 \text{ kg/m}^2$. Tyrime dalyvavo 12 pacientų, jaunesnių nei 6 metų, ir 39 pacientai, kurių amžius buvo nuo 6 iki < 18 metų.

BAD rodmuo visų pacientų buvo 19,6 % po 12 savaičių, 52,9 % po 26 savaičių, 45,1 % po 52 savaičių ir 45,1 % po 78 savaičių. BAD rodmuo paprastai buvo didesnis Kohortoje A nei Kohortoje B (pvz., 71,4 % lyginant su 45,9 % po 26 savaičių). TAD buvo 47,1 % po 12 savaičių, 56,9 % po 26 savaičių, 51,0 % po 52 savaičių ir 49,0 % po 78 savaičių.

Dvidešimt aštuoniems (7 pacientams Kohortoje A ir 21 pacientui Kohortoje B) iš 42 pacientų, kurie buvo priklausomi nuo eritrocitų masės perpylimų, tyrimo metu nereikėjo atlikti eritrocitų masės perpylimų bent 56 dienas. Remiantis analizės datos (2022 m. balandžio 22 d.) duomenimis, ilgiausio laikotarpio mediana, kai nereikėjo perpilti eritrocitų masės buvo 264 dienos 34 pacientams (svyravo nuo 58 iki 1 074 dienų), 321 diena (svyravo nuo 185 iki 860 dienų) Kohortoje A, ir 259 dienos (svyravo nuo 58 iki 1 074 dienų) Kohortoje B. Trisdešimt trims (8 pacientams Kohortoje A ir 25 pacientams Kohortoje B) iš 43 pacientų, kurie buvo priklausomi nuo trombocitų masės perpylimų, tyrimo metu nereikėjo atlikti trombocitų masės perpylimų bent 28 dienas. Remiantis analizės datos duomenimis, ilgiausio laikotarpio mediana, kai nereikėjo perpilti trombocitų masės buvo 263 dienos 40 pacientų (svyravo nuo 34 iki 1 067 dienų), 268 dienos (svyravo nuo 36 iki 860 dienų) Kohortoje A, ir 250 dienų (svyravo nuo 34 iki 1 067 dienų) Kohortoje B.

Saugumo rezultatai atitiko turimus eltrombopago saugumo duomenis (žr. 4.8 skyrių).

Veiksmingumo rezultatų nepakako, kad būtų galima daryti išvadą apie eltrombopago veiksmingumą vaikams, sergantiems SAA.

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 (12 lentelė).

12 lentelė. Eltrombopago pusiausvyros apykaitos farmokinetikos 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 suaugusiems pacientams, dalyvavusiems III fazės tyrimuose, pateikti pagal kiekvieną tirtą dozę 13 lentelėje.

13 lentelė. Eltrombopago pusiausvyros apykaitos 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)
$AUC_{(0-\tau)}$ ir C_{max} pagrįsti populiacijos farmakokinetikos rodmenų <i>post-hoc</i> 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 vaistinėmis preparatais ir kitais produktais, kurių sudėtyje yra polivalentinių kationų, 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 antraeilių metabolitų, kurie atsiranda gliukuronizacijos ir oksidacijos būdais. Tyrimai *in vitro* rodo, kad eltrombopago oksidacinį metabolizmą veikia CYP1A2 ir CYP2C8. Uridino difosfogliukuroniltransferazės UGT1A1 ir UGT1A3 veikia gliukuronizaciją, 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. Nepakitusio vaistinio preparato (eltrombopago) šlapime neaptikta. Maždaug 20 % dozės šalinama su išmatomis nepakitusio 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 gliukuronizacijos būdu. Tyrimų su žmogaus mikrosomomis metu nustatyta, kad eltrombopago gliukuronizaciją veikia UGT1A1 ir UGT1A3 fermentai. Eltrombopagas slopino eilę UGT fermentų *in vitro*. Kliniškai reikšmingos sąveikos su kitais vaistiniais preparatais dėl gliukuronizacijos 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 didino 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 skyrių).

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]).

Specialių grupių pacientai

Inkstų funkcijos sutrikimas

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.

Kepenų funkcijos sutrikimas

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 $AUC_{(0-\infty)}$ 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 vaikų populiacijos pacientams pateikti 14 lentelėje.

14 lentelė. Eltrombopago farmakokinetikos rodiklių nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai 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 <i>post-hoc</i> analize.		

Eltrombopago FK plazmoje duomenys, surinkti skiriant didžiausią individualią dozę pusiausvyros apykaitos sąlygomis 38 vaikams, sirgusiems SAA, kuriems buvo skiriamas pirmos eilės gydymas (Kohorta B) arba antros eilės gydymas (Kohorta A) tyrimo CETB115E2201 metu, pateikti 15 lentelėje koregavus į įprastinę 50 mg dozę. Apskirtai, pacientams nuo 2 iki < 6 metų eltrombopago klirensas buvo mažesnis, o eltrombopago ekspozicija plazmoje buvo didesnė, lyginant su pacientais nuo 6 iki < 18 metų.

15 lentelė. Eltrombopago FK rodikliai nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai tyrimo CETB115E2201 duomenimis, koregavus į 50 mg dozę ir nustatyti skiriant didžiausią individualią dozę (po 12 savaičių ar vėliau), pateikti pagal kohortas ir amžiaus grupes

Gydymas	Amžiaus grupė	Statistiniai duomenys	$AUC_{(0-\infty)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{val}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Kohorta A (n = 11)	2-6 metų	n	1	1
		Geometrinis vidurkis	272	16,1
		Geometrinis CV %		
	6-18 metų	n	5	7
		Geometrinis vidurkis	306	14,5
		Geometrinis CV %	63,8	58,2
Kohorta B (n = 27)	2-6 metų	n	6	8
		Geometrinis vidurkis	502	27,1
		Geometrinis CV %	65,6	40,6
	6-18 metų	n	10	15
		Geometrinis vidurkis	275	15,6
		Geometrinis CV %	52,6	47,2
Visi pacientai (n = 38)	2-6 metų	n	7	9
		Geometrinis vidurkis	460	25,6
		Geometrinis CV %	64,9	42,2
	6-18 metų	n	15	22
		Geometrinis vidurkis	285	15,2
		Geometrinis CV %	54,2	49,5
Kohorta A: eltrombopagas skiriamas kaip antros eilės gydymas, Kohorta B: eltrombopagas skiriamas kaip pirmos eilės gydymas				

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinis saugumas ir kartotinių dozių toksiškumas

Eltrombopagas dėl unikalaus TPO receptorių specifiškumo 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 savaičių, o žiurkėms po 28 savaičių 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 savaičių, o žiurkėms po 39 savaičių dozavimo pasireiškė katarakta. Neatjunkietyms 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 savaičių dozavimo kataraktos nenustatyta, kai atsižvelgiant į *AUC*, ekspozicija buvo 2 kartus didesnę 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 vaistinį preparatą 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 klinikinei 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 kiekis 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 kiekiui 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 dozės (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 dozės (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 toksiinę 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 dozės (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 vėlyvąją 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

Manitolis (E421)
Sukralozė
Ksantano lipai

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

Paruoštą vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, jį galima laikyti ne ilgiau kaip 30 minučių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Užlydyti folija laminuoti paketėliai. Laminato medžiagą sudaro poliesteris (PET)/orientuotas poliamidas (OPA)/9 µm aliuminio folija (Al)/mažo tankio polietileno karščiu užlydomas sluoksnis (MTPE). Su vaistiniu preparatu liečiasi polietileno karščiu užlydomas sluoksnis. Paketėliai supakuoti rinkinyje su 40 ml tūrio DTPE maišymo buteliuku ir 30 vienkartinio naudojimo 20 ml tūrio geriamaisiais dozavimo švirkštais (polipropilenas/silicio guma), sugraduotu po 1 ml. Be to, pridėtas užsukamas dangtelis (etilenio vinilo acetatas/MTPE) su jungtimi, prie kurios galima prijungti švirkštą.

Pakuotėje yra 30 paketėlių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Vartojimo instrukcijos

Venkite tiesioginio kontakto su vaistiniu preparatu. Jeigu prisilietėte, nedelsiant nuplaukite šią vietą muilu ir vandeniu.

Miltelių geriamajai suspensijai paruošimas ir vartojimas:

- Paruoštą geriamąją suspensiją reikia nedelsiant suvartoti. Jeigu suspensija nebuvo suvartota per 30 minučių nuo paruošimo, ją reikia išmesti.
- Suspensijai ruošti naudokite tik vandenį.
- Į tiekiamą maišymo buteliuką įpilkite 20 ml vandens ir suberkite paskirtų paketėlių turinį (paketėlių skaičius priklausys nuo paskirtos dozės) bei švelniai sumaišykite.
- Visą buteliuke esantį turinį duokite išgerti pacientui, naudojant vieną iš tiekiamų geriamųjų švirkštų.
- SVARBU: kadangi nedaug vaistinio preparato liks maišymo buteliuke, reikia atlikti toliau nurodytus veiksmus.
- Į maišymo buteliuką įpilkite 10 ml vandens ir švelniai sumaišykite.
- Visą buteliuke esantį turinį duokite išgerti pacientui, naudojant tą patį geriamąjį švirkštą.

Maišymo priemonių plovimas:

- Išmeskite panaudotą geriamąjį švirkštą.
- Praskalaukite maišymo buteliuką ir dangtį tekančiu vandeniu. (Maišymo buteliukas nuo vaistinio preparato gali nusidažyti. Tai normalu.)
- Leiskite visam rinkiniui išdžiūti ore.
- Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

Geriamojo dozavimo švirkšto negalima naudoti pakartotinai. Kiekvieną Revolade geriamosios suspensijos dozę, reikia ruošti naudojant naują vienkartinį geriamąjį dozavimo švirkštą.

Daugiau informacijos apie suspensijos paruošimą ir vartojimą pateikiama Pakuotės lapelyje esančioje „Vartojimo instrukcijoje“.

Tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/612/013

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. kovo 11 d.

Perregistravimo data 2015 m. sausio 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI 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. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg ir 75 mg plėvele dengtos tabletės:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovėnija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovėnija

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

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

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

Revolade 25 mg milteliai geriamajai suspensijai:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovėnija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovėnija

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
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 numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), 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 (3 PAKUOTĖS PO 28 TABLETES) TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revolade 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių

28 plėvele dengtos tabletės

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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/612/010 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/10/612/011 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/10/612/012 84 plėvele dengtos tabletės (3 pakuotės po 28 tabletes)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

revolade 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

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 84 (3 pakuotės po 28 plėvele dengtas tabletės) – be mėlynojo langelio – 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revolade 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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 ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU1/10/612/012

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

revolade 12,5 mg

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

Lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revolade 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

25 mg KARTONO DĖŽUTĖ – 14, 28, 84 (3 PAKUOTĖS PO 28 TABLETES) TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revolade 25 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių

28 plėvele dengtos tabletės

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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/612/001 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/10/612/002 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/10/612/003 84 plėvele dengtos tabletės (3 pakuotės po 28 tabletes)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

revolade 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

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 84 (3 pakuotės po 28 plėvele dengtas tabletės) – be mėlynojo langelio – 25 mg plėvele dengtos tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revolade 25 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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 ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU1/10/612/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

revolade 25 mg

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

Lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revolade 25 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

50 mg KARTONO DĖŽUTĖ – 14, 28, 84 (3 PAKUOTĖS PO 28 TABLETES) TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revolade 50 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių

28 plėvele dengtos tabletės

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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/612/004 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/10/612/005 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/10/612/006 84 plėvele dengtos tabletės (3 pakuotės po 28 tabletes)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

revolade 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

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 84 (3 pakuotės po 28 plėvele dengtas tabletės) – be mėlynojo langelio – 50 mg plėvele dengtos tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revolade 50 mg plėvele dengtos tabletės

Eltrombopagum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

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 ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/10/612/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

revolade 50 mg

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

Lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revolade 50 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

75 mg KARTONO DĖŽUTĖ – 14, 28, 84 (3 PAKUOTĖS PO 28 TABLETES) TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revolade 75 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių

28 plėvele dengtos tabletės

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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/612/007 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/10/612/008 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/10/612/009 84 plėvele dengtos tabletės (3 pakuotės po 28 tabletes)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

revolade 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

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 84 (3 pakuotės po 28 plėvele dengtas tabletės) – be mėlynojo langelio – 75 mg plėvele dengtos tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revolade 75 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

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 ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/10/612/009

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

revolade 75 mg

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

Lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revolade 75 mg plėvele dengtos tabletės

eltrombopagum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**25 mg miltelių geriamajai suspensijai KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revolade 25 mg milteliai geriamajai suspensijai

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

Viename paketėlyje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 25 mg eltrombopago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 paketėlių ir 1 maišymo buteliukas + 30 vienkartinio naudojimo geriamųjų švirkštų

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

Suvartoti per 30 minučių nuo paruošimo.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/612/013 (30 paketėlių su milteliais geriamajai suspensijai)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

revolade 25 mg paketėliai

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

25 mg miltelių geriamajai suspensijai KARTONO DĖŽUTĖ – be mėlynojo langelio – 30 paketėlių

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revolade 25 mg milteliai geriamajai suspensijai

eltrombopagum

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

Viename paketėlyje yra toks eltrombopago olamino kiekis, kuris atitinka 25 mg eltrombopago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 paketėlių.

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

Suvartoti per 30 minučių nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU1/10/612/013

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

revolade 25 mg paketėliai

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ PAKETĖLIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revolade 25 mg milteliai geriamajai suspensijai

eltrombopagum

Vartoti per burną.

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Revolade 12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Revolade 25 mg plėvele dengtos tabletės
Revolade 50 mg plėvele dengtos tabletės
Revolade 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.
- Šiame pakuotės lapelyje pateikta informacija skirta Jums arba Jūsų vaikui, tačiau lapelyje bus parašyta tik „Jums“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Revolade ir kam jis vartojamas

Revolade sudėtyje yra veikliosios medžiagos eltrombopago, kuris priklauso vaistų, vadinamų *trombopoetino receptorių agonistais*, grupei. Jis padeda padidinti trombocitų kiekį kraujyje. Trombocitai yra kraujo ląstelės, kurios padeda sumažinti kraujavimą arba neleidžia pasireikšti kraujavimui.

- Revolade 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 kiekio 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, Revolade skirtas gydyti mažą trombocitų kiekį (*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 mažesni trombocitų kiekiai ne vien tik dėl ligos, bet ir dėl kai kurių jai gydyti vartojamų antivirusinių vaistų. Revolade vartojimas gali palengvinti Jums užbaigti visą antivirusinių vaistų (peginterferono ir ribavirino) vartojimo kursą.
- Revolade taip pat gali būti vartojamas suaugusių pacientų, kuriems dėl sunkios aplazinės anemijos (SAA) sumažėjo kraujo ląstelių skaičius, gydymui. SAA yra tokia liga, kai pažeidžiami kaulų čiulpai ir dėl to pradeda trūkti raudonųjų kraujo ląstelių (pasireiškia anemija), baltųjų kraujo ląstelių (leukopenija) bei trombocitų (trombocitopenija).

2. Kas žinotina prieš vartojant Revolade

Revolade vartoti draudžiama

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

Išspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Revolade:

- jeigu yra sutrikusi **kepenų veikla**. Pacientams, kurių kraujyje yra mažas trombocitų kiekis 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 Jūsų gydytojas nusprendžia, kad Revolade 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**. Revolade 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)*. Jūsų gydytojas atliks tyrimus, kad ištirtų, ar Jums yra toks sutrikimas prieš pradėdant gydymą Revolade. Jeigu yra *MDS*, vartojant Revolade, Jūsų *MDS* gali blogėti.
➔ Jeigu yra šių aplinkybių, pasakykite gydytojui.

Akių tyrimai

Jūsų gydytojas rekomenduos pasitikrinti dėl kataraktos. Jeigu Jums neatliekamos įprastinės akių patikros, Jūsų 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 Revolade, gydytojas atliks kraujo tyrimus ir nustatys ląstelių, įskaitant trombocitų, kiekį. Vartojant šį vaistą, tokie tyrimai bus periodiškai kartojami.

Kepenų funkciją rodantys kraujo tyrimai

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

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

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

Kraujo tyrimai trombocitų kiekiui nustatyti

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

Labai padidėjęs trombocitų kiekis kraujyje gali didinti kraujo krešulių formavimosi riziką. Vis dėlto kraujo krešulių taip pat gali susidaryti ir esant normaliam ar netgi mažam trombocitų kiekiui. Gydytojas pakeis Revolade dozę, kad trombocitų kiekis pernešyga 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 Revolade panašūs vaistai gali sunkinti šį sutrikimą. Kaulų čiulpų pokyčius gali rodyti nenormalūs Jūsų kraujo tyrimų duomenys. Be to, Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kurie tiesiogiai parodys kaulų čiulpų būklę gydymo Revolade metu.

Kraujavimo iš virškinimo trakto patikra

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

Širdies stebėjimas

Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad yra būtina stebėti Jūsų širdį gydymo Revolade metu ir registruoti elektrokardiogramą (EKG).

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniams)

Duomenų apie Revolade vartojimą 65 metų ir vyresniems pacientams yra nedaug. Jeigu esate 65 metų ir vyresni, Revolade reikia vartoti atsargiai.

Vaikams ir paaugliams

Revolade 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 kiekis arba kurie serga sunkia aplazine anemija.

Kiti vaistai ir Revolade

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 Revolade, 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 statiniais, 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 Revolade 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 savo gydytoju.

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

Revolade vartojimas su maistu ir gėrimais

Revolade 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, Revolade vartoti negalima, išskyrus atvejus, jeigu gydytojas aiškiai rekomendavo Jums vartoti šį vaistą. Revolade poveikis nėštumo metu nežinomas.

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

Vartojant Revolade, žindyti negalima. Ar Revolade prasiskverbia į motinos pieną, nežinoma.

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Revolade gali sukelti **svaigulį** ir kitą šalutinį poveikį, mažinantį budrumą.

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

Revolade sudėtyje yra natrio

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

3. Kaip vartoti Revolade

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Nekeiskite Revolade dozės ir gydymo plano, kol tai padaryti nepatarė Jūsų gydytojas arba vaistininkas. Vartojant Revolade, 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 sergantiesiems ITP yra **viena Revolade 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 sergantiesiems ITP yra **viena Revolade 25 mg tabletė** vieną kartą per parą.

Hepatitu C sergantiems pacientams

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

SAA sergantiems pacientams

Suaugusiesiems – įprasta pradinė dozė sergantiesiems SAA yra **viena Revolade 50 mg tabletė** vieną kartą per parą. Jeigu esate kilę iš Rytų/Pietryčių Azijos, Jums gali prireikti **mažesnės 25 mg pradinės dozės**.

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

Kaip vartoti tabletes?

Nurykite visą tabletę, užsigėrdami vandeniu.

Kada vartoti vaistą?

Užtikrinkite, kad:

- **4 valandas prieš** Revolade vartojimą
- **ir 2 valandas po** Revolade 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 grietinėlės;
- **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 vartosit, organizmas tinkamai nepasisavins vaisto.



Daugiau patarimų apie tinkamus maisto produktus ir gėrimus klauskite savo gydytojo.

Ką daryti pavartojus per didelę Revolade 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 Revolade

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

Nustojus vartoti Revolade

Revolade vartojimo nutraukti negalima nepasitarus su gydytoju. Jeigu gydytojas nurodys baigti gydymą, keturias savaites kiekvieną savaitę bus matuojamas trombocitų kiekis. Taip pat žiūrėkite 4 skyriuje poskyryje „*Kraujavimas arba mėlynių 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 Revolade arba ITP, arba trombocitų kiekio 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 Revolade panašūs vaistai šią problemą gali sunkinti. Staigus kraujagyslių užsikimšimas susiformavus kraujo krešuliui yra nedažnas šalutinis poveikis, kuris pasireiškia ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių.



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

Revolade 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 ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių. Kiti kepenų sutrikimai pasireiškia nedažnai, jų gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių.

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 Revolade vartojimo nutraukimo trombocitų kiekis kraujyje paprastai vėl sumažės iki pradinio lygmens, buvusio prieš pradedant gydymą Revolade. Dėl mažo trombocitų kiekio gali padidėti kraujavimo arba mėlynių atsiradimo rizika. Nutraukus Revolade vartojimą, Jūsų gydytojas ne trumpiau kaip 4 savaites tikrins trombocitų kiekį.

➔ **Pasakykite gydytojui**, jeigu nutraukus Revolade vartojimą Jums pasireiškėtų bet koks kraujavimas ar susidarytų mėlynių.

Kai kuriems žmonėms nutraukus gydymą peginterferonu, ribavirinu ir Revolade 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 ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių);
 - 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 Revolade vartojimu susijęs šalutinis poveikis ITP sergantiems suaugusiems pacientams

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **dažniau 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 fermento 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 dantenas, burnos opas;
- sloga;
- dantų skausmas;
- pilvo skausmas;
- sutrikusi kepenų funkcija;

- odos pokyčiai, įskaitant pernelyg sustiprėjusį prakaitavimą, niežtintįjį iškilųjį išbėrimą, raudonas dėmes, odos išvaizdos pokyčius;
- plaukų slinkimas;
- putojantis ar pilnas burbulų šlapimas (baltymo šlapime požymiai);
- kūno temperatūros padidėjimas, karščio jautimas;
- krūtinės skausmas;
- silpnumo jautimas;
- miego sutrikimas, depresija;
- migrena;
- susilpnėjęs regėjimas;
- supimosi pojūtis (galvos sukimasis);
- dujų kaupimasis virškinimo trakte.

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:

- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija);
- trombocitų kiekio sumažėjimas (trombocitopenija);
- baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas;
- sumažėjęs hemoglobino kiekis;
- padidėjęs eozinofilų kiekis;
- baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas (leukocitozė);
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis;
- sumažėjęs kalio kiekis;
- padidėjęs kreatinino kiekis;
- padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas;
- kepenų fermento 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 padažnėjimu, 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, drebėjimas;
- 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 jautumas, 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 kiekis;
- sumažėjęs kalcio kiekis;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija) dėl pernelyg stipraus šių ląstelių irimo (hemolizinė anemija);
- padidėjęs mielocitų kiekis;
- padidėjęs nesubrendusių (lazdelinių) neutrofilų kiekis;
- 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 Revolade vartojimu susijęs šalutinis poveikis ITP sergantiems vaikams ir paaugliams (1-17 metų amžiaus)

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

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **dažniau 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 Revolade, peginterferono ir ribavirino derinio vartojimu susijęs šalutinis poveikis HCV infekcija sergantiems pacientams

Labai dažnas šalutinis poveikis

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

- galvos skausmas;
- apetito nebuvimas;
- kosulys;
- blogavimas (pykinimas), viduriavimas;
- raumenų skausmas, raumenų silpnumas;
- niežulys;
- 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 kiekio 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 (galvos sukimasis);
- 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 (geltą), kepenų pažeidimą dėl vaisto vartojimo (žr. 4 skyriuje pirmiau esantį skyrelį „*Kepenų sutrikimai*“);
- odos pokyčiai, įskaitant išbėrimą, odos sausmę, egzemą, odos paraudimą, niežulį, 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 kiekio sumažėjimas;
- neutrofilų kiekio sumažėjimas;
- albumino koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- hemoglobino kiekio sumažėjimas;
- bilirubino (kepenyse gaminamos medžiagos) koncentracijos padidėjimas kraujyje;
- 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 kiekis (anemija) dėl pernelyg stipraus šių ląstelių irimo (hemolizinė anemija);
- sumišimas, sujaudinimas;
- kepenų nepakankamumas.

Toliau nurodytas su Revolade 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 **dažniau 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;
- pilvo skausmas;
- raumenų spazmas.

Labai dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

- kaulų čiulpų ląstelių pokyčiai;
- padidėjęs kepenų fermento 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;
- alpimas;
- odos sutrikimai, įskaitant nedideles raudonos ar purpurinės spalvos dėmes odoje, kurias sukėlė kraujavimas odoje (petechijas), išbėrimą, niežulį, dilgėlinę, odos pažeidimą;
- kraujavimas iš dantenų;
- 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 kraujyje (hipoglikemija);
- bilirubino (kepenyse gaminamos medžiagos) koncentracijos padidėjimas kraujyje;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis.

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 arba vaistininkui. 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 Revolade

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

Revolade sudėtis

Veiklioji Revolade medžiaga yra eltrombopagas.

12,5 mg plėvele dengtos tabletės

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

25 mg plėvele dengtos tabletės

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

50 mg plėvele dengtos tabletės

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

75 mg plėvele dengtos tabletės

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

Pagalbinės medžiagos yra: hipromeliozė, makrogolis 400, magnio stearatas, manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė, povidonas, kroskarmeliozės natrio druska, titano dioksidas (E171).

Revolade 12,5 mg ir 25 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje taip pat yra polisorbato 80 (E433).

Revolade 50 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje taip pat yra raudonojo geležies oksido (E172) ir juodojo geležies oksido (E172).

Revolade 75 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje taip pat yra raudonojo geležies oksido (E172) ir juodojo geležies oksido (E172).

Revolade išvaizda ir kiekis pakuotėje

Revolade 12,5 mg plėvele dengtos tabletės yra apvalios, abipus išgaubtos, baltos, vienoje jų pusėje yra užrašas „GS MZ1“ ir „12.5“.

Revolade 25 mg plėvele dengtos tabletės yra apvalios, abipus išgaubtos, baltos, vienoje jų pusėje yra užrašas „GS NX3“ ir „25“.

Revolade 50 mg plėvele dengtos tabletės yra apvalios, abipus išgaubtos, rudos, vienoje jų pusėje yra užrašas „GS UFU“ ir „50“.

Revolade 75 mg plėvele dengtos tabletės yra apvalios, abipus išgaubtos, rausvos, vienoje jų pusėje yra užrašas „GS FFS“ ir „75“.

Tiekiamos aliuminio lizdinių plokštelių kartono dėžutės, kuriose yra 14 ar 28 plėvele dengtos tabletės, ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 84 (3 pakuotės po 28 tabletes) plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovėnija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovėnija

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

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

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Revolade 25 mg milteliai geriamajai suspensijai 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.
- Šiame pakuotės lapelyje pateikta informacija skirta Jums arba Jūsų vaikui, tačiau lapelyje bus parašyta tik „Jums“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Revolade ir kam jis vartojamas

Revolade sudėtyje yra veikliosios medžiagos eltrombopago, kuris priklauso vaistų, vadinamų *trombopoetino receptorių agonistais*, grupei. Jis padeda padidinti trombocitų kiekį kraujyje. Trombocitai yra kraujo ląstelės, kurios padeda sumažinti kraujavimą arba neleidžia pasireikšti kraujavimui.

- Revolade 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 kiekio 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, Revolade skirtas gydyti mažą trombocitų kiekį (*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 mažesni trombocitų kiekiai ne vien tik dėl ligos, bet ir dėl kai kurių jai gydyti vartojamų antivirusinių vaistų. Revolade vartojimas gali palengvinti Jums užbaigti visą antivirusinių vaistų (peginterferono ir ribavirino) vartojimo kursą.
- Revolade taip pat gali būti vartojamas suaugusių pacientų, kuriems dėl sunkios aplazinės anemijos (SAA) sumažėjo kraujo ląstelių skaičius, gydymui. SAA yra tokia liga, kai pažeidžiami kaulų čiulpai ir dėl to pradeda trūkti raudonųjų kraujo ląstelių (pasireiškia anemija), baltųjų kraujo ląstelių (leukopenija) bei trombocitų (trombocitopenija).

2. Kas žinotina prieš vartojant Revolade

Revolade vartoti draudžiama

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

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Revolade:

- jeigu yra sutrikusi **kepenų veikla**. Pacientams, kurių kraujyje yra mažas trombocitų kiekis 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 Jūsų gydytojas nusprendžia, kad Revolade 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**. Revolade 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)*. Jūsų gydytojas atliks tyrimus, kad ištirtų, ar Jums yra toks sutrikimas prieš pradėdant gydymą Revolade. Jeigu yra *MDS*, vartojant Revolade, Jūsų *MDS* gali blogėti.
- ➔ Jeigu yra šių aplinkybių, pasakykite gydytojui.

Akių tyrimai

Jūsų gydytojas rekomenduos pasitikrinti dėl kataraktos. Jeigu Jums neatliekamos įprastinės akių patikros, Jūsų 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 Revolade, gydytojas atliks kraujo tyrimus ir nustatys ląstelių, įskaitant trombocitų, kiekį. Vartojant šį vaistą, tokie tyrimai bus periodiškai kartojami.

Kepenų funkciją rodantys kraujo tyrimai

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

Prieš pradėdant vartoti Revolade ir periodiškai vaisto vartojimo metu, bus atliekami Jūsų kraujo tyrimai kepenų funkcijai ištirti. Gali tekti nutraukti Revolade 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 kiekiui nustatyti

Nutraukus Revolade vartojimą, trombocitų kiekis Jūsų kraujyje per keletą parų greičiausiai vėl sumažės. Bus stebimas trombocitų kiekis Jūsų kraujyje ir Jūsų gydytojas aptars su Jums tinkamas atsargumo priemonės.

Labai padidėjęs trombocitų kiekis kraujyje gali didinti kraujo krešulių formavimosi riziką. Vis dėlto kraujo krešulių taip pat gali susidaryti ir esant normaliam ar netgi mažam trombocitų kiekiui. Gydytojas pakeis Revolade dozę, kad trombocitų kiekis 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 Revolade panašūs vaistai gali sunkinti šį sutrikimą. Kaulų čiulpų pokyčius gali rodyti nenormalūs Jūsų kraujo tyrimų duomenys. Be to, Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kurie tiesiogiai parodys kaulų čiulpų būklę gydymo Revolade metu.

Kraujavimo iš virškinimo trakto patikra

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

Širdies stebėjimas

Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad yra būtina stebėti Jūsų širdį gydymo Revolade metu ir registruoti elektrokardiogramą (EKG).

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniams)

Duomenų apie Revolade vartojimą 65 metų ir vyresniems pacientams yra nedaug. Jeigu esate 65 metų ir vyresni, Revolade reikia vartoti atsargiai.

Vaikams ir paaugliams

Revolade 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 kiekis arba kurie serga sunkia aplazine anemija.

Kiti vaistai ir Revolade

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 Revolade, 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 Revolade 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 savo gydytoju.

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

Revolade vartojimas su maistu ir gėrimais

Revolade 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, Revolade vartoti negalima, išskyrus atvejus, jeigu gydytojas aiškiai rekomendavo Jums vartoti šį vaistą. Revolade poveikis nėštumo metu nežinomas.

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

Vartojant Revolade, žindyti negalima. Ar Revolade prasiskverbia į motinos pieną, nežinoma.

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Revolade gali sukelti **svaigulį** ir kitą šalutinį poveikį, mažinantį budrumą.

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

3. Kaip vartoti Revolade

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Nekeiskite Revolade dozės ir gydymo plano, kol tai padaryti nepatarė Jūsų gydytojas arba vaistininkas. Vartojant Revolade, 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 **du Revolade 25 mg paketėliai** 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 **vienas Revolade 25 mg paketėlis** vieną kartą per parą.

Hepatitu C sergantiems pacientams

Suaugusiesiems – įprasta pradinė dozė sergantiems hepatitu C yra **vienas Revolade 25 mg paketėlis** vieną kartą per parą. Jeigu esate kilę iš Rytų/Pietryčių Azijos, Jums reikia vartoti **tokią pat 25 mg pradinę dozę**.

SAA sergantiems pacientams

Suaugusiesiems – įprasta pradinė dozė sergantiems SAA yra **du Revolade 25 mg paketėliai** vieną kartą per parą. Jeigu esate kilę iš Rytų/Pietryčių Azijos, Jums gali prireikti **mažesnės 25 mg pradinės dozės**.

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

Kaip suvartoti vaisto dozę?

Milteliai geriamajai suspensijai tiekiami paketėliuose, kurių turinį prieš vartojant reikia sumaišyti su vandeniu. Po šio Pakuotės lapelio 6 skyriaus pateikiama „**Vartojimo instrukcija**“, kurioje nurodyta, kaip reikia maišyti ir vartoti šio vaisto. Jeigu turite klausimų arba nesupratote vartojimo instrukcijų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

SVARBU – vaistą suvartokite nedelsiant, kai tik miltelius sumaišėte su vandeniu. Jeigu vaisto nesuvartojote **per 30 minučių** nuo sumaišymo, turite sumaišyti naują dozę. Geriamojo dozavimo švirkšto nenaudokite pakartotinai. Ruošdami kiekvieną Revolade geriamosios suspensijos dozę, naudokite naują vienkartinį geriamąjį dozavimo švirkštą.

Kada vartoti vaistą?

Užtikrinkite, kad:

- **4 valandas prieš** Revolade vartojimą
- **ir 2 valandas po** Revolade 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 grietinėlės;
- **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 savo gydytojo.

Ką daryti pavartojus per didelę Revolade 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 Revolade

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

Nustojus vartoti Revolade

Revolade vartojimo nutraukti negalima nepasitarus su gydytoju. Jeigu gydytojas nurodys baigti gydymą, keturias savaites kiekvieną savaitę bus matuojamas trombocitų kiekis. Taip pat žiūrėkite 4 skyriuje poskyryje „**Kraujavimas arba mėlynių 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.

Symptomai, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį: kreipkitės į gydytoją

Žmonėms, kurie vartoja Revolade arba ITP, arba trombocitų kiekio 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 Revolade panašūs vaistai šią problemą gali sunkinti. Staigus kraujagyslių užsikimšimas susiformavus kraujo krešuliui yra nedažnas šalutinis poveikis, kuris pasireiškia rečiau kaip 1 iš 100 žmonių.



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

Revolade 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 ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių. Kiti kepenų sutrikimai pasireiškia nedažnai, jų gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių.

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 Revolade vartojimo nutraukimo trombocitų kiekis kraujyje paprastai vėl sumažės iki pradinio lygmens, buvusio prieš pradedant gydymą Revolade. Dėl mažo trombocitų kiekio gali padidėti kraujavimo arba mėlynių atsiradimo rizika. Nutraukus Revolade vartojimą, Jūsų gydytojas ne trumpiau kaip 4 savaites tikrins trombocitų kiekį.

- ➔ **Pasakykite gydytojui**, jeigu nutraukus Revolade vartojimą Jums pasireikštų bet koks kraujavimas ar susidarytų mėlynių.

Kai kuriems žmonėms nutraukus gydymą peginterferonu, ribavirinu ir Revolade 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 žmonių);
- 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 Revolade vartojimu susijęs šalutinis poveikis ITP sergantiems suaugusiems pacientams

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **dažniau 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 fermento 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 dantenas, burnos opas;
- sloga;
- dantų skausmas;
- pilvo skausmas;
- sutrikusi kepenų funkcija;
- odos pokyčiai, įskaitant pernelyg sustiprėjusį prakaitavimą, niežtintįjį iškilųjį išbėrimą, raudonas dėmes, odos išvaizdos pokyčius;
- plaukų slinkimas;
- putojantis ar pilnas burbulų šlapimas (baltymo šlapime požymiai);
- kūno temperatūros padidėjimas, karščio jautimas;
- krūtinės skausmas;
- silpnumo jautimas;
- miego sutrikimas, depresija;
- migrena;
- susilpnėjęs regėjimas;
- supimosi pojūtis (galvos sukimasis);
- dujų kaupimasis virškinimo trakte.

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:

- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija);
- trombocitų kiekio sumažėjimas (trombocitopenija);
- baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas;
- sumažėjęs hemoglobino kiekis;
- padidėjęs eozinofilų kiekis;
- baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas (leukocitozė);
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis;
- sumažėjęs kalio kiekis;
- padidėjęs kreatinino kiekis;
- padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas;
- kepenų fermento 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 padažnėjimu, 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, drebėjimas;
- 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 jautumas, 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 kiekis;
- sumažėjęs kalcio kiekis;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija) dėl pernelyg stipraus šių ląstelių irimo (hemolizinė anemija);
- padidėjęs mielocitų kiekis;
- padidėjęs nesubrendusių (lazdelinių) neutrofilų kiekis;
- 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 Revolade vartojimu susijęs šalutinis poveikis ITP sergantiems vaikams ir paaugliams (1-17 metų amžiaus)

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

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **dažniau 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 Revolade, peginterferono ir ribavirino derinio vartojimu susijęs šalutinis poveikis HCV infekcija sergantiems pacientams

Labai dažnas šalutinis poveikis

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

- galvos skausmas;
- apetito nebuvimas;
- kosulys;
- blogavimas (pykinimas), viduriavimas;
- raumenų skausmas, raumenų silpnumas;
- niežulys;
- 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 kiekio 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;
- svaigulį, 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 (galvos sukimasis);
- 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 (geltą), kepenų pažeidimą dėl vaisto vartojimo (žr. 4 skyriuje pirmiau esantį skyrelį „**Kepenų sutrikimai**“);
- odos pokyčiai, įskaitant išbėrimą, odos sausmę, egzema, odos paraudimą, niežulį, 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 kiekio sumažėjimas;
- neutrofilų kiekio sumažėjimas;
- albumino koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- hemoglobino kiekio sumažėjimas;
- bilirubino (kepenyse gaminamos medžiagos) koncentracijos padidėjimas kraujyje;
- 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 pūslės/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 kiekis (anemija) dėl pernelyg stipraus šių ląstelių irimo (hemolizinė anemija);
- sumišimas, sujaudinimas;
- kepenų nepakankamumas.

Toliau nurodytas su Revolade 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 **dažniau 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;
- pilvo skausmas;
- raumenų spazmas.

Labai dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

- kaulų čiulpų ląstelių pokyčiai;
- padidėjęs kepenų fermento 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), dėmės 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;
- alpimas;
- odos sutrikimai, įskaitant nedideles raudonos ar purpurinės spalvos dėmes odoje, kurias sukėlė kraujavimas odoje (petechijas), išbėrimą, niežulį, dilgėlinę, odos pažaidą;
- kraujavimas iš dantenu;
- 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 kraujyje (hipoglikemija);
- bilirubino (kepenyse gaminamos medžiagos) koncentracijos padidėjimas kraujyje;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis.

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 arba vaistininkui. 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 Revolade

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Neatidarykite folijos paketėlio, kol nebūsate pasirengę vartoti vaisto. Paruoštą Revolade geriamąją suspensiją reikia suvartoti nedelsiant, jos negalima laikyti ilgiau kaip 30 minučių kambario temperatūroje.

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

Revolade sudėtis

25 mg milteliai geriamajai suspensijai

Veiklioji Revolade medžiaga yra eltrombopagas. Viename paketėlyje yra miltelių geriamajai suspensijai, kuriuose yra 32 mg eltrombopago olamino, atitinkančio 25 mg eltrombopago laisvos rūgšties.

Pagalbinės medžiagos yra: manitolis, sukralozė ir ksantano lipai.

Revolade išvaizda ir kiekis pakuotėje

Revolade 25 mg milteliai geriamajai suspensijai tiekiami rinkiniuose, kuriuose yra po 30 paketėlių; kiekviename paketėlyje yra rausvai rudos ar geltonos spalvos miltelių. Kiekvienoje pakuotėje yra 30 paketėlių, vienas 40 ml tūrio daugkartinio naudojimo maišymo buteliukas su dangčiu ir dangteliu bei 30 vienkartinio naudojimo geriamųjų dozavimo švirkštų.

Registruotojas

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

Gamintojas

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovėnija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovėnija

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

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

VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Revolade 25 mg milteliai geriamajai suspensijai

(eltrombopagas)

Perskaitykite ir vadovaukitės šiomis instrukcijomis ruošdami Revolade dozę ir duodami vaisto vartoti pacientui. Jeigu turite bet kokių klausimų arba jeigu pažeidėte ar pametėte bet kurį rinkinyje esantį daiktą, kreipkitės patarimo į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Prieš pradedant

Iš pradžių perskaitykite toliau pateikiamą informaciją

- Revolade miltelius būtina maišyti tik su kambario temperatūros **vandeniu**.

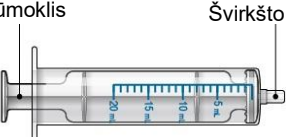


Nedelsdami duokite vaisto išgerti pacientui, kai tik miltelius sumaišysite su vandeniu. Jeigu vaisto nesuvalgosite **per 30 minučių** nuo sumaišymo, turite sumaišyti naują dozę. Nesuvalgotą mišinį išmeskite su buitinėmis atliekomis; **nepilkite jo į kanalizaciją**.

- Stenkitės, kad vaistas nesiliestų su Jūsų oda. Jeigu taip atsitiktų, nedelsdami nuplaukite odą muilu ir vandeniu. Jeigu pasireikštų odos reakcijų arba jeigu kiltų bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu išpiltumėte miltelius ar skystį, išvalykite juos drėgnu audiniu (žr. 14 veiksmą instrukcijose).
- **Pasirūpinkite**, kad vaikai nežaistų su buteliuku, dangteliu ar švirkštais — galimas užspringimo pavojus, jeigu vaikai įsidėtų juos į burną.

Kokių priemonių reikės?

Kiekviename Revolade miltelių geriamajai suspensijai rinkinyje yra:

30 paketėlių su milteliais	
1 daugkartinio naudojimo maišymo buteliukas su užsukamu dangčiu ir dangteliu (<i>pastaba — maišymo buteliukas gali nusidažyti</i>)	 Dangtelis Užsukamas dangtis
30 vienkartinio naudojimo geriamųjų dozavimo švirkštų	 Stūmoklis Švirkšto galas

Norint paruošti ir duoti vartoti Revolade dozę, Jums reikės:

- Tinkamo paketėlių kiekio, kurį paskyrė gydytojas (tiekiama rinkinyje)
- 1 daugkartinio naudojimo maišymo buteliuko su užsukamu dangčiu ir dangteliu (tiekiamas rinkinyje)
- 1 vienkartinio naudojimo geriamojo dozavimo švirkšto (tiekiamas rinkinyje)
- 1 švarios stiklinės ar puodelio su geriamuoju vandeniu (rinkinyje netiekiami)
- Žirklių paketėliui perkirpti (rinkinyje netiekiamos)

Įsitikinkite, kad buteliukas, dangtis ir dangtelis yra sausi, prieš pradėdant juos naudoti. Dozės paruošimas	
1. Įsitikinkite, kad maišymo buteliukas neužsuktas dangčiu.	
2. Įtraukite į švirkštą 20 ml geriamojo vandens iš stiklinės ar puodelio. Kiekvieną Revolade geriamosios suspensijos dozę, reikia ruošti naudojant naują vienkartinį geriamąjį dozavimo švirkštą. • Iš pradžių įstumkite stūmoklį į švirkštą iki galo. • Įmerkite švirkšto galą į vandenį. • Atitraukite stūmoklį iki 20 ml žymos, pažymėtos ant švirkšto.	
3. Išstumkite vandenį į atidarytą maišymo buteliuką. • Lėtai įstumkite stūmoklį į švirkštą iki galo.	
4. Iš rinkinio paimkite tik paskirtą paketėlių skaičių, kad gautumėte reikiamą vieną dozę. • 12,5 mg dozė — 1 paketėlis (žr. 9 veiksmą, kuriame pateikta instrukcija, kaip suvartoti 12,5 mg dozę, naudojant 25 mg paketėlį) • 25 mg dozė — 1 paketėlis • 50 mg dozė — 2 paketėliai • 75 mg dozė — 3 paketėliai	
5. Iš reikiamo kiekio paketėlių suberkite miltelius į buteliuką. • Patapšnokite kiekvieno paketėlio viršūnę, kad įsitikintumėte, jog visas turinys subyrės į paketėlio dugną. • Žirkklėmis nukirpkite kiekvieno paketėlio viršūnę. • Suberkite visų paketėlių turinį į maišymo buteliuką. • Užtikrinkite, kad neišpiltumėte miltelių pro šalį.	
6. Užsukite maišymo buteliuko dangtį. Užtikrinkite, kad dangtelis tvirtai užspaustas ant dangčio, kad buteliukas būtų visiškai uždarytas.	
7. Švelniai ir lėtai papurtykite maišymo buteliuką aukštyn-žemyn bent 20 sekundžių, kad milteliai susimaišytų su vandeniu. • Nepurtykite buteliuko stipriai — dėl to gali susidaryti putų.	
	
Vaisto dozės davimas pacientui	
8. Įsitikinkite, kad stūmoklis įstumtas į švirkštą iki galo. • Nuo maišymo buteliuko dangčio nuimkite dangtelį. • Įstatykite švirkšto galą į buteliuko dangčio angą.	

9. Pripildykite švirkštą vaistu. • Apverskite maišymo buteliuką dugnu aukštyn kartu su švirkštu. • Atitraukite stūmoklį: ○ iki 10 ml žymės, nurodytos tik ant 12,5 mg dozės švirkšto. ARBA ○ kol visas vaistas bus švirkšte (25 mg, 50 mg arba 75 mg dozė). • Vaistas yra tamsiai rudos spalvos skystis. • Nuimkite švirkštą nuo buteliuko.	
10. Duokite vaisto pacientui. Tai padarykite nedelsdami, kai tik sumaišėte vaisto dozę. • Įkiškite švirkšto galą į paciento burną už žando. • Lėtai stumkite stūmoklį iki galo, kad vaistas patektų į vaiko burną. Užtikrinkite, kad pacientas turėtų laiko vaistą nuryti.	
SVARBU jeigu Jums skiriama 25 mg, 50 mg arba 75 mg dozė: Dabar pacientui davėte beveik visą vaisto dozę. Tačiau nedaug vaisto dar liko buteliuke, net ir tuomet, kai nematote jokio likučio. Dabar reikia atlikti 11-13 veiksmus, kad užtikrintumėte, jog pacientas suvartojo visą vaisto dozę.	
11. Vėl užpildykite švirkštą, tik šį kartą 10 ml geriamojo vandens. • Iš pradžių įstumkite stūmoklį į švirkštą iki galo. • Įmerkite švirkšto galą į vandenį. • Atitraukite stūmoklį iki 10 ml žymos, pažymėtos ant švirkšto.	
12. Išstumkite vandenį į maišymo buteliuką. • Įstatykite švirkšto galą į maišymo buteliuko dangčio angą. • Lėtai įstumkite stūmoklį į geriamąjį švirkštą iki galo. • Tvirtai užspauskite dangtelį ant maišymo buteliuko dangčio angos.	
13. Pakartokite veiksmus nuo 7-ojo iki 10-ojo – švelniai papurtykite buteliuką, kad likęs vaistas susimaišytų su vandeniu, ir tuomet duokite likusį skystį pacientui.	
SVARBU, jeigu Jums skiriama 12,5 mg dozė: Mišinio, likusio maišymo buteliuke, nenaudokite kitai dozei. Pasitarkite su vaistininku, kaip likusį mišinį išmesti.	
Valymas	
14. Jeigu išpylėte miltelių ar vaisto mišinio, išvalykite juos drėgnu vienkartinio audiniu. Galite naudoti vienkartinės pirštines, kad Jūsų oda nesiliestų su vaistu. • Išmeskite valymui panaudotus audinį ir pirštines kartu su būtinėmis atliekomis.	

15. Išplaukite maišymo rinkinį.

- Išmeskite panaudotą geriamąjį dozavimo švirkštą. Ruošdami naują Revolade geriamosios suspensijos dozę, naudokite naują vienkartinį geriamąjį dozavimo švirkštą.
- **Praskalaukite** maišymo buteliuką ir dangtį tekančiu vandeniu. (Maišymo buteliukas nuo vaisto gali nusidažyti. Tai normalu.).
- Leiskite visam rinkiniui **išdžiūti** ore.
- **Nusiplaukite rankas** muilu ir vandeniu.

Kai suvartosite visus 30 rinkinyje esančių paketėlių, **buteliuką išmeskite**. Kiekvieno iš 30 paketėlių naudojimui visada atidarykite pilną naują rinkinį.

Revolade miltelius geriamajai suspensijai, įskaitant dozavimo rinkinį, ir visus vaistus laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.