

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revolade 12,5 mg apvalkotās tabletes
Revolade 25 mg apvalkotās tabletes
Revolade 50 mg apvalkotās tabletes
Revolade 75 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Revolade 12,5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 12,5 mg eltrombopaga (*eltrombopagum*).

Revolade 25 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 25 mg eltrombopaga (*eltrombopagum*).

Revolade 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 50 mg eltrombopaga (*eltrombopagum*).

Revolade 75 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 75 mg eltrombopaga (*eltrombopagum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Revolade 12,5 mg apvalkotās tabletes

Balta, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete (aptuveni 7,9 mm diametrā) ar iespaidumu 'GS MZ1' un '12,5' vienā pusē.

Revolade 25 mg apvalkotās tabletes

Balta, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete (aptuveni 10,3 mm diametrā) ar iespaidumu 'GS NX3' un '25' vienā pusē.

Revolade 50 mg apvalkotās tabletes

Brūna, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete (aptuveni 10,3 mm diametrā) ar iespaidumu 'GS UFU' un '50' vienā pusē.

Revolade 75 mg apvalkotās tabletes

Sārta, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete (aptuveni 10,3 mm diametrā) ar iespaidumu 'GS FSS' un '75' vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Revolade ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar primāru imūno trombocitopēniju (ITP), kuri ir nejutīgi pret citu terapiju (piemēram, kortikosteroīdiem, imūnglobulīniem) (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Revolade ir paredzēts, lai ārstētu pediatrikos pacientus (no 1 gada vecuma un vecākus) ar primāru imūno trombocitopēniju (ITP), kas ilgst 6 mēnešus vai ilgāk no diagnozes noteikšanas, un kuri ir nejutīgi pret citu terapiju (piemēram, kortikosteroīdiem, imūnglobulīniem) (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Revolade ir paredzēts lietošanai trombocitopēnijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar hronisku C vīrushepatīta (HCV) infekciju, ja trombocitopēnijas pakāpe ir galvenais faktors, kas kavē uzsākt vai ierobežo turpināt optimālu uz interferonu balstītu terapiju (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Revolade ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem ar iegūtu smagu aplastisku anēmiju (SAA), kuri vai nu ir nejutīgi pret iepriekšējo imūnsupresīvo terapiju, vai jau saņēmuši nopietnu terapiju un nav piemēroti hematopoētiskai cilmes šūnu transplantācijai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar eltrombopagu jāuzsāk un jāturpina ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hematoloģisku slimību vai hroniska C hepatīta un tā komplikāciju ārstēšanā.

Devas

Nepieciešamo eltrombopaga devu izvēlas individuāli, ņemot vērā pacienta trombocītu skaitu. Eltrombopaga terapijas mērķis nav trombocītu skaita normalizēšana.

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai var izraisīt lielāku eltrombopaga iedarbību nekā tablešu zāļu forma (skatīt 5.2. apakšpunktu). Mainot tablešu un pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai zāļu formas, trombocītu skaits jākontrolē ik nedēļu 2 nedēļas ilgi.

Imūna (primāra) trombocitopēnija

Izmantojiet mazāko eltrombopaga devu, lai panāktu un noturētu trombocītu skaitu $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Devas pielāgo, pamatojoties uz trombocītu skaita izmaiņām. Eltrombopagu nedrīkst lietot trombocītu skaita normalizēšanas nolūkā. Klīniskajos pētījumos trombocītu skaits parasti palielinājās 1 līdz 2 nedēļu laikā pēc eltrombopaga lietošanas uzsākšanas un samazinājās 1 līdz 2 nedēļu laikā pēc terapijas pārtraukšanas.

Pieaugušie un pediatrikā populācija no 6 līdz 17 gadu vecumam

Ieteicamā eltrombopaga sākumdeva ir 50 mg vienu reizi dienā. Austrum-/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes pacientiem eltrombopaga lietošana jāsāk ar samazinātu devu – pa 25 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatrikā populācija no 1 līdz 5 gadu vecumam

Ieteicamā eltrombopaga sākumdeva ir 25 mg vienu reizi dienā.

Uzraudzība un devas pielāgošana

Pēc eltrombopaga lietošanas sākšanas deva ir jāpielāgo, lai sasniegtu un saglabātu trombocītu skaitu $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, kas nepieciešams asiņošanas riska mazināšanai. Nedrīkst pārsniegt 75 mg dienas devu.

Visā eltrombopaga terapijas laikā regulāri jākontrolē klīnisko hematoloģisko un aknu testu rezultāti un eltrombopaga lietošanas shēma jākorrigē, pamatojoties uz trombocītu skaitu, kā norādīts 1. tabulā. Eltrombopaga terapijas laikā katru nedēļu jāpārbauda pilna asinsaina (PAA), arī trombocītu skaits un perifēro asiņu uztriepes, līdz sasniegts stabils trombocītu skaits ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vismaz 4 nedēļas). Pēc tam katru mēnesi jāpārbauda PAA, arī trombocītu skaits un perifēro asiņu uztriepe.

1. tabula Eltrombopaga devas pielāgošana pacientiem ar ITP

Trombocītu skaits	Devas korekcija vai rīcība
<50 000/μl pēc vismaz 2 nedēļu terapijas	Palieliniet dienas devu par 25 mg līdz ne vairāk kā 75 mg dienā*.
≥50 000/μl - ≤150 000/μl	Lietojiet mazāko eltrombopaga un/vai vienlaikus lietojamo ITP zāļu devu, lai saglabātu tādu trombocītu skaitu, kas ļauj izvairīties no asiņošanas vai mazina to.
>150 000/μl - ≤250 000/μl	Samaziniet dienas devu par 25 mg. Pagaidiet 2 nedēļas un novērtējiet šīs un visu turpmāko devas korekciju ietekmi*.
>250 000/μl	Pārtrauciet eltrombopaga lietošanu; palieliniet trombocītu skaita kontroles biežumu līdz divām reizēm nedēļā. Kad trombocītu skaits ir ≤100 000/μl, atsāciet terapiju ar dienas devu, kas samazināta par 25 mg.

* Pacientiem, kuri lieto eltrombopaga 25 mg devu katru otro dienu, palieliniet devu līdz 25 mg vienu reizi dienā.

♦ Pacientiem, kuri lieto eltrombopaga 25 mg devu vienu reizi dienā, jāapsver 12,5 mg devas lietošana vienu reizi dienā vai alternatīva 25 mg devas lietošana katru otro dienu.

Eltrombopagu var lietot papildus citām ITP zālēm. Vienlaikus lietoto ITP zāļu dozēšanas shēma jākorrigē atbilstoši medicīniskajām indikācijām, lai ārstēšanas laikā ar eltrombopagu izvairītos no pārmērīgas trombocītu skaita palielināšanās.

Pirms apsvērt vēl kādu devas korekciju, ir nepieciešams pagaidīt vismaz 2 nedēļas, lai novērtētu jebkādas devas korekcijas ietekmi uz pacienta trombocītu skaita izmaiņām.

Standarta eltrombopaga devas korekcija – gan samazināšanai, gan palielināšanai – ir pa 25 mg reizi dienā.

Lietošanas pārtraukšana

Ārstēšana ar eltrombopagu jāpārtrauc, ja pēc 4 eltrombopaga terapijas nedēļām, lietojot pa 75 mg reizi dienā, trombocītu skaits nepalielinās līdz līmenim, kas būtu pietiekams, lai izvairītos no klīniski nozīmīgas asiņošanas.

Pacienti periodiski klīniski jāizmeklē, un ārstējošajam ārstam individuāli jālemj par ārstēšanas turpināšanu. Pacientiem, kuriem nav veikta splenektomija, jāveic līdzīga izmeklēšana kā pacientiem, kuriem veikta splenektomija. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas iespējama trombocitopēnijas atkārtošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar hronisku C hepatītu (HCV) saistīta trombocitopēnija

Lietojot eltrombopagu kombinācijā ar pretvīrusu preparātiem, jāiepazīstas ar vienlaikus lietoto zāļu pilno zāļu aprakstu, lai iegūtu detalizētu informāciju par zāļu drošumu vai kontrindikāciju.

Klīniskajos pētījumos trombocītu skaits parasti sāka palielināties 1 nedēļas laikā pēc eltrombopaga lietošanas sākuma. Eltrombopaga terapijas mērķim jābūt minimālā pieļaujamā trombocītu skaita līmeņa sasniegšanai, lai saskaņā ar klīniskās prakses ieteikumiem varētu sākt pretvīrusu terapiju. Pretvīrusu terapijas laikā ārstēšanas mērķim jābūt trombocītu skaita noturēšanai tādā līmenī, kas nepieļauj asiņošanas risku; parasti tas ir ap 50 000- 75 000/ μl. Jāizvairās no trombocītu skaita >75 000/μl. Jālieto mazākā eltrombopaga deva, kāda nepieciešama minēto mērķu sasniegšanai. Devas pielāgo, pamatojoties uz trombocītu skaita izmaiņām.

Sākotnējā zāļu lietošanas shēma

Eltrombopaga lietošana jāuzsāk ar devu 25 mg vienreiz dienā. Austrum-/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes pacientiem ar HCV vai pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Uzraudzība un devas pielāgošana

Pēc vajadzības palieliniet eltrombopaga devu pa 25 mg ik pēc 2 nedēļām, lai sasniegtu mērķa trombocītu skaitu, kāds nepieciešams pretvīrusu terapijas uzsākšanai. Pirms pretvīrusu terapijas sākuma nosakiet trombocītu skaitu katru nedēļu. Uzsākot pretvīrusu terapiju, trombocītu skaits var samazināties, tādēļ jāizvairās no tūlītējas eltrombopaga devas pielāgošanas (skatīt 2. tabulu).

Pretvīrusu terapijas laikā eltrombopaga deva jāpielāgo pēc vajadzības, lai izvairītos no peginterferona devas samazināšanas trombocītu skaita samazināšanās dēļ, kas varētu radīt pacientiem asiņošanas risku (skatīt 2. tabulu). Pretvīrusu terapijas laikā katru nedēļu jākontrolē trombocītu skaits, līdz ir sasniegts stabils trombocītu skaits, parasti ap 50 000–75 000/ μ l. Pēc tam reizi mēnesī jānosaka pilna asinsaina, ietverot trombocītu skaita noteikšanu un perifēro asiņu iztriepes. Ja trombocītu skaits pārsniedz nepieciešamo mērķa vērtību, jāapsver iespēja samazināt dienas devu par 25 mg. Ir ieteicams nogaidīt 2 nedēļas, lai novērtētu šādas rīcības ietekmi un lemtu par jebkādu turpmāku devas pielāgošanu.

Nedrīkst pārsniegt devu 100 mg eltrombopaga vienu reizi dienā.

2. tabula Eltrombopaga devas pielāgošana pacientiem ar HCV pretvīrusu terapijas laikā

Trombocītu skaits	Devas pielāgošana vai atbildes reakcija
<50 000/ μ l pēc vismaz 2 nedēļas ilgas terapijas	Palieliniet dienas devu par 25 mg, maksimāli līdz 100 mg dienā.
\geq 50 000/ μ l līdz \leq 100 000/ μ l	Lietojiet mazāko eltrombopaga devu, kāda nepieciešama, lai izvairītos no peginterferona devas samazināšanas
>100 000/ μ l līdz \leq 150 000/ μ l	Samaziniet dienas devu par 25 mg. Nogaidiet 2 nedēļas, lai novērtētu šādas rīcības ietekmi un lemtu par jebkādu turpmāku devas pielāgošanu*.
>150 000/ μ l	Pārtrauciet eltrombopaga lietošanu; palieliniet trombocītu skaita noteikšanas biežumu līdz divām reizēm nedēļā. Kad trombocītu skaits ir \leq 100 000/ μ l, atsāciet terapiju ar dienas devu, kas samazināta par 25 mg*.

* Pacientiem, kuri lieto 25 mg eltrombopaga vienu reizi dienā, jāapsver iespēja atsākt zāļu lietošanu ar devu 25 mg katru otro dienu.

♦ Uzsākot pretvīrusu terapiju, trombocītu skaits var samazināties, tādēļ jāizvairās no tūlītējas eltrombopaga devas samazināšanas.

Pārtraukšana

Ja pēc 2 eltrombopaga terapijas nedēļām, lietojot 100 mg devu, nav sasniegts pretvīrusu terapijas uzsākšanai nepieciešamais trombocītu skaits, eltrombopaga lietošana jāpārtrauc.

Ārstēšana ar eltrombopagu jāpārtrauc, kad tiek izbeigta pretvīrusu terapija, ja vien nav cita pamatojuma. Pārāk izteiktas trombocītu skaita atbildes reakcijas gadījumā vai būtiskas aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes gadījumā arī ir nepieciešama terapijas pārtraukšana.

Smaga aplastiska anēmija

Sākotnējā zāļu lietošanas shēma

Eltrombopaga lietošanu vajadzētu sākt ar 50 mg devu vienu reizi dienā. Austrum-/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes pacientiem eltrombopaga lietošana jāsāk ar samazinātu devu – pa 25 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ārstēšanu nedrīkst sākt, ja pacientam ir citoģenētiskas patoloģijas 7. hromosomā.

Uzraudzība un devas pielāgošana

Hematoloģiskas atbildes reakcijas sasniegšanai nepieciešama devas titrēšana, parasti līdz 150 mg, kas var aizņemt līdz 16 nedēļām no eltrombopaga lietošanas uzsākšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Eltrombopaga devu vajadzētu pielāgot pakāpeniski, palielinot pa 50 mg ik pēc 2 nedēļām, lai sasniegtu mērķa trombocītu skaitu $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Pacientiem, kas lieto 25 mg vienu reizi dienā, devu vajadzētu palielināt līdz 50 mg dienā, pirms palielināt devu pa 50 mg. Nedrīkst pārsniegt devu 150 mg eltrombopaga dienā. Ārstēšanas laikā ar eltrombopagu regulāri jākontrolē klīniskie hematoloģiskie raksturlielumi un aknu testu rezultāti, kā arī jākorrigē eltrombopaga lietošanas shēma, ņemot vērā trombocītu skaitu, kā norādīts 3. tabulā.

3. tabula Eltrombopaga devas pielāgošana pacientiem ar smagu aplastisku anēmiju

Trombocītu skaits	Devas pielāgošana vai atbildes reakcija
<50 000/ μl pēc vismaz 2 nedēļu ilgās terapijas	Palieliniet dienas devu pa 50 mg, maksimāli līdz 150 mg dienā. Pacientiem, kas lieto 25 mg vienu reizi dienā, palieliniet devu līdz 50 mg dienā, pirms palielināt devu pa 50 mg.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ līdz $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Lietojiet mazāko eltrombopaga devu, kāda nepieciešama, lai saglabātu trombocītu skaitu.
>150 000/ μl līdz $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Samaziniet dienas devu pa 50 mg. Nogaidiet 2 nedēļas, lai novērtētu šādas rīcības ietekmi un lemtu par jebkādu turpmāku devas pielāgošanu.
>250 000/ μl	Pārtrauciet eltrombopaga lietošanu; vismaz uz vienu nedēļu. Kad trombocītu skaits ir $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, atsāciet terapiju ar dienas devu, kas samazināta par 50 mg.

Pakāpeniska lietošanas pārtraukšana pacientiem ar trīs rindu asins šūnu (leikocīti, eritrocīti un trombocīti) atbildes reakciju

Pacientiem, kas sasniedz triju raksturlielumu atbildes reakciju, ieskaitot neatkarību no pārliešanas, kas ilgst vismaz 8 nedēļas: eltrombopaga devu var samazināt par 50 %.

Ja, lietojot samazinātu devu, skaits pēc 8 nedēļām saglabājas stabils, eltrombopaga lietošana ir jāpārtrauc un jākontrolē asinsaina. Ja trombocītu skaits samazinās līdz <30 000/ μl , hemoglobīna līmenis pazeminās līdz <9 g/dl vai absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) <0,5 x 10⁹/l, eltrombopaga lietošanu var atsākt iepriekš lietotajā efektīvajā devā.

Pārtraukšana

Ja pēc 16 eltrombopaga terapijas nedēļām nav hematoloģiskas atbildes reakcijas, terapija ir jāpārtrauc. Ja tiek atklātas jaunas citoģenētiskas patoloģijas, jāizvērtē, vai nevajadzētu pārtraukt eltrombopaga lietošanu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Arī pārmērīgas trombocītu skaita atbildes reakcijas (kā norādīts 3. tabulā) vai nozīmīgu aknu analīžu rezultātu noviržu gadījumā ir jāpārtrauc eltrombopaga lietošana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar traucētu nieru darbību eltrombopags jālieto uzmanīgi un stingrā uzraudzībā, piemēram, nosakot kreatinīna līmeni serumā un/vai veicot urīna analīzes (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Eltrombopagu nedrīkst lietot ITP pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas ≥ 5), izņemot gadījumus, kad paredzamais ieguvums attaisno konstatēto portālās vēnas trombozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja eltrombopaga lietošana ITP pacientiem ar aknu darbības traucējumiem tiek uzskatīta par nepieciešamu, sākumdevai jābūt 25 mg vienu reizi dienā. Uzsākot eltrombopaga lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jāievēro 3 nedēļu intervāls pirms devas palielināšanas.

Pacientiem ar trombocitopēniju, kuriem ir hronisks HCV un viegli aknu darbības traucējumi (pēc *Child-Pugh* skalas ≤ 6), devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar hronisku HCV un pacientiem ar smagu aplastisku anēmiju, kuriem ir aknu darbības traucējumi, eltrombopaga lietošana jāsāk ar devu 25 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Uzsākot eltrombopaga lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, pirms devas palielināšanas jāievēro 2 nedēļu intervāls.

Pastāv palielināts blakusparādību, tai skaitā aknu dekompensācijas un trombembolisku traucējumu (TET), risks pacientiem ar trombocitopēniju un progresējušu hronisku aknu slimību, ja tie tiek ārstēti ar eltrombopagu, lai sagatavotos invazīvām procedūrām, vai HCV pacientiem, kuri saņem pretvīrusu terapiju (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Ir maz datu par eltrombopaga lietošanu 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar ITP, un nav klīniskās pieredzes par pacientiem ar ITP pēc 85 gadu vecuma. Eltrombopaga klīniskajos pētījumos kopumā nenovēroja klīniski nozīmīgas eltrombopaga lietošanas drošuma atšķirības vismaz 65 gadus veciem pacientiem un gados jaunākiem pacientiem. Cita ziņotā klīniskā pieredze neliecina par atbildes reakcijas atšķirībām starp gados vecākiem un jaunākiem pacientiem, taču lielāku dažu gados vecāku indivīdu jutīgumu nevar izslēgt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dati par eltrombopaga lietošanu HCV un SAA pacientiem, kuri ir vecāki par 75 gadiem, ir ierobežoti. Šādiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Austrum-/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes pacienti

Austrum-/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem, arī aknu darbības traucējumu gadījumā, eltrombopaga terapija jāsāk ar 25 mg devu vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Jāturpina kontrolēt pacienta trombocītu skaitu un jāievēro turpmākās devas korekcijas standarta kritēriji.

Pediatrikā populācija

Revolade nav ieteicams lietot bērniem ar ITP, kuri jaunāki par vienu gadu, jo dati par drošumu un efektivitāti nav pietiekoši. Eltrombopaga drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadiem) ar hronisku HCV saistītu trombocitopēniju vai SAA, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto vismaz divas stundas pirms vai četras stundas pēc jebkādiem citiem līdzekļiem, piemēram, antacīdiem, piena produktiem (vai citiem kalciju saturošiem pārtikas produktiem) vai polivalentus katjonus (piemēram, dzelzi, kalciju, magniju, alumīniju, selēnu un cinku) saturošiem minerālvielu uztura bagātinātājiem (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret eltrombopagu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

HCV pacientiem ar trombocitopēniju un progresējušu hronisku aknu slimību, ko definē kā zemu albumīnu koncentrāciju, proti, ≤ 35 g/l, vai aknu slimības terminālas stadijas modeļa (MELD - *Model for End Stage Liver Disease*) indeksa vērtību ≥ 10 , ārstējot ar eltrombopagu kombinācijā ar terapiju uz interferona bāzes, ir palielināts nevēlamo blakusparādību, tai skaitā aknu dekompensācijas ar iespējamu letālu iznākumu un trombembolijas, risks. Turklāt, salīdzinot ar grupu kopumā, šādiem pacientiem (īpaši tiem, kuriem sākotnējā albumīnu koncentrācija bija ≤ 35 g/l), bija neliels ieguvums no ārstēšanas, vērtējot noturīgu viroloģiskās atbildes reakciju (NVAR) sasniegušo pacientu īpatsvaru salīdzinājumā ar placebo. Ārstēšanu ar eltrombopagu šādiem pacientiem drīkst sākt tikai ārsti, kuriem ir pieredze progresējuša HCV ārstēšanā, un tikai tad, ja trombocitopēnijas riska vai pretvīrusu terapijas aizkavēšanas dēļ ir nepieciešama terapeitiska iejaukšanās. Ja ārstēšanu uzskata par klīniski indicētu, nepieciešams rūpīgs šādu pacientu monitorings.

Kombinācija ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem

Nav pierādīts drošums un efektivitāte, lietojot kombinācijā ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem, kuri apstiprināti hroniska C hepatīta ārstēšanai.

Hepatotoksicitātes risks

Eltrombopaga lietošana var izraisīt aknu darbības traucējumus un smagu hepatotoksicitāti, kas var būt dzīvību apdraudoša (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms eltrombopaga lietošanas sākšanas, ik pēc 2 nedēļām devas pielāgošanas fāzē un reizi mēnesī pēc devas stabilizācijas jānosaka alanīnaminotransferāzes (AlAT), aspartātaminotransferāzes (AsAT) un bilirubīna koncentrācija serumā. Eltrombopags inhibē UGT1A1 un OATP1B1, kas var novest pie netiešas hiperbilirubinēmijas. Ja bilirubīna koncentrācija ir paaugstināta, jāveic frakciju noteikšanu. Seruma aknu testu noviržu gadījumā pārbaudes jāatkārto pēc 3 – 5 dienām. Ja novirzes apstiprinās, seruma aknu testi jāveic, līdz novirzes izzūd, stabilizējas vai rādītāji atgriežas sākotnējā līmenī. Eltrombopaga lietošana jāpārtrauc, ja AlAT līmenis paaugstinās (≥ 3 reizes virs normas augšējās robežas [\times NAR] pacientiem ar normālu aknu darbību vai ≥ 3 salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību, vai $> 5 \times$ NAR (atkarībā, kurš rādītājs ir zemāks) pacientiem, kuriem bijis paaugstināts transamināžu līmenis pirms ārstēšanas) un ir:

- progresējošs vai
- saglabājas ≥ 4 nedēļas, vai
- vienlaikus ir paaugstināts tiešā bilirubīna līmenis, vai
- vienlaikus ir aknu bojājuma klīniskie simptomi vai aknu dekompensācijas pazīmes.

Jāievēro piesardzība, lietojot eltrombopagu pacientiem ar aknu slimību. Lietojot eltrombopagu pacientiem ar ITP un SAA, jāizmanto mazākā sākumdeva. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem stāvoklis stingri jākontrolē (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu dekompensācija (lietošana kopā ar interferonu)

Aknu dekompensācija pacientiem ar hronisku C hepatītu: jāuzrauga pacienti ar zemu albumīnu koncentrāciju (≤ 35 g/l) vai ar sākotnējo MELD vērtību ≥ 10 .

Hroniska HCV pacientiem ar aknu cirozi var būt aknu dekompensācijas risks, saņemot alfa interferona terapiju. Divos kontrolētos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās HCV pacienti ar trombocitopēniju, aknu dekompensāciju (ascītu, aknu encefalopātiju, varikozo vēnu asiņošanu, spontānu bakteriālu peritonītu) eltrombopaga grupā radās biežāk (11 %) nekā placebo grupā (6 %). Pacientiem ar zemu albumīnu koncentrāciju (≤ 35 g/l) vai sākotnējo MELD vērtību ≥ 10 bija 3 reizes lielāks aknu dekompensācijas risks, kā arī palielināts letālu nevēlamo blakusparādību risks salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem bija mazāk progresējusi aknu slimība. Turklāt, salīdzinot ar grupu kopumā, šādiem pacientiem (īpaši tiem, kuriem sākotnējā albumīnu koncentrācija bija ≤ 35 g/l), bija neliels ieguvums no ārstēšanas, vērtējot NVAR sasniegūšo pacientu īpatsvaru salīdzinājumā ar placebo. Eltrombopags šādiem pacientiem lietojams tikai pēc rūpīgas sagaidāmā guvuma un riska izvērtēšanas. Pacienti ar šādiem raksturlielumiem rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas aknu dekompensācijas pazīmes un simptomi. Informāciju par zāļu lietošanas pārtraukšanas kritērijiem skatiet attiecīgā interferona zāļu aprakstā. Ja aknu dekompensācijas dēļ tiek pārtraukta pretvīrusu terapija, eltrombopaga lietošana jāpārtrauc.

Trombotiskas/trombemboliskas komplikācijas

Kontrolētos pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar HCV un trombocitopēniju, kuri saņēma interferonu saturošu terapiju ($n = 1439$), TET radās 38 no 955 ar eltrombopagu ārstētiem pacientiem (4 %) un 6 no 484 pacientiem (1 %) placebo grupā. Trombotiskās/ trombemboliskās komplikācijas, par kurām tika ziņots, ietvēra gan venozas, gan arteriālas komplikācijas. Lielākā daļa TET nebija būtiski un līdz pētījuma beigām bija izzuduši. Visbiežākais TET abās ārstēšanas grupās (2 % ar eltrombopagu ārstēto pacientu pret < 1 % placebo grupā) bija vērtu vēnas tromboze. Specifiska saistība laika ziņā starp ārstēšanas sākumu un TET netika konstatēta. Pacientiem ar zemu albumīnu koncentrāciju (≤ 35 g/l) vai MELD vērtību ≥ 10 bija 2 reizes lielāks TET risks nekā pacientiem ar augstāku albumīnu koncentrāciju; pacientiem, kuru vecums bija ≥ 60 gadi, bija 2 reizes lielāks TET risks nekā jaunākiem pacientiem. Eltrombopags šādiem pacientiem lietojams tikai pēc rūpīgas sagaidāmā ieguvuma un riska izvērtēšanas. Pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu TET pazīmes un simptomus.

Konstatēts, ka pacientiem ar hronisku aknu slimību (HAS), kas ārstēti ar 75 mg eltrombopaga vienreiz dienā 2 nedēļas, sagatavojot invazīvām procedūrām, ir palielināts TET risks. Sešiem no 143 (4 %) pieaugušiem pacientiem ar HAS radās TET (visi portālā venozā sistēmā), lietojot eltrombopagu, un divi no 145 (1 %) pacientiem placebo grupā radās TET (viens portālā venozā sistēmā un viens miokarda infarkts). Pieciem no sešiem ar eltrombopagu ārstētiem pacientiem bija trombotiskas komplikācijas pie trombocītu skaita $> 200\ 000/\mu\text{l}$ un 30 dienu laikā kopš pēdējās eltrombopaga devas lietošanas. Eltrombopags nav indicēts trombocitopēnijas ārstēšanai pacientiem ar hronisku aknu slimību, lai sagatavotos invazīvām procedūrām.

Eltrombopaga klīniskajos pētījumos ITP gadījumā trombemboliju novēroja pacientiem ar zemu un normālu trombocītu skaitu. Jāievēro piesardzība, ordinējot eltrombopagu pacientiem ar zināmiem trombembolijas riska faktoriem, tai skaitā (bet ne tikai) iedzimtiem (piem., Leidena V faktors) vai iegūtiem riska faktoriem (piem., ATIII deficīts, antifosfolipīdu sindroms), gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar ilgstošu imobilizāciju, pacientiem ar ļaundabīgu slimību, pacientiem, kuri lieto kontracepcijas līdzekļus vai hormonu aizstājterapiju, pacientiem, kam veikta ķirurģiska operācija/ bijusi trauma, pacientiem, kuri cieš no aptaukošanās, kā arī smēķētājiem. Rūpīgi jākontrolē trombocītu skaits un, ja trombocītu skaits pārsniedz mērķa līmeni, jāapsver iespēja samazināt devu vai pārtraukt ārstēšanu ar eltrombopagu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir jebkādas etioloģijas TET risks, jāizvērtē riska-ieguvuma līdzsvars.

Refraktāras SAA klīniskajā pētījumā netika identificēts neviens TET gadījums, tomēr šos riskus nevar izslēgt šajā pacientu populācijā ierobežota ārstēto pacientu skaita dēļ. Tā kā lielākā deva ir reģistrēta pacientiem ar SAA (150 mg/dienā) un reakcijas dēļ, TET ir sagaidāmi šajā pacientu populācijā.

Eltrombopagu nedrīkst lietot tādiem pacientiem ar ITP, kuriem ir aknu darbības traucējumi (pēc *Child-Pugh* skalas ≥ 5), ja vien paredzamais ieguvums neatsver konstatēto vārtu vēnas trombozes risku. Ja ārstēšanu uzskata par nepieciešamu, jāievēro piesardzība, lietojot eltrombopagu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Asiņošana pēc eltrombopaga lietošanas pārtraukšanas

Pēc eltrombopaga lietošanas pārtraukšanas iespējama trombocitopēnijas atjaunošanās. Pēc eltrombopaga lietošanas pārtraukšanas vairumam pacientu 2 nedēļu laikā trombocītu skaits samazinās līdz sākotnējam līmenim, kas palielina asiņošanas risku un dažos gadījumos var izraisīt asiņošanu. Šis risks ir lielāks, ja eltrombopaga terapija tiek pārtraukta antikoagulantu vai antitrombocītu līdzekļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā. Ja ārstēšana ar eltrombopagu tiek pārtraukta, ITP terapiju ieteicams atsākt saskaņā ar spēkā esošajām ārstēšanas vadlīnijām. Papildu medicīniskie pasākumi varētu būt antikoagulanta un/vai antiagregantu terapijas pārtraukšana, antikoagulācijas novēršana vai trombocītu atbalsts. Trombocītu skaits jākontrolē reizi nedēļā 4 nedēļas pēc eltrombopaga lietošanas pārtraukšanas.

HCV klīniskajos pētījumos biežāk par kuņģa-zarnu trakta asiņošanas gadījumiem, ieskaitot gadījumus, kas bija nopietni vai ar letālu iznākumu, ziņots pēc peginterferona, ribavirīna un eltrombopaga lietošanas pārtraukšanas. Pēc terapijas pārtraukšanas pacienti jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas jebkādas kuņģa-zarnu trakta asiņošanas pazīmes vai simptomi.

Kaulu smadzeņu retikulīna veidošanās un kaulu smadzeņu fibrozes risks

Eltrombopags var palielināt retikulīna šķiedru veidošanās vai progresēšanas risku kaulu smadzenēs. Šīs atrades nozīme, tāpat kā citu trombopoētīna receptoru (TPO-R) agonistu lietošanas gadījumā, vēl nav noskaidrota.

Pirms eltrombopaga lietošanas uzsākšanas rūpīgi jāizmeklē perifēro asiņu uztriepe, lai noskaidrotu šūnu morfoloģisko patoloģiju sākotnējo līmeni. Pēc stabilas eltrombopaga devas noteikšanas katru mēnesi jāpārbauda pilna asinsaina (PAA), nosakot leukocitāro formulu. Ja vērojamas nenobriedušas vai displāziskas šūnas, perifēro asiņu uztriepē jāpārbauda, vai nav jaunu morfoloģisku patoloģiju vai to pastiprināšanās (piemēram, "asaras pilienu" un sarkano asins šūnu ar kodolu, nenobriedušu leukocītu) vai citopēnijas. Ja pacientam rodas jaunas morfoloģiskas izmaiņas vai citopēnija vai tās pastiprinās, jāpārtrauc ārstēšana ar eltrombopagu un jāapsver kaulu smadzeņu biopsijas veikšana, arī iekrāsošana fibrozes konstatēšanai.

Esoša mielodisplastiskā sindroma (MDS) progresēšana

Pastāv teorētisks pieņēmums, ka TPO-R agonisti var stimulēt esošu ļaundabīgu hematoloģisku slimību, piemēram, MDS, progresēšanu. TPO-R agonisti ir augšanas faktori, kas izraisa trombopoētisko cilmes šūnu attīstīšanos, diferenciaciju un trombocītu izveidošanos. TPO-R galvenokārt atrodas uz mieloīdas izcelsmes šūnu virsmas.

Klīniskajos pētījumos ar TPO-R agonistiem pacientiem, kuriem bija MDS, novēroti pārejošas blastu šūnu skaita palielināšanās gadījumi un ziņots par MDS slimības progresēšanas gadījumiem līdz akūtai mieloleikozei (AML).

ITP un SAA diagnoze pieaugušajiem un gados vecākiem pacientiem jāapstiprina, izslēdzot citus klīniskus stāvokļus, kas norit ar trombocitopēniju, īpaši svarīgi ir izslēgt MDS diagnozi. Jāapsver kaulu smadzeņu aspirācijas un biopsijas veikšana slimības un ārstēšanas gaitā, īpaši pacientiem pēc 60 gadu vecuma un pacientiem, kam ir sistēmiski simptomi vai patoloģiskas pazīmes, piemēram, palielināts perifēro blastu šūnu skaits.

Revolade lietošanas efektivitāte un drošums nav noskaidrots trombocitopēnijas MDS dēļ ārstēšanā. Revolade ārpus klīnisko pētījumu ietvariem nedrīkst lietot MDS izraisītas trombocitopēnijas ārstēšanai.

Citoģenētiskas patoloģijas un progresēšana līdz MDS/AML pacientiem ar SAA

Zināms, ka pacientiem ar SAA rodas citoģenētiskas patoloģijas. Nav zināms, vai eltrombopags pacientiem ar SAA palielina citoģenētisku patoloģiju risku. II fāzes refraktāras SAA klīniskajā pētījumā ar eltrombopagu ar sākuma devu 50 mg/dienā (katras divas nedēļas palielinot līdz maksimālajai devai 150 mg/dienā) (ELT112523) novērotā jaunu citoģenētisku patoloģiju sastopamība bija 17,1 % pieaugušo pacientu [7/41 (kur 4 no viņiem bija pārmaiņas 7. hromosomā)]. Laika mediāna pētījumā līdz citoģenētiskai patoloģijai bija 2,9 mēneši.

II fāzes refraktāras SAA klīniskajā pētījumā ar eltrombopagu, lietojot devu 150 mg/dienā (ar korekcijām etnisku vai ar vecumu saistītu indikāciju dēļ) (ELT112523), novērotā jaunu citoģenētisku patoloģiju sastopamība bija 22,6 % pieaugušo pacientu [7/31 (kur 3 no viņiem bija pārmaiņas 7. hromosomā)]. Visiem 7 pacientiem sākotnēji bija normāla citoģenētika. Sešiem pacientiem citoģenētiska patoloģija bija eltrombopaga terapijas 3. mēnesī un vienam pacientam citoģenētiska patoloģija bija 6. mēnesī.

Klīniskajos pētījumos ar eltrombopagu SAA pacientiem 4 % pacientu (5/133) diagnosticēja MDS. Laika mediāna līdz diagnozes uzstādīšanai bija 3 mēneši no eltrombopaga terapijas sākuma.

SAA pacientiem, kuri ir nejūtīgi pret iepriekšējo imūsupresīvo terapiju vai jau saņēmuši nopietnu imūnsupresīvu terapiju, pirms eltrombopaga lietošanas sākšanas, pēc 3 ārstēšanas mēnešiem un pēc tam ik pēc 6 mēnešiem ieteicams veikt kaulu smadzeņu izmeklējumu ar aspirāciju citoģenētiskai pārbaudei. Ja tiek atklātas jaunas citoģenētiskas patoloģijas, jāvērtē, vai ir atbilstoši turpināt eltrombopaga lietošanu.

Ar acīm saistītas pārmaiņas

Toksikoloģiskajos eltrombopaga pētījumos grauzējiem novērota katarakta (skatīt 5.3. apakšpunktu). Kontrolētos pētījumos pacientiem ar HCV un trombocitopēniju, kuri saņēma interferona terapiju (n = 1439), jau iepriekš bijušas kataraktas progresēšanu vai kataraktas epizodi novēroja 8 % pacientu eltrombopaga grupā un 5 % pacientu placebo grupā. HCV pacientiem, kuri lietoja interferonu, ribavirīnu un eltrombopagu, novēroja tīklenes asiņošanu, galvenokārt 1. vai 2. pakāpes (2 % eltrombopaga grupā un 2 % placebo grupā). Asiņošanu novēroja uz tīklenes virsmas (preretināla asiņošana), zem tīklenes (subretināla asiņošana) vai tīklenes audos. Pacientiem ieteicama standarta oftalmoloģiskā kontrole.

QT/QTc intervāla pagarinājums

QTc pētījumā veselīgiem brīvprātīgajiem, kuri saņēma 150 mg eltrombopaga dienā, netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz sirds repolarizāciju. Klīniskajos pētījumos ziņots par QTc intervāla pagarināšanos pacientiem ar ITP un pacientiem ar trombocitopēniju un HCV. Šo QTc intervāla pagarināšanās gadījumu klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Klīniskās atbildes reakcijas pret eltrombopagu zudums

Klīniskās atbildes reakcijas zuduma gadījumā vai ja parādās nespēja saglabāt trombocītu atbildes reakciju ar eltrombopaga terapiju ieteiktajās devu robežās, jānoskaidro cēloniskie faktori, ieskaitot palielinātu retikulīna daudzumu kaulu smadzenēs.

Pediātriskā populācija

Augstāk minētie brīdinājumi un piesardzība par ITP attiecas arī uz pediātrisko populāciju.

Ietekme uz laboratorijas testiem

Eltrombopags ir spilgtā krāsā un tādējādi tam ir iespējama ietekme uz dažiem laboratorijas testiem. Seruma krāsas izmaiņas un ietekme uz kopējā bilirubīna un kreatinīna testiem ziņota pacientiem, kuri lieto Revolade. Ja laboratoro testu rezultāti un klīniskie novērojumi ir pretrunīgi, atkārtojot izmeklējuma veikšanu lietojot citu metodi, var palīdzēt noteikt testa rezultāta ticamību.

Nātrijs saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Eltrombopaga ietekme uz citām zālēm

HMG CoA reduktāzes inhibitori

Eltrombopaga lietošana pa 75 mg vienu reizi dienā 5 dienas ar vienu 10 mg OATP1B1 un BCRP substrāta rosuvastatīna devu 39 veseliem pieaugušiem indivīdiem paaugstināja rosuvastatīna plazmas C_{max} 103 % (90 % ticamības intervāls [TI]: 82 %, 126 %) un $AUC_{0-\infty}$ 55 % (90 % TI: 42 %, 69 %). Paredzama mijiedarbība arī ar citiem HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, tai skaitā atorvastatīnu, fluvastatīnu, lovastatīnu, pravastatīnu un simvastatīnu. Lietojot vienlaikus ar eltrombopagu, jāapsver statīnu devas samazināšana, kā arī rūpīgi jāraugās, vai neparādās statīnu blakusparādības (skatīt 5.2. apakšpunktu).

OATP1B1 un BCRP substrāti

Eltrombopags vienlaikus ar OATP1B1 (piemēram, metotreksāts) un BCRP (piemēram, topotekāns un metotreksāts) substrātiem jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Citohroma P450 substrāti

Pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām eltrombopags (līdz 100 μ M) *in vitro* neizraisīja CYP450 enzīmu 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 un 4A9/11 inhibīciju un bija CYP2C8 un CYP2C9 inhibitors, kas noteikts, izmantojot paklitakselu un diklofenaku kā izmēģinājuma substrātus. Lietojot eltrombopagu pa 75 mg vienu reizi dienā 7 dienas 24 veseliem vīriešiem, cilvēkiem nenovēroja 1A2 (kofeīna), 2C19 (omeprazola), 2C9 (flurbiprofēna) vai 3A4 (midazolāma) izmēģinājuma substrātu metabolisma nomākumu vai indukciju. Lietojot eltrombopagu vienlaikus ar CYP450 substrātiem, klīniski nozīmīga mijiedarbība nav gaidāma (skatīt 5.2. apakšpunktu).

HCV proteāzes inhibitori

Deva nav jāpielāgo, kad eltrombopagu lieto kopā vai nu ar telaprevīru, vai boceprevīru. Vienas 200 mg eltrombopaga devas lietošana kopā ar 750 mg telaprevīra vienu reizi 8 stundās nemainīja telaprevīra kopējo daudzumu plazmā.

Vienas 200 mg eltrombopaga devas lietošana kopā ar 800 mg boceprevīra vienu reizi 8 stundās nemainīja boceprevīra $AUC_{(0-\tau)}$ plazmā, bet palielināja C_{max} par 20 % un samazināja C_{min} par 32 %. C_{min} samazināšanās klīniskā nozīme nav noskaidrota. Ieteicama pastiprināta klīniskā un laboratoriskā HCV supresijas kontrole.

Citu zāļu ietekme uz eltrombopagu

Ciklosporīns

Eltrombopaga iedarbības samazināšanos novēroja, vienlaicīgi lietojot 200 mg un 600 mg ciklosporīna (BCRP inhibitor). Vienlaicīga ciklosporīna 200 mg lietošana pazemināja eltrombopaga C_{max} un $AUC_{0-\infty}$ par attiecīgi 25 % un 18 %. Vienlaicīga ciklosporīna 600 mg lietošana pazemināja eltrombopaga C_{max} un $AUC_{0-\infty}$ par attiecīgi 39 % un 24 %. Ārstēšanās kursa laikā eltrombopaga devas pielāgošana ir pieļaujama, pamatojoties uz pacienta trombocītu skaitu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Trombocītu skaits laikā, kad eltrombopagu lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, jākontrolē 2 līdz 3 nedēļas vismaz reizi nedēļā. Pamatojoties uz trombocītu skaitu, var būt nepieciešams palielināt eltrombopaga devu.

Polivalentie katjoni (helācija)

Eltrombopags veido helātus ar polivalentiem katjoniem, piemēram, dzelzi, kalciju, magniju, alumīniju, selēnu un cinku. Vienas eltrombopaga 75 mg devas lietošana kopā ar polivalentu katjonu saturošu antacīdu līdzekli (1524 mg alumīnija hidroksīda un 1425 mg magnija karbonāta) samazināja eltrombopaga plazmas $AUC_{0-\infty}$ par 70 % (90 % TI: 64 %, 76 %) un C_{max} par 70 % (90 % TI: 62 %, 76 %). Eltrombopags jālieto vismaz divas stundas pirms vai četras stundas pēc tādiem produktiem kā antacīdie līdzekļi, piena produkti vai minerālvielu piedevas, kas satur polivalentus katjonus, lai izvairītos no nozīmīga eltrombopaga uzsūkšanās samazinājuma helācijas dēļ (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Lopinavīrs/ritonavīrs

Lietoju ar eltrombopagu vienlaikus ar lopinavīru/ritonavīru, var samazināties eltrombopaga koncentrācija. Pētījumā ar 40 veselīgiem brīvprātīgajiem pierādīts, ka, lietojot vienlaikus vienreizēju eltrombopaga 100 mg devu ar atkārtotām lopinavīra/ritonavīra 400/100 mg devām divas reizes dienā, eltrombopaga plazmas $AUC_{0-\infty}$ samazinās par 17 % (90 % TI: 6,6 %, 26,6 %). Tādēļ eltrombopags ar lopinavīru/ritonavīru vienlaikus jālieto piesardzīgi. Rūpīgi jākontrolē trombocītu skaits, lai nodrošinātu atbilstošu medicīnisku eltrombopaga devas korekciju, sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar lopinavīru/ritonavīru.

CYP1A2 un CYP2C8 inhibitori un inducētāji

Eltrombopags tiek metabolizēts pa vairākiem ceļiem, tai skaitā CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 un UGT1A3 (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav domājams, ka zāles, kuras inhibē vai inducē vienu enzīmu, varētu būtiski ietekmēt eltrombopaga koncentrāciju plazmā, savukārt zāles, kuras inhibē vai inducē vairākus enzīmus, eltrombopaga koncentrāciju var paaugstināt (piem., fluvoksamīns) vai pazemināt (piem., rifampicīns).

HCV proteāzes inhibitori

Zāļu savstarpējās farmakokinētiskās (FK) mijiedarbības pētījuma rezultāti liecina, ka atkārtotu devu veidā lietots boceprevīrs (800 mg vienu reizi 8 stundās) vai telaprevīrs (750 mg vienu reizi 8 stundās) kopā ar vienu eltrombopaga devu (200 mg) neradīja klīniski nozīmīgas izmaiņas attiecībā uz eltrombopaga ekspozīciju plazmā.

Zāles ITP ārstēšanai

Zāles, ko lietoja ITP ārstēšanai kombinācijā ar eltrombopagu, klīniskajos pētījumos bija kortikosteroīdi, danazols un/vai azatioprīns, intravenozais imūnglobulīns (IVIG) un anti-D imūnglobulīns. Kombinējot eltrombopagu ar citām zālēm ITP ārstēšanai, jākontrolē trombocītu skaits, lai izvairītos no tāda trombocītu skaita rašanās, kas ir ārpus ieteiktajām robežām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar uzturu

Eltrombopaga tabletes vai pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai lietošana kopā ar maltīti, kas satur lielu kalcija daudzumu (piemēram, maltīte, kas satur piena produktus), nozīmīgi samazināja eltrombopaga $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} plazmā. Salīdzinājumā, eltrombopaga lietošana 2 stundas pirms vai 4 stundas pēc maltītes ar lielu kalcija daudzumu vai kopā ar maltīti, kas satur mazu kalcija daudzumu [<50 mg kalcija], eltrombopaga iedarbību plazmā neietekmēja līdz klīniski nozīmīgam līmenim (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienas eltrombopaga 50 mg devas tablešu formā lietošana kopā ar lielu daudzumu kaloriju, lielu daudzumu tauku saturošām brokastīm, kas saturēja piena produktus, samazināja eltrombopaga plazmas vidējo $AUC_{0-\infty}$ par 59 % un vidējo C_{max} par 65 %.

Vienas eltrombopaga 25 mg devas pulvera iekšķīgas suspensijas pagatavošanai lietošana kopā ar lielu daudzumu kalcija, vidēji lielu daudzumu tauku saturošu un vidēji lielu daudzumu kaloriju saturošu maltīti samazināja eltrombopaga plazmas vidējo $AUC_{0-\infty}$ par 75 % un vidējo C_{max} par 79 %. Šī pavājinātā iedarbība samazinājās, kad eltrombopaga 25 mg pulvera iekšķīgas suspensijas pagatavošanai devu lietoja 2 stundas pirms maltītes, kas satur lielu daudzumu kalcija, (vidējais $AUC_{0-\infty}$ samazinājās par 20 % un vidējais C_{max} par 14 %).

Ēdiens ar mazu kalcija saturu (< 50 mg kalcija), to starpā augļi, liess šķiņķis, liellopa gaļa un neuzlabota (nav pievienots kalcijs, magnijs vai dzelzs) augļu sula, neuzlabots sojas piens un neuzlaboti graudaugi, neatkarīgi no kaloriju un tauku daudzuma, eltrombopaga iedarbību plazmā nozīmīgi neietekmēja (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par eltrombopaga lietošanu grūtniecēm vai šo datu apjoms ir ierobežots. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Revolade nav ieteicams grūtniecības laikā.

Reproduktīvā vecuma sievietes/ Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Revolade nav ieteicams lietošanai reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eltrombopags/metabolīti izdalās mātes pienā. Pētījumi ar dzīvniekiem rāda, ka eltrombopags varētu izdalīties pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu), tāpēc risku zīdāinim nevar izslēgt. Jālemj, vai pārtraukt barot bērnu ar krūti vai turpināt/uz laiku pārtraukt Revolade terapiju, ņemot vērā krūts barošanas sniegto ieguvumu bērnam un guvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Žurku tēviņiem un mātītēm tāda aktīvās vielas ekspozīcija, kas bija līdzīga kā cilvēkiem, fertilitāti neietekmēja. Risku cilvēkiem tomēr nevar izslēgt (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Eltrombopags nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Izvērtējot pacienta spēju izpildīt darbības, kuras prasa spriestspēju, kustību koordināciju un izziņas spēju, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un eltrombopaga nevēlamo blakusparādību spektrs.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Imūna trombocitopēnija pieaugušiem un pediatriem pacientiem

Revolade drošums bija vērtēts pieaugušiem pacientiem (N=763), apkopojot dubultmaskētus, placebo kontrolētus pētījumus TRA100773A un B, TRA102537 (RAISE) un TRA113765, kuros 403 pacienti lietoja Revolade un 179 – placebo, papildus datiem no pabeigtiem atklāta tipa pētījumiem (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) un TRA112940 (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacienti saņēma pētījuma zāles līdz 8 gadiem (EXTEND). Nozīmīgākās būtiskās blakusparādības ITP un HCV pētījumos bija hepatotoksicitāte un trombozes/trombembolijas gadījumi. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kas radās vismaz 10 % pacientu, bija slikta dūša, caureja, paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis un muguras sāpes.

Revolade drošums pediatriem pacientiem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem) ar iepriekš ārstētu ITP bija pierādīts divos pētījumos (N=171) (skatīt 5.1. apakšpunktu). PETIT2 (TRA115450) bija divdaļīgs, dubultmaskēts un atklāta tipa, randomizēts, placebo kontrolēts pētījums. Pacienti bija randomizēti attiecībā 2:1 un saņēma Revolade (n=63) vai placebo (n=29) līdz 13 nedēļām pētījuma randomizācijas periodā. PETIT (TRA108062) bija trīsdaļīgs, pakāpenisks kohorta, atvērta tipa un dubultmaskēts, randomizēts, placebo kontrolēts pētījums. Pacienti bija randomizēti attiecībā 2:1 un saņēma Revolade (n=44) vai placebo (n=21) līdz 7 nedēļas. Novēroto blakusparādību profils bija salīdzināms ar novēroto pieaugušo populācijā, ar dažām papildu blakusparādībām, kas zemāk esošajā tabulā ir atzīmētas ar *. Visbiežāk novērotās blakusparādības pediatriem 1 gadu veciem un vecākiem pacientiem ar ITP (vairāk kā vai vienādi ar 3 % un vairāk kā placebo) bija augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, klepus, drudzis, sāpes vēderā, orofaringeālas sāpes, zobu sāpes un rinoreja.

Trombocitopēnija pieaugušiem pacientiem ar HCV infekciju

ENABLE 1 (TPL103922 n=716; 715 ārstēti ar eltrombopagu) un ENABLE 2 (TPL108390 n=805) bija randomizēti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti, daudzcentru pētījumi, lai izvērtētu Revolade efektivitāti un drošumu trombocitopēnijas pacientiem ar HCV infekciju, kuri citādi nebija tiesīgi uzsākt pretvīrusu terapiju. HCV pētījumos drošuma populācija sastāvēja no visiem randomizētajiem pacientiem, kuri saņēma dubultmaskētas pētījuma zāles ENABLE 1 (Revolade terapija n=450, placebo n=232) 2 daļā un ENABLE 2 (Revolade terapija n=506, placebo n=252). Pacientus vērtēja atbilstoši saņemtajai ārstēšanai (kopējā drošuma dubultmaskētā populācija, Revolade n=955 un placebo n=484). Būtiskākās biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija hepatotoksicitāte un trombozes/trombembolijas gadījumi. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kas radās vismaz 10 % pacientu, bija galvassāpes, anēmija, samazināta ēstgriba, klepus, slikta dūša, caureja, hiperbilirubinēmija, matu izkrišana, nieze, mialģija, drudzis, nogurums, gripai līdzīga slimība, astēnija, drebuļi un tūska.

Smaga aplastiska anēmija pieaugušiem pacientiem

Revolade lietošanas drošumu smagas aplastiskas anēmijas gadījumā vērtēja vienas grupas, atklātā pētījumā (n = 43), kurā 11 pacienti (26 %) tika ārstēti >6 mēnešus un 7 pacienti (16 %) tika ārstēti >1 gadu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Biežākās nevēlamās blakusparādības, kas radās vismaz 10 % pacientu, bija galvassāpes, reibonis, klepus, orofaringeālas sāpes, rinoreja, slikta dūša, caureja, sāpes vēderā, paaugstināts transamināžu līmenis, artralģija, sāpes ekstremitātēs, muskuļu spazmas, nogurums un drudzis.

Nevēlamo blakusparādību saraksts

Tālāk pa MedDRA orgānu sistēmu klasēm un pēc sastopamības biežuma norādītas nevēlamās blakusparādības ITP pētījumos pieaugušajiem (n = 763), pediatrikos ITP pētījumos (n = 171), HCV pētījumos (n = 1520), SAA pētījumos (n = 43) un pēcreģistrācijas ziņojumos. Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc biežuma, norādot kā pirmās visbiežākās blakusparādības. Katrai blakusparādībai atbilstošā biežuma kategorija ir definēta, izmantojot šādus apzīmējumus (CIOMS III): ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

ITP pētījuma populācija

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Nazofaringīts*, augšējo elpceļu infekcija*
	Bieži	Faringīts, gripa, herpes infekcija mutes dobumā, pneimonija, sinusīts, tonsilīts, elpceļu infekcija, gingivīts
	Retāk	Ādas infekcija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Retāk	Rektosigmoidāls vēzis
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Anēmija, eozinofīlija, leukocitoze, trombocitopēnija, samazināts hemoglobīna līmenis, samazināts leukocītu skaits
	Retāk	Anizocitoze, hemolītiskā anēmija, mielocitoze, palielināts stabīņkodolaino neitrofilo leukocītu skaits, mielocītu klātbūtne, palielināts trombocītu skaits, paaugstināts hemoglobīna līmenis
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Hipokaliēmija, samazināta ēstgriba, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs
	Retāk	Anoreksija, podagra, hipokalcēmija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Miega traucējumi, depresija
	Retāk	Apātija, garstāvokļa pārmaiņas, raudulība
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Parestēzija, hipoestēzija, miegainība, migrēna
	Retāk	Trīce, līdzsvara traucējumi, dizestēzija, hemiparēze, migrēna ar auru, perifēra neiropātija, perifēra sensora neiropātija, runas traucējumi, toksiska neiropātija, vaskulāras galvassāpes
Acu bojājumi	Bieži	Acu sausums, neskaidra redze, sāpes acīs, samazināts redzes asums
	Retāk	Lēcas apduļķošanās, astigmātisms, kortikāla katarakta, pastiprināta asaru veidošanās, tīklenes asiņošana, tīklenes pigmenta epiteliopātija, redzes traucējumi, redzes asuma pārbaudes rezultātu izmaiņas, blefarīts,sausais keratokonjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Sāpes ausīs, vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Tahikardija, akūts miokarda infarkts, kardiovaskulāri traucējumi, cianoze, sinusa tahikardija, QT pagarināšanās elektrokardiogrammā

Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Dziļo vēnu tromboze, hematoma, karstuma viļņi
	Retāk	Embolija, virspusējs tromboflebīts, pietūkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Klepus*
	Bieži	Orofaringeālas sāpes*, rinoreja*
	Retāk	Plaušu embolija, plaušu infarkts, nepatīkama sajūta degunā, pūšļu veidošanās mutes dobumā un rīklē, deguna blakusdobumu traucējumi, miega apnojas sindroms
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša, caureja
	Bieži	Čūlas mutē, zobu sāpes*, vemšana, sāpes vēderā*, mutes dobuma asiņošana, meteorisms * Ļoti bieži pediatriskiem pacientiem ar ITP
	Retāk	Sausums mutē, sāpes mēlē, jutīgs vēders, izkārnījumu krāsas pārmaiņas, saindēšanās ar uzturu, bieža vēdera izeja, asins vemšana, nepatīkama sajūta mutē
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis †
	Bieži	Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis †, hiperbilirubinēmija, aknu darbības izmaiņas
	Retāk	Holestāze, aknu bojājums, hepatīts, zāļu izraisīts aknu bojājums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi, alopecija, hiperhidroze, ģeneralizēta nieze, petēhijas
	Retāk	Nātrene, dermatoze, auksti sviedri, eritēma, melanoze, pigmentācijas traucējumi, ādas krāsas pārmaiņas, ādas lobīšanās
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Muguras sāpes
	Bieži	Mialģija, muskuļu spazmas, skeleta-muskuļu sāpes, kaulu sāpes
	Retāk	Muskuļu vājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Proteinūrija, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, trombotiska mikroangiopātija ar nieru mazspēju‡
	Retāk	Nieru mazspēja, leukocitūrija, sarkanās vilkēdes izraisīts nefrīts, niktūrija, proteinūrija, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, palielināta olbaltumvielu/kreatinīna attiecība urīnā
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Menorāģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Drudzis*, sāpes krūtīs, astēnija * Ļoti bieži pediatriskiem pacientiem ar ITP
	Retāk	Karstuma sajūta, asiņošana asinsvada punkcijas vietā, nervozitāte, brūces iekaisums, vispārēja slikta pašsajūta, svešķermeņa sajūta
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs
	Retāk	Paaugstināts albumīna līmenis asinīs, paaugstināts kopējā olbaltuma līmenis, pazemināts albumīna līmenis asinīs, palielināts urīna pH
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	Saules apdegums

* Papildus blakusparādības, kas novērotas pētījumos bērniem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem).

† Kaut arī retāk, alanīnaminotransferāzes un aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās var notikt vienlaicīgi.

‡ Grupēts termins ar ieteicamiem terminiem – akūts nieru bojājums un nieru mazspēja

HCV pētījuma populācija (kombinācijā ar pretvīrusu terapiju: interferonu un ribavīrīnu)

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Urīnceļu infekcija, augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, nazofaringīts, gripa, herpes infekcija mutes dobumā
	Retāk	Gastroenterīts, faringīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Bieži	Aknu ļaundabīgs audzējs
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija
	Bieži	Limfopēnija
	Retāk	Hemolītiskā anēmija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
	Bieži	Hiperglikēmija, patoloģiska ķermeņa masas samazināšanās
Psihiskie traucējumi	Bieži	Depresija, trauksme, miega traucējumi
	Retāk	Apmulsuma stāvoklis, satraukums
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Reibonis, uzmanības traucējumi, garšas sajūtas pārmaiņas, aknu encefalopātija, letarģija, atmiņas traucējumi, parestēzija
Acu bojājumi	Bieži	Katarakta, tīklenes eksudācija, acs sausums, acu dzelte, tīklenes asiņošana
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirdsklauves
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Klepus
	Bieži	Dispnoja, sāpes mutes dobumā un rīklē, aizdusa pie fiziskas slodzes, produktīvs klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša, caureja
	Bieži	Vemšana, ascīts, sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, dispepsija, sausums mutē, aizcietējums, vēdera uzpūšanās, zobu sāpes, stomatīts, gastroezofageālā atvīļņa slimība, hemoroīdi, diskomforta sajūta vēderā, gastrīts, paplašinātas barības vada vēnas
	Retāk	Barības vada vēnu asiņošana, gastrīts, aftozais stomatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hiperbilirubinēmija, dzelte, zāļu izraisīts aknu bojājums
	Retāk	Vārtu vēnas tromboze, aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Nieze
	Bieži	Izsitumi, sausa āda, ekzēma, niezoši izsitumi, eritēma, hiperhidroze, ģeneralizēta nieze, alopēcija
	Retāk	Ādas bojājums, ādas krāsas izmaiņas, ādas hiperpigmentācija, svīšana naktī
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Muskuļu sāpes
	Bieži	Artralģija, muskuļu spazmas, muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes, kaulu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Trombotiska mikroangiopātija ar nieru mazspēju [†] , dizūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Drudzis, nogurums, gripai līdzīga slimība, astēnija, drebuļi
	Bieži	Aizkaitināmība, sāpes, vispārēja slikta pašsajūta, reakcija injekcijas vietā, nekardiālas sāpes krūškurvī, tūska, perifēra tūska
	Retāk	Nieze injekcijas vietā, izsitumi injekcijas vietā, diskomforta sajūta krūškurvī

Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināta bilirubīna koncentrācija asinīs, samazināta ķermeņa masa, samazināts leikocītu skaits, pazemināta hemoglobīna koncentrācija, samazināts neitrofilo leikocītu skaits, paaugstināta starptautiskā standartizētā koeficienta vērtība, pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, paaugstināta glikozes koncentrācija asinīs, pazemināta albumīnu koncentrācija asinīs
	Retāk	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā

† Grupēts termins ar ieteicamiem terminiem – akūts nieru bojājums un nieru mazspēja

SAA pētījuma populācija

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Blakusparādība
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Neitropēnija, liesas infarkts
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Dzelzs pārslodze, samazināta ēstgriba, hipoglikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	Bieži	Trauksme, depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis
	Bieži	Ģībonis
Acu bojājumi	Bieži	Acu sausums, katarakta, acu dzelte, redzes miglošanās, redzes traucējumi, izgulsnējumi stiklveida ķermenī
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Klepus, orofaringeālas sāpes, rinoreja
	Bieži	Deguna asiņošana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša, smaganu asiņošana, sāpes vēderā
	Bieži	Mutes gļotādas asiņošana, sāpes mutē, vemšana, diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, vēdera pūšanās, disfāģija, izkārnījumu krāsas maiņa, mēles pietūkums, kuņģa-zarnu motilitātes traucējumi, flatulence
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts transamināžu līmenis
	Bieži	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (hiperbilirubinēmija), dzelte
	Nav zināmi	Zāļu izraisīts aknu bojājums * * Par zāļu izraisītu aknu bojājumu ziņots pacientiem ar ITP un HCV
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Petehijas, izsitumi, nieze, nātrene, ādas bojājumi, makulāri izsitumi
	Nav zināmi	Ādas krāsas izmaiņas, ādas hiperpigmentācija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Artralģija, sāpes ekstremitātēs, muskuļu spazmas
	Bieži	Muguras sāpes, mialģija, kaulu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hromatūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums, pireksija, drebuļi
	Bieži	Astēnija, perifēra tūska, savārgums
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Trombotiski/trombemboliski traucējumi (TET)

Trīs kontrolētos un 2 nekontrolētos klīniskajos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar ITP, kuri saņēma eltrombopagu (n = 446), 17 pacientiem radās kopumā 19 TET gadījumi, kas ietvēra (dilstošā rašanās biežuma secībā) dziļo vēnu trombozi (n = 6), plaušu emboliju (n = 6), akūtu miokarda infarktu (n = 2), galvas smadzeņu infarktu (n = 2), emboliju (n = 1) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Placebo kontrolētā pētījumā (n = 288, drošuma grupa) pēc 2 nedēļas ilgas ārstēšanas, gatavojoties invazīvām procedūrām, 6 no 143 (4 %) pieaugušiem pacientiem ar hronisku aknu slimību, lietojot eltrombopagu, radās 7 TET portālā venozā sistēmā un 2 no 145 (1 %) pacientu placebo grupā bija 3 TET. Pieciem no sešiem ar eltrombopagu ārstētiem pacientiem radās TET pie trombocītu skaita >200 000/μl.

Pacientiem, kam radās TET, specifiskus riska faktorus nekonstatēja, izņemot trombocītu skaitu $\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kontrolētos pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar HCV un trombocitopēniju (n = 1439), 38 no 955 ar eltrombopagu ārstētiem pacientiem (4 %) un 6 no 484 pacientiem (1 %) placebo grupā radās TET. Visbiežākā TET abās ārstēšanas grupās (2 % ar eltrombopagu ārstēto pacientu pret <1 % placebo grupā) bija vārtu vēnas tromboze (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar zemu albumīnu koncentrāciju ($\leq 35\ \text{g/l}$) vai MELD vērtību ≥ 10 bija 2 reizes lielāks TET risks nekā pacientiem ar augstāku albumīnu koncentrāciju; pacientiem, kuru vecums bija ≥ 60 gadi, bija divas reizes lielāks TET risks nekā jaunākiem pacientiem.

Aknu dekompensācija (lietošana kopā ar interferonu)

Hroniska HCV pacientiem ar cirozi var būt aknu dekompensācijas risks, saņemot alfa interferona terapiju. 2 kontrolētos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās HCV pacienti ar trombocitopēniju, aknu dekompensāciju (ascītu, aknu encefalopātiju, varikozo asiņošanu, spontānu bakteriālu peritonītu) eltrombopaga grupā novēroja biežāk (11 %) nekā placebo grupā (6 %). Pacientiem ar zemu albumīnu koncentrāciju ($\leq 35\ \text{g/l}$) vai sākotnējo MELD vērtību ≥ 10 bija 3 reizes lielāks aknu dekompensācijas risks, kā arī palielināts letālu nevēlamo blakusparādību risks salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem bija mazāk progresējusi aknu slimība. Eltrombopags šādiem pacientiem lietojams tikai pēc rūpīgas sagaidāmā ieguvuma un riska izvērtēšanas. Pacienti ar šādiem raksturlielumiem rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas aknu dekompensācijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Kontrolētos klīniskajos pētījumos ar eltrombopagu hroniskas ITP gadījumā novērota AlAT, AsAT un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šīs atrades parasti bija viegli izteiktas (1. – 2. pakāpe), atgriezeniskas, un vienlaikus nebija klīniski nozīmīgu simptomu, kas liecinātu par traucētu aknu darbību. Trijos placebo kontrolētos pētījumos pieaugušajiem ar ITP 1 pacientam placebo grupā un 1 pacientam eltrombopaga grupā bija 4. pakāpes izmaiņas aknu darbības testos. Divos placebo kontrolētos pētījumos pediatriem pacientiem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem) ar hronisku ITP bija ziņots, ka AlAT ≥ 3 x pārsniedza NAR attiecīgi 4,7 % un 0 % eltrombopaga un placebo grupās.

2 kontrolētos HCV pacientu klīniskajos pētījumos AlAT vai AsAT līmeni, kas ≥ 3 x pārsniedza NAR, konstatēja attiecīgi 34 % un 38 % eltrombopaga un placebo grupas pacientu. Lielākajai daļai pacientu, kuri lieto eltrombopagu kombinācijā ar peginterferona / ribavirīna terapiju, radās netieša hiperbilirubinēmija. Kopējo bilirubīna vērtību, kas $\geq 1,5$ x pārsniedz NAR, kopumā novēroja attiecīgi 76 % un 50 % eltrombopaga un placebo grupas pacientu.

Vienas grupas II fāzes monoterapijas refraktāras SAA pētījumā AlAT vai AsAT līmeni, kas >3 x pārsniedza NAR, vienlaicīgi ar kopējo (netiešo) bilirubīna līmeni, kas $>1,5$ x pārsniedza NAR, ziņoja 5 % pacientu. Kopējā bilirubīna līmenis, kas $>1,5$ x pārsniedza NAR, radās 14 % pacientu.

Trombocitopēnija pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Trīs kontrolētos klīniskajos pētījumos par ITP īslaicīgu trombocītu skaita samazināšanos līdz līmenim, kas zemāks nekā sākotnējais, pēc ārstēšanas pārtraukšanas eltrombopaga un placebo grupās novēroja attiecīgi 8 % un 8 % (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Palielināts kaulu smadzeņu retikulīna daudzums

Visā programmā nevienam pacientam nebija klīniski nozīmīgu kaulu smadzeņu patoloģiju pazīmju vai klīnisku pārbaužu rezultātu, kas liecinātu par kaulu smadzeņu disfunkciju. Nelielam skaitam pacientu ar ITP pārtrauca eltrombopaga terapiju kaulu smadzeņu retikulīna dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citoģenētiskas patoloģijas

II fāzes refraktāras SAA klīniskajā pētījumā ar eltrombopagu ar sākuma devu 50 mg/dienā (katras 2 nedēļas palielinot līdz maksimālajai devai 150 mg/dienā) (ELT112523) novērotā jaunu citoģenētisku patoloģiju sastopamība bija 17,1 % pieaugušo pacientu [7/41 (kur 4 no viņiem bija pārmaiņas 7. hromosomā)]. Laika mediāna pētījumā līdz citoģenētiskai patoloģijai bija 2,9 mēneši.

II fāzes refraktāras SAA klīniskajā pētījumā ar eltrombopagu, lietojot devu 150 mg/dienā (ar korekcijām etnisku vai ar vecumu saistītu indikāciju dēļ) (ELT112523), novērotā jaunu citoģenētisku patoloģiju sastopamība bija 22,6 % pieaugušo pacientu [7/31 (kur 3 no viņiem bija pārmaiņas 7. hromosomā)]. Visiem 7 pacientiem sākotnēji bija normāla citoģenētika. Sešiem pacientiem citoģenētiska patoloģija bija eltrombopaga terapijas 3. mēnesī un vienam pacientam citoģenētiska patoloģija bija 6. mēnesī.

Laundabīgas asinsrades slimības

Vienas grupas atklātā pētījumā par SAA trim (7 %) pacientiem pēc ārstēšanas ar eltrombopagu diagnosticēts MDS, divos vēl notiekošos pētījumos (ELT116826 un ELT116643) 1/28 (4 %) un 1/62 (2 %) pacientiem katrā pētījumā diagnosticēts MDS vai AML.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā trombocītu skaits var pārmērīgi palielināties un izraisīt trombotiskas/ trombemboliskas komplikācijas. Pārdozēšanas gadījumā jāapsver perorālu metālu katjonu saturošu preparātu, piemēram, kalcija, alumīnija vai magnija preparātu, lietošanu, lai veidotos eltrombopaga helāti un tādējādi mazinātos uzsūkšanās. Rūpīgi jākontrolē trombocītu skaits. Ārstēšana ar eltrombopagu jāatsāk atbilstoši ieteikumiem par devām un lietošanu (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos bija viens ziņojums par pārdozēšanu, kad pacients iekšķīgi bija lietojis 5000 mg eltrombopaga. Ziņotās blakusparādības bija viegli izsitumi, pārejoša bradikardija, A1AT un AsAT līmeņa paaugstināšanās un nogurums. Maksimālais aknu enzīmu līmenis, kas tika noteikts starp 2. un 18. dienu pēc lietošanas, bija: AsAT 1,6 reizes lielāks par NAR, A1AT 3,9 reizes lielāks par NAR un kopējais bilirubīns 2,4 reizes lielāks par NAR. 18. dienā pēc iekšķīgas lietošanas trombocītu skaits bija 672 000/μl, un maksimālais trombocītu skaits bija 929 000/μl. Pēc ārstēšanas visi traucējumi izzuda bez sekām.

Eltrombopags nozīmīgi neizdalās caur nierēm un lielā mērā saistās ar plazmas proteīniem, tāpēc nav paredzams, ka hemodialīze būtu efektīvs paņēmiens eltrombopaga izvadīšanas veicināšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiski līdzekļi, citi hemostatiski līdzekļi sistēmiskai lietošanai, ATĶ kods: B02BX05.

Darbības mehānisms

TPO ir galvenais citokīns, kas piedalās megakariopoēzes regulācijā un trombocītu veidošanā, un ir endogēnais ligands TPO-R. Eltrombopags mijiedarbojas ar cilvēka TPO-R transmembrānu domēnu un ierosina signālu ķēdi, kas ir līdzīga, bet ne identiska endogēnā trombopoētīna (TPO) izraisītajai, izraisot proliferāciju un diferenciaciju no kaulu smadzeņu cilmes šūnām.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījumi par imūnu (primāru) trombocitopēniju (ITP)

Divos III fāzes, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos RAISE (TRA102537) un TRA100773B un divos atklātos pētījumos REPEAT (TRA108057) un EXTEND (TRA105325) tika vērtēts eltrombopaga lietošanas drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem, kuriem iepriekš bija ārstēta ITP. Kopumā eltrombopagu vismaz 6 mēnešus lietoja 277 pacienti ar ITP un vismaz 1 gadu- 202 pacienti. Vienas grupas II fāzes pētījumā TAPER (CETB115J2411) tika novērtēts eltrombopaga drošums un efektivitāte, un tā spēja izraisīt ilgstošu atbildes reakciju pēc ārstēšanas pārtraukšanas 105 pieaugušiem ITP pacientiem, kuriem bija recidīvs vai kuri nereaģēja uz pirmās līnijas kortikosteroīdu terapiju.

Dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi

RAISE:

197 pacienti ar ITP tika randomizēti attiecībā 2:1, eltrombopags (n = 135) pret placebo (n = 62), un randomizācija tika stratificēta, pamatojoties uz splenektomijas statusu, ITP zāļu lietošanu sākotnēji un uz sākotnējo trombocītu skaitu. Eltrombopaga deva tika pielāgota 6 mēnešu ārstēšanas periodā, pamatojoties uz individuālo trombocītu skaitu. Visi pacienti sāka ārstēšanu ar 50 mg eltrombopaga. No 29. dienas līdz ārstēšanas beigām 15 – 28 % ar eltrombopagu ārstēto pacientu turpināja lietot ≤25 mg un 29 – 53 % saņēma 75 mg.

Turklāt pacienti varēja samazināt vienlaikus lietoto ITP zāļu devu un saņemt “glābšanas” terapiju atbilstoši vietējiem aprūpes standartiem. Vairāk nekā pusei visu pacientu katrā ārstēšanas grupā iepriekš bija ≥3 ITP terapijas mēģinājumi, un 36 % bija veikta splenektomija.

Abās ārstēšanas grupās trombocītu skaita mediāna sākotnēji bija 16 000/μl un eltrombopaga grupā visās terapijas perioda vizītēs, sākot no 15. dienas, saglabājās virs 50 000/μl. Turpretī placebo grupā trombocītu skaita mediāna visā pētījumā saglabājās <30 000/μl.

Trombocītu skaita palielināšanos starp 50 000 un 400 000/μl, nelietojot “glābšanas” terapiju, ar eltrombopagu ārstēto grupā 6 mēnešu ārstēšanas periodā sasniedza būtiski vairāk pacientu, p <0,001. Piecdesmit četri procenti ar eltrombopagu ārstēto pacientu un 13 % ar placebo ārstēto pacientu sasniedza šādu atbildes reakcijas līmeni pēc 6 ārstēšanas nedēļām. Līdzīga trombocītu atbildes reakcija saglabājās visā pētījumā, un 6 mēnešu ārstēšanas perioda beigās atbildes reakcija bija 52 % un 16 % pacientu.

4. tabula Sekundārie efektivitātes rezultāti no RAISE

	Eltrombopags n = 135	Placebo n = 62
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji		
Kumulatīvo nedēļu skaits ar trombocītu skaitu $\geq 50\ 000 - 400\ 000/\mu\text{l}$, vidēji (SN)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacienti ar $\geq 75\ %$ rezultātu mērķa robežās (50 000 – 400 000/ μl), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> raksturlielums ^a	< 0,001	
Pacienti ar asiņošanu (PVO 1. – 4. pakāpe) jebkurā brīdī 6 mēnešu laikā, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> raksturlielums ^a	0,012	
Pacienti ar asiņošanu (PVO 2. – 4. pakāpe) jebkurā brīdī 6 mēnešu laikā, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> raksturlielums ^a	0,002	
Nepieciešama “glābšanas” terapija, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> raksturlielums ^a	0,001	
Pacienti, kuri sākotnēji saņēma ITP terapiju (n)	63	31
Pacienti, kuri veica mēģinājumu samazināt vai pārtraukt sākotnējo terapiju, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> raksturlielums ^a	0,016	

a Loģistiskās regresijas modelis, pielāgots randomizācijas stratifikācijas mainīgajiem raksturlielumiem

b 21 no 63 (33 %) ar eltrombopagu ārstētiem pacientiem, kas sākotnēji lietoja ITP zāles, pilnībā pārtrauca visu sākotnējo ITP zāļu lietošanu.

Sākotnēji vairāk nekā 70 % pacientu ar ITP katrā ārstēšanas grupā ziņoja par asiņošanu (PVO 1. – 4. pakāpe) un attiecīgi vairāk nekā 20 % ziņoja par klīniski nozīmīgu asiņošanu (PVO 2. – 4. pakāpe). To ar eltrombopagu ārstēto pacientu daļa, kuriem bija jebkuras pakāpes asiņošana (1. – 4. pakāpe) un klīniski nozīmīga asiņošana (2. – 4. pakāpe), no 15. dienas līdz ārstēšanas beigām 6 mēnešu ārstēšanas periodā, salīdzinot ar sākumstāvokli, samazinājās par aptuveni 50 %.

TRA100773B:

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu daļa ar atbildes reakciju, kas bija definēti kā pacienti ar ITP, kuriem trombocītu skaits palielinājās līdz $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ 43. dienā no sākotnējā līmeņa $< 30\ 000/\mu\text{l}$; pacienti, kuri izstājās priekšlaikus, jo trombocītu skaits bija $> 200\ 000/\mu\text{l}$, tika uzskatīti par pacientiem ar atbildes reakciju, tie, kuri izstājās visu citu iemeslu dēļ, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas, neatkarīgi no trombocītu skaita. Kopumā 114 pacientu ar iepriekš ārstētu ITP tika randomizēti attiecībā 2:1 eltrombopaga (n = 76) un placebo (n = 38) grupās.

5. tabula Efektivitātes rezultāti no TRA100773B

	Eltrombopags n = 74	Placebo n = 38
Galvenie primārie mērķa kritēriji		
Piemēroti efektivitātes analīzei, n	73	37
Pacienti ar trombocītu skaitu $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ pēc ne vairāk kā 42 dienas ilgas zāļu lietošanas (salīdzinot ar sākotnējo skaitu $< 30\ 000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> raksturlielums ^a	<0,001	
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji		
Pacienti, kuriem 43. dienā tika novērtēta asiņošana, n	51	30
Asiņošana (PVO 1. – 4. pakāpe) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> raksturlielums ^a	0,029	

^a Loģistiskās regresijas modelis, pielāgots randomizācijas stratifikācijas mainīgajiem raksturlielumiem

Gan RAISE, gan TRA100773B pētījumos atbildes reakcija pret eltrombopagu, salīdzinot ar placebo, bija līdzīga neatkarīgi no ITP zāļu lietošanas, splenektomijas statusa un sākotnējā trombocītu skaita ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $> 15\ 000/\mu\text{l}$) randomizācijas brīdī.

RAISE un TRA100773B pētījumos pacientu ar ITP, kuriem sākotnējais trombocītu skaits bija $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, apakšgrupā trombocītu skaita mediāna nesasniedza mērķa līmeni ($> 50\ 000/\mu\text{l}$), tomēr abos pētījumos 43 % šo pacientu, kas saņēma eltrombopagu, radās atbildes reakcija pēc 6 nedēļu ilgas terapijas. Bez tam RAISE pētījumā 42 % pacientu, kuru sākotnējais trombocītu skaits bija $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ un kas saņēma eltrombopagu, radās atbildes reakcija 6 mēnešu ilga terapijas perioda beigās. Četrdesmit divi līdz 60 % ar eltrombopagu ārstēto pacientu RAISE pētījumā saņēma 75 mg, sākot no 29. dienas līdz ārstēšanas beigām.

Atklāti nekontrolēti pētījumi

REPEAT (TRA108057):

Šis atklātais, atkārtotu devu pētījums (3 cikli pa 6 ārstēšanas nedēļām, pēc tam 4 nedēļas bez ārstēšanas) parādīja, ka epizodiskas vairāku eltrombopaga kursu lietošanas gadījumā atbildes reakcija nezūd.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopags atklātā pagarinājuma pētījumā tika lietots 302 pacientiem ar ITP, 218 pacienti pabeidza 1 gadu, 180 pabeidza 2 gadu, 107 pabeidza 3 gadu, 75 pabeidza 4 gadu, 34 pabeidza 5 gadu un 18 pabeidza 6 gadu ārstēšanu. Trombocītu skaita mediāna bija $19\ 000/\mu\text{l}$ pirms eltrombopaga lietošanas. Trombocītu skaita mediāna 1, 2, 3, 4, 5, 6 un 7 pētījuma gados bija attiecīgi $85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ un $76\ 000/\mu\text{l}$.

TAPER (CETB115J2411):

Šis bija vienas grupas II fāzes pētījums, kurā piedalījās ITP pacienti, kuri tika ārstēti ar eltrombopagu pēc neveiksmīgas pirmās rindas kortikosteroīdu lietošanas neatkarīgi no laika kopš diagnozes noteikšanas. Kopumā pētījumā tika iekļauti 105 pacienti, un viņi sāka ārstēšanu ar eltrombopagu ar 50 mg vienu reizi dienā (25 mg vienu reizi dienā Austrumāzijas/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes pacientiem). Eltrombopaga deva tika pielāgota ārstēšanas periodā, pamatojoties uz individuālu trombocītu skaitu, lai sasniegtu trombocītu skaitu $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.

No 105 pacientiem, kuri tika iekļauti pētījumā un kuri saņēma vismaz vienu eltrombopaga devu, 69 pacienti (65,7 %) pabeidza ārstēšanu un 36 pacienti (34,3 %) priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu.

Ilgstošas atbildes reakcijas analīze bez ārstēšanas

Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars ar ilgstošu atbildes reakciju bez ārstēšanas līdz 12. mēnesim. Pacientiem, kuru trombocītu skaits sasniedza $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ un kuriem trombocītu skaits 2 mēnešus saglabājās ap $100\ 000/\mu\text{l}$ (ne mazāk par $70\ 000/\mu\text{l}$), bija piemēroti eltrombopaga devas samazināšanai un ārstēšanas pārtraukšanai. Lai varētu uzskatīt, ka bez ārstēšanas pacientam ir sasniegta ilgstoša atbildes reakcija, viņa trombocītu skaitam bija jābūt $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, nav asiņošanas gadījumu vai netiek izmantota "glābšanas terapija" gan terapijas samazināšanas periodā, gan pēc ārstēšanas pārtraukšanas līdz 12. mēnesim.

Devas samazināšanas ilgums tika noteikts individuāli atkarībā no sākumdevas un pacienta atbildes reakcijas. Samazināšanas shēmā tika ieteikts samazināt devu par 25 mg ik pēc 2 nedēļām, ja trombocītu skaits ir stabils. Pēc dienas devas samazināšanas līdz 25 mg 2 nedēļas, 25 mg deva tika ievadīta tikai pārdienās 2 nedēļas līdz ārstēšanas pārtraukšanai. Devas samazināšana ar mazāku 12,5 mg soli katru otro nedēļu tika veikta Austrum-/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes pacientiem. Ja notika recidīvs (definēts kā trombocītu skaits $< 30\ 000/\mu\text{l}$), pacientiem tika piedāvāts jauns eltrombopaga kurss ar atbilstošu sākumdevu.

Astoņdesmit deviņi pacienti (84,8 %) sasniedza pilnīgu atbildes reakciju (trombocītu skaits $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$) (1. solis, 6. tabula), un 65 pacienti (61,9 %) saglabāja pilnīgu atbildes reakciju vismaz 2 mēnešus bez trombocītu skaita zem $70\ 000/\mu\text{l}$ (2. solis, 6. tabula). Četrdesmit četriem pacientiem (41,9 %) varēja samazināt eltrombopaga lietošanu līdz ārstēšanas pārtraukšanai, saglabājot trombocītu skaitu $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, bez asiņošanas gadījumiem vai izmantotas "glābšanas terapijas" (3. solis, 6. tabula).

Pētījums sasniedza primāro mērķi, parādot, ka eltrombopags spēj izraisīt ilgstošu atbildes reakciju bez ārstēšanas, nav asiņošanas gadījumu vai netiek izmantota "glābšanas terapija", līdz 12. mēnesim 32 no 105 iekļautajiem pacientiem (30,5 %; $p < 0,0001$; 95 % TI: 21,9; 40,2) (4. solis, 6. tabula). Līdz 24. mēnesim 20 no 105 iekļautajiem pacientiem (19,0 %; 95 % TI: 12,0; 27,9) saglabājās ilgstoša atbildes reakcija bez ārstēšanas, nebija asiņošanas gadījumu vai netika izmantota "glābšanas terapija" (5. solis, 6. tabula).

Ilgstošas atbildes reakcijas ilguma mediāna pēc ārstēšanas pārtraukšanas līdz 12. mēnesim bija 33,3 nedēļas (min max: 4-51), un ilgstošas atbildes reakcijas ilguma mediāna pēc ārstēšanas pārtraukšanas līdz 24. mēnesim bija 88,6 nedēļas (min max: 57-107).

Pēc eltrombopaga devas samazināšanas un terapijas pārtraukšanas 12 pacientiem atbildes reakcija zuda, 8 no viņiem atsāka ārstēšanu ar eltrombopagu un 7 bija atveseļošanās atbildes reakcija.

Divu gadu novērošanas laikā 6 no 105 pacientiem (5,7 %) novēroja trombemboliskus notikumus, no kuriem 3 pacientiem (2,9 %) bija dziļo vēnu tromboze, 1 pacientam (1,0 %) virspusējo vēnu tromboze, 1 pacientam (1,0 %) kavernoza sinusa tromboze, 1 pacientam (1,0 %) cerebrāli traucējumi un 1 pacientam (1,0 %) plaušu embolija. No 6 pacientiem 4 pacientiem novēroja trombemboliskus notikumus, par kuriem ziņots kā par 3. vai augstākas pakāpes, un 4 pacientiem novēroja trombemboliskus notikumus, par kuriem ziņots kā par nopietniem. Nav ziņots par letāliem gadījumiem.

Divdesmit no 105 pacientiem (19,0 %) ārstēšanas laikā, pirms tika sāktas devas pakāpeniska samazināšana, novēroja vieglas vai smagas asiņošanas gadījumus. Pieciem no 65 pacientiem (7,7 %) devas samazināšanas laikā novēroja vieglas vai vidēji smagas asiņošanas gadījumus. Devas samazināšanas laikā smagu asiņošanu nenovēroja. Diviem no 44 pacientiem (4,5 %), kuriem samazināja eltrombopaga devu un pārtrauca ārstēšanu, pēc ārstēšanas pārtraukšanas līdz 12. mēnesim novēroja vieglu vai vidēji smagu asiņošanu. Šajā periodā smagas asiņošanas gadījumu nebija. Nevienam no pacientiem, kuri pārtrauca eltrombopaga lietošanu un uzsāka otro novērošanas gadu, otrā gada laikā netika novēroti asiņošanas gadījumi. 2 gadu novērošanas laikā tika ziņots par diviem letāliem intrakraniālas asiņošanas gadījumiem. Abi notikumi radās ārstēšanas laikā un nebija saistīti ar devas samazināšanu. Notikumi netika uzskatīti par saistītiem ar pētījumā saņemto ārstēšanu.

Vispārējā drošuma analīze atbilst iepriekš ziņotajiem datiem, un riska ieguvuma novērtējums, lietojot eltrombopagu pacientiem ar ITP, nemainījās.

6. tabula Pacientu daļa ar ilgstošu atbildes reakciju bez ārstēšanas 12. mēnesī un 24. mēnesī (pilnas kopas analīze) TAPER pētījumā

	Visi pacienti N=105		Hipotēzes pārbaude	
	n (%)	95 % TI	p- vērtība	Noraidīt H0
1. solis: Pacienti, kuru trombocītu skaits vismaz vienu reizi sasniedza $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
2. solis: Pacienti, kuru trombocītu skaits saglabājās stabils 2 mēnešus pēc $100\ 000/\mu\text{l}$ (neskaitot $<70\ 000/\mu\text{l}$) sasniegšanas.	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
3. solis: Pacienti, kuriem bija iespējams samazināt eltrombopaga devu līdz ārstēšanas pārtraukšanai, saglabājot trombocītu skaitu $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, bez asiņošanas gadījumiem vai jebkādas “glābšanas terapijas” lietošanas.	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
4. solis: Pacienti ar ilgstošu atbildes reakciju bez ārstēšanas līdz 12. mēnesim, trombocītu skaits saglabājās $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, nebija asiņošanas gadījumu vai netika izmantota jebkāda “glābšanas terapija”.	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	<0,0001 *	Jā
5. solis: Pacienti ar ilgstošu atbildes reakciju bez ārstēšanas no 12. mēneša līdz 24. mēnesim, saglabājot trombocītu skaitu $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, bez asiņošanas gadījumiem vai jebkāda “glābšanas terapijas” lietošanas.	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N: Pacientu skaits ārstēšanas grupā. Šis ir saucējs procentu (%) aprēķināšanai.

n: Pacientu skaits attiecīgajā kategorijā.

95 % TI biežuma izkliede tika aprēķināta, izmantojot *Clopper-Pearson* precīzu metodi. *Clopper Pearson* tests tika izmantots, lai pārbaudītu, vai respondentu īpatsvars bija $>15\%$. Tika ziņots par TI un p-vērtībām.

* Norāda statistisko nozīmīgumu (vienpusējs) 0,05 līmenī.

Ārstēšanas atbildes reakcijas analīzes rezultāti pēc laika kopš ITP diagnozes

Tika veikta ad-hoc analīze $n=105$ pacientiem pēc laika kopš ITP diagnozes noteikšanas, lai novērtētu atbildes reakciju uz eltrombopagu četrās dažādās ITP kategorijās pēc laika kopš diagnozes (jaundiagnosticēta ITP <3 mēneši, noturīga ITP 3 līdz <6 mēneši, noturīga ITP 6 līdz ≤ 12 mēnešiem un hroniska ITP > 12 mēneši). 49 % pacientu ($n=51$) ITP diagnoze bija <3 mēneši, 20 % ($n=21$) no 3 līdz <6 mēnešiem, 17 % ($n=18$) no 6 līdz ≤ 12 mēnešiem un 14 % ($n=15$) no >12 mēnešiem.

Līdz datu apkopošanas beigām (2021. gada 22. oktobris) pacienti tika pakļauti eltrombopaga iedarbībai ar mediānu (Q1-Q3) 6,2 mēneši (2,3-12,0 mēnešus). Trombocītu skaita mediāna (Q1-Q3) sākotnēji bija $16\ 000/\mu\text{l}$ (7 800-28 000/ μl).

Trombocītu skaita atbildes reakcija, definēta kā trombocītu skaits $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vismaz vienu reizi līdz 9. nedēļai bez “glābšanas” terapijas tika sasniegta 84 % (95 % TI: 71 % līdz 93 %) pirmreizēji diagnosticētu ITP pacientu, 91 % (95 % TI: 70 % līdz 99 %) un 94 % (95 % TI: 73 % līdz 100 %) pastāvīgu ITP pacientu (t.i., ar ITP diagnozi attiecīgi 3 līdz <6 mēneši un 6 līdz ≤ 12 mēneši), un 87 % (95 % TI: 60 % līdz 98 %) hroniskiem ITP pacientiem.

Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs, kas definēts kā trombocītu skaits $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ vismaz vienu reizi 9. nedēļā bez “glābšanas” terapijas, bija 75 % (95 % TI: 60 % līdz 86 %) pirmreizēji diagnosticētiem ITP pacientiem, 76 % (95 % TI: 53 % līdz 92 %) un 72 % (95 % TI: 47 % līdz 90 %) pacientiem ar pastāvīgu ITP (ITP diagnoze attiecīgi 3 līdz <6 mēneši un 6 līdz ≤ 12 mēneši) un 87 % (95 % TI: 60 % līdz 98 %) hroniskiem ITP pacientiem.

Noturīgas atbildes reakcijas rādītājs, kas definēts kā trombocītu skaits $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vismaz 6 no 8 secīgiem novērtējumiem bez “glābšanas” terapijas pirmajos 6 pētījuma mēnešos, bija 71 % (95 % TI: 56 % līdz 83 %) pirmreizēji diagnosticētiem ITP pacientiem, 81 % (95 % TI: 58 % līdz 95 %) un 72 % (95 % TI: 47 % līdz 90,3 %) pastāvīgiem ITP pacientiem (ITP diagnoze attiecīgi 3 līdz <6 mēneši un 6 līdz ≤ 12 mēneši) un 80 % (95 % TI: 52 % līdz 96 %) hroniskiem ITP pacientiem.

Vērtējot ar PVO asiņošanas skalu, nesen diagnosticētu un pastāvīgu ITP pacientu īpatsvars bez asiņošanas 4. nedēļā svārstījās no 88 % līdz 95 %, salīdzinot ar 37 % līdz 57 % sākumstāvoklī. Hroniskiem ITP pacientiem tas bija 93 %, salīdzinot ar 73 % sākumstāvoklī.

Eltrombopaga drošums bija konsekvents visās ITP kategorijās un atbilst zināmajam drošuma profilam.

Klīniskie pētījumi, kuros eltrombopags salīdzināts ar citām ārstēšanas izvēlēm (piemēram, splenektomiju), nav veikti. Pirms terapijas uzsākšanas jāapsver eltrombopaga ilgtermiņa drošums.

Pediātriskā populācija (vecumā no 1 līdz 17 gadu vecumam)

Eltrombopaga drošums un efektivitāte pediātriskiem pacientiem ir izmeklēta divos pētījumos.

TRA115450 (PETIT2):

Primārais mērķa kritērijs bija noturīga atbildes reakcija, ko definēja kā proporciju pacientiem, kuri saņēma eltrombopagu, salīdzinājumā ar placebo, un kuriem dubultmaskētā randomizācijas perioda laikā starp 5 un 12 nedēļu vismaz 6 no 8 nedēļām (nesaņemot “glābšanas” terapiju) bija sasniegts trombocītu skaits $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Pacientiem hroniska ITP bija diagnosticēta jau vismaz vienu gadu un tie bija refraktāri vai recidivēja pēc vismaz vienas iepriekš esošas ITP terapijas vai nespēja turpināt ITP terapiju medicīnisku iemeslu dēļ un trombocītu skaits bija $<30\ 000/\mu\text{l}$. Deviņdesmit divi pacienti bija randomizēti eltrombopaga ($n = 63$) vai placebo ($n = 29$) lietošanai atbilstoši vecumam trijās kohorta stratifikācijas grupās (2:1). Eltrombopaga devu varēja pielāgot atbilstoši individuālam trombocītu skaitam.

Kopumā, primāro mērķa kritēriju (varbūtību attiecība: 18,0 [95 % TI: 2,3; 140,9] $p < 0,001$) sasniedza ievērojami lielāks eltrombopagu lietojušo pacientu skaits (40 %), salīdzinot ar placebo saņēmušiem pacientiem (3 %), kas bija līdzīgi trijās kohorta vecuma grupās (7. tabula).

7. tabula Ilgstošas trombocītu atbildes reakcijas attiecība atbilstoši vecuma kohortai pediātriskiem pacientiem ar hronisku ITP

	Eltrombopags n/N (%) [95 % TI]	Placebo n/N (%) [95 % TI]
1. kohorta (12 līdz 17 gadi)	9/23 (39 %) [20 %, 61 %]	1/10 (10 %) [0 %, 45 %]
2. kohorta (6 līdz 11 gadi)	11/26 (42 %) [23 %, 63 %]	0/13 (0 %) [N/P]
3. kohorta (1 līdz 5 gadi)	5/14 (36 %) [13 %, 65 %]	0/6 (0 %) [N/P]

Pacientiem, kuri saņēma eltrombopagu, randomizācijas perioda laikā statistiski mazāk bija nepieciešama “glābšanas” terapija, salīdzinot ar placebo saņēmušajiem pacientiem (19 % [12/63] pret 24 % [7/29], $p = 0,032$).

Sākotnēji 71 % pacientu eltrombopaga grupā un 69 % placebo grupā ziņoja par asiņošanu (1.-4. pakāpe pēc PVO klasifikācijas). 12. nedēļā par asiņošanu ziņojošo pacientu, kuri saņēma eltrombopagu, skaits bija samazinājies uz pusi, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (36 %). Salīdzinājumā, 12. nedēļā par asiņošanu ziņoja 55 % placebo lietojušie pacienti.

Pacientiem bija atļauts samazināt vai pārtraukt sākotnējo ITP terapiju tikai atvērtā pētījuma fāzē un 53 % (8/15) pacienti varēja samazināt (n = 1) vai pārtraukt (n = 7) sākotnējo ITP terapiju, galvenokārt kortikosteroīdus, bez nepieciešamības lietot “glābšanas” terapiju.

TRA108062 (PETIT):

Primārais mērķa kritērijs bija proporcija pacientiem, kuri randomizācijas perioda laikā starp 1. un 6. nedēļu vismaz vienu reizi sasniedza trombocītu skaitu $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Pacientiem ITP bija diagnosticēta vismaz 6 mēnešus un viņi bija refraktāri vai recidivēja pēc vismaz vienas iepriekš esošas ITP terapijas ar trombocītu skaitu $< 30\ 000/\mu\text{l}$ (n = 67). Pētījuma randomizācijas periodā pacienti bija randomizēti eltrombopaga (n = 45) vai placebo (n = 22) lietošanai atbilstoši vecumam trijās kohorta stratifikācijas grupās (2:1). Eltrombopaga devu varēja pielāgot atbilstoši individuālam trombocītu skaitam.

Kopumā primāro mērķa kritēriju (varbūtību attiecība: 4,3 [95 % TI: 1,4, 13,3] p = 0,011) sasniedza nozīmīgi lielāks eltrombopagu lietojušo pacientu skaits (62 %), salīdzinot ar placebo saņēmušiem pacientiem (32 %).

Ilgstoša atbildes reakcija bija redzama 50 % gadījumos no tiem, kuriem novēroja sākotnējo atbildes reakciju 20 no 24 nedēļām PETIT 2 pētījumā un 15 no 24 nedēļām PETIT pētījumā.

Pētījumi par trombocitopēniju, kas saistīta ar hronisku C hepatītu

Eltrombopaga efektivitāti un drošumu trombocitopēnijas ārstēšanā pacientiem ar HCV infekciju novērtēja divos andomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos. Pētījumā ENABLE 1 kā pretvīrusu terapiju izmantoja alfa-2a peginterferonu plus ribavirīnu, bet pētījumā ENABLE 2 izmantoja alfa-2b peginterferonu plus ribavirīnu. Tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi pacientiem netika lietoti. Abos pētījumos iesaistīja pacientus ar trombocītu skaitu $< 75\ 000/\mu\text{l}$, un pacienti tika stratificēti atkarībā no trombocītu skaita ($< 50\ 000/\mu\text{l}$ un $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ līdz $< 75\ 000/\mu\text{l}$), skrīninga HCV RNS vērtības ($< 800\ 000\ \text{SV/ml}$ un $\geq 800\ 000\ \text{SV/ml}$) un HCV genotipa (2./3. genotips un 1./4./6. genotips).

Sākotnējie slimības raksturlielumi abos pētījumos bija līdzīgi un atbilstoši tiem, kādi ir raksturīgi HCV pacientu populācijā ar kompensētu cirotisku slimību. Vairumam (64 %) pacientu bija 1. HCV genotips un fibroze ar saaugumiem/ciroze. Trīsdesmit viens procents pacientu bija iepriekš ārstēti ar HCV terapiju, galvenokārt ar pegilēto interferonu plus ribavirīnu. Sākotnējā trombocītu skaita mediānas vērtība abās grupās bija $59\ 500/\mu\text{l}$: 0,8 %, 28 % un 72 % pētījumā iesaistīto pacientu trombocītu skaits bija attiecīgi $< 20\ 000/\mu\text{l}$, $< 50\ 000/\mu\text{l}$ un $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.

Pētījumus veidoja divi posmi — posms pirms pretvīrusu terapijas un pretvīrusu terapijas posms. Posmā pirms pretvīrusu terapijas pacienti nemaskētā veidā saņēma eltrombopagu, lai palielinātu trombocītu skaitu līdz $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) vai līdz $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2). Laika mediāna, lai sasniegtu mērķa trombocītu skaitu $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) vai $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2), bija 2 nedēļas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs abos pētījumos bija noturīga viroloģiskā atbildes reakcija (NVAR), ko noteica pēc tādu pacientu procentuālā daudzuma, kam 24 nedēļas pēc plānotā ārstēšanas posma beigām nebija konstatējama HCV RNS aktivitāte.

Abos HCV pētījumos NVAR ar eltrombopagu ārstēto pacientu grupā radās ievērojami lielākai daļai pacientu (n = 201, 21 %) nekā placebo grupā (n = 65, 13 %) (skatīt 8. tabulu). Tādu pacientu īpatsvara, kam tika sasniegta NVAR, pieaugums bija vērojams visās pēc randomizēšanas stratificētajās apakšgrupās (sākotnējais trombocītu skaits ($< 50\ 000$ pret $> 50\ 000$), vīrusu slodze ($< 800\ 000\ \text{SV/ml}$ pret $\geq 800\ 000\ \text{SV/ml}$) un genotips (2./3. pret 1./4./6.)).

8. tabula Viroloģiskā atbildes reakcija pacientiem ar HCV pētījumos ENABLE 1 un ENABLE 2

	Apkopotie dati		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pacientu skaits, kuriem sasniegta trombocītu skaita mērķa vērtība un sāka pretvīrusu terapija ^c	1439/1520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopags	Placebo	Eltrombopags	Placebo	Eltrombopags	Placebo
Pretvīrusu ārstēšanas posmu uzsākušo pacientu kopskaits	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
	Pacienti, kuriem panākta viroloģiska atbildes reakcija, %					
Kopējā NVAR^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV RNS genotips</i>						
2./3. genotips	35	25	35	24	34	25
1./4./6. genotips ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Albumīnu koncentrācija^f</i>						
≤35 g/l	11	8				
>35 g/l	25	16				
<i>MELD vērtība^f</i>						
>10	18	10				
≤10	23	17				

- a Eltrombopags lietots kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu (180 µg vienu reizi nedēļā 48 nedēļas pacientiem ar 1./4./6. genotipu; 24 nedēļas pacientiem ar 2./3. genotipu) plus ribavirīnu (800 līdz 1200 mg dienā, sadalot 2 devās, perorāli)
- b Eltrombopags lietots kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu (1,5 µg/kg vienu reizi nedēļā 48 nedēļas pacientiem ar 1./4./6. genotipu; 24 nedēļas pacientiem ar 2./3. genotipu) plus ribavirīnu (800 līdz 1400 mg dienā, sadalot 2 devās, perorāli)
- c Trombocītu skaita mērķa vērtība bija ≥90 000/µl pētījumā ENABLE 1 un ≥100 000/µl pētījumā ENABLE 2. Pētījumā ENABLE 1 pretvīrusu terapijas fāzē tika randomizēti 682 pacienti, bet 2 pacienti pēc tam anulēja piekrišanu, pirms bija saņemta pretvīrusu terapija.
- d *P* vērtība eltrombopagam pret placebo <0,05
- e 64 % pacientu, kas piedalījās pētījumā ENABLE 1 vai ENABLE 2, bija 1. genotips
- f *Post hoc* analīze

Starp sekundārajām pētījumu atradēm bija arī šādas: starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar eltrombopagu, pretvīrusu terapija priekšlaicīgi tika pārtraukta ievērojami mazākam skaitam pacientu nekā placebo grupā (45 % pret 60 %, $p = <0,0001$). Starp pacientiem, kuri lietoja eltrombopagu, pretvīrusu zāļu devas samazināšana nebija nepieciešama lielākai daļai nekā starp pacientiem, kuri lietoja placebo (45 % pret 27 %). Ārstēšana ar eltrombopagu aizkavēja peginterferona devas samazināšanu un mazināja devas samazināšanas gadījumu skaitu.

Smaga aplastiska anēmija

Eltrombopags pētīts vienas grupas, viena centra, atklātā pētījumā 43 pacientiem ar smagu aplastisku anēmiju un refraktāru trombocitopēniju pēc vismaz vienas iepriekšējas imūnsupresīvas terapijas (IST), kuriem trombocītu skaits bija $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$.

Uzskatīja, ka vairumam pacientu – 33 (77 %) – ir ‘primāra refraktāra slimība’, kas definēta kā iepriekš nekonstatēta adekvāta atbildes reakcija pret IST jebkurā no asins šūnu rindām. Pārējiem 10 pacientiem bija nepietiekama trombocītu atbildes reakcija uz iepriekš esošām terapijām. Visas 10 personas bija saņēmušas vismaz 2 iepriekšējas IST shēmas un 50 % bija saņēmuši vismaz 3 iepriekšējas IST shēmas. Pacienti ar Fankoni anēmijas diagnozi, infekciju, kas nepakļāvās atbilstošai terapijai, kлона lieluma PNH neitrofilos $\geq 50\%$ netika iekļauti.

Sākotnēji trombocītu skaita mediāna bija $20\ 000/\mu\text{l}$, hemoglobīna mediāna bija $8,4\ \text{g/dl}$, absolūtā neitrofilu skaita (ANS) mediāna bija $0,58 \times 10^9/\text{l}$ un absolūtā retikulocītu skaita mediāna bija $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Astondesmit seši procenti pacientu bija atkarīgi no eritrocītu pārliešanas un 91 % bija atkarīgi no trombocītu pārliešanas. Vairums pacientu (84 %) bija saņēmuši vismaz 2 iepriekšējas imūnsupresīvas terapijas. Trim pacientiem sākotnēji bija citogēnētiskas patoloģijas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija hematoloģiska atbildes reakcija, kas vērtēta pēc 12 eltrombopaga terapijas nedēļām. Hematoloģiska atbildes reakcija bija definēta kā atbilstība vienam vai vairākiem šādiem kritērijiem: 1) trombocītu skaits palielinās līdz $20\ 000/\mu\text{l}$, salīdzinot ar sākotnējo, vai stabils trombocītu skaits, nepastāvot atkarībai no pārliešanas, ir vismaz 8 nedēļas; 2) hemoglobīna līmenis palielinās pa $>1,5\ \text{g/dl}$ vai eritrocītu pārliešanas apjoms samazinās par ≥ 4 vienībām 8 nedēļas pēc kārtas; 3) ANS palielinās pa 100 % vai ANS palielinās $>0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Hematoloģiska atbildes reakcija bija 40 % (17/43 pacientiem; 95 % TI 25, 56), vairums bija vienas rindas atbildes reakcija (13/17, 76 %), tomēr 12. nedēļā bija arī 3 divu asins šūnu rindu un 1 trīs asins šūnu rindu atbildes reakcija. Eltrombopagu pārtrauca lietot pēc 16 nedēļām, ja nenovēroja hematoloģisku atbildes reakciju vai neatkarību no pārliešanas. Pacienti ar atbildes reakciju turpināja ārstēšanu pētījuma pagarinājuma fāzē. Kopumā pētījuma pagarinājuma fāzē iekļāva 14 pacientus. Deviņi no šiem pacientiem sasniedza vairāku asins šūnu rindu atbildes reakciju, 4 no 9 turpināja ārstēšanos, un 5 pārtrauca ārstēšanu ar eltrombopagu un saglabāja atbildes reakciju (novērošanas perioda mediāna: 20,6 mēneši, diapazons: 5,7 līdz 22,5 mēneši). Atlikušie 5 pacienti pārtrauca ārstēšanos, 3 no tiem - recidīva dēļ 3 mēnešī paplašinātās vizītes laikā.

Ārstēšanas laikā ar eltrombopagu 59 % (23/39) kļuva neatkarīgi no trombocītu pārliešanas (28 dienas bez trombocītu pārliešanas) un 27 % (10/37) kļuva neatkarīgi no eritrocītu masas (RBC – *Red blood cells*) pārliešanas (56 dienas bez RBC pārliešanas). Garākais no trombocītu pārliešanas brīvais periods pacientiem bez atbildes reakcijas bija 27 dienas (mediāna). Garākais no trombocītu pārliešanas brīvais periods pacientiem ar atbildes reakciju bija 287 dienas (mediāna). Garākais no RBC pārliešanas brīvais periods pacientiem bez atbildes reakcijas bija 29 dienas (mediāna). Garākais no RBC brīvais periods pacientiem ar atbildes reakciju bija 266 dienas (mediāna).

Vairāk nekā 50 % pacientu, kam bija atbildes reakcija un kas sākotnēji bija atkarīgi no pārliešanas, nepieciešamība gan pēc trombocītu, gan RBC pārliešanas samazinājās par $>80\%$, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Sākotnējie rezultāti no atbalstošā pētījuma (pētījums ELT116826) (notiekošs nerandomizēts II fāzes vienas grupas atklāts pētījums rezistentiem SAA pacientiem) uzrādīja atbilstošus rezultātus. Dati ir ierobežoti līdz 21 no sākotnēji plānotajiem 60 pacientiem ar hematoloģisku atbildes reakciju, par ko ziņoja 52 % no pacientiem 6 mēnešos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētika

Eltrombopaga plazmas koncentrācijas-laika dati, kas apkopoti 88 pacientiem ar ITP pētījumos TRA100773A un TRA100773B, populācijas FK analizē tika apvienoti ar 111 veselu pieaugušu pacientu datiem. Parādīti eltrombopaga $AUC_{(0-\tau)}$ un C_{max} raksturlielumi plazmā pacientiem ar ITP (9. tabula).

9. tabula Ģeometriskie vidējie (95 % ticamības intervāls) eltrombopaga farmakokinētiskie parametri līdzsvara koncentrācijā plazmā pieaugušajiem ar ITP

Eltrombopaga deva, reizi dienā	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ^a , $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	C_{max} ^a , $\mu\text{g}/\text{ml}$
30 mg	28	47 (39; 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88; 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143; 198)	12,7 (11,0; 14,5)

a $AUC_{(0-\tau)}$ un C_{max} balstīti uz populācijas FK *post-hoc* novērtējumiem.

Eltrombopaga plazmas koncentrācijas-laika dati, kas apkopoti 590 pacientiem ar HCV, kuras bija iesaistītas III fāzes pētījumos TPL103922/ENABLE 1 un TPL108390/ENABLE 2, tika apvienoti ar datiem par pacientiem ar HCV, kuri bija iesaistīti II fāzes pētījumā TPL102357, un par veselīgiem pieaugušajiem, kuri bija piedalījušies populācijas FK analizē. Aplēses par eltrombopaga plazmas C_{max} un $AUC_{(0-\tau)}$ vērtībām pacientiem ar HCV, kuri bija iesaistīti III fāzes pētījumos, ir attēlotas 10. tabulā, norādot visas pētītās devas.

10. tabula Ģeometriskie vidējie (95 % TI) eltrombopaga farmakokinētiskie parametri līdzsvara koncentrācijā plazmā pacientiem ar hronisku HCV

Eltrombopaga deva (vienreiz dienā)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
25 mg	330	118 (109; 128)	6,40 (5,97; 6,86)
50 mg	119	166 (143; 192)	9,08 (7,96; 10,35)
75 mg	45	301 (250; 363)	16,71 (14,26; 19,58)
100 mg	96	354 (304; 411)	19,19 (16,81; 21,91)

Dati attēloti kā ģeometriskā vidējā vērtība (95 % TI).

Dati par $AUC_{(0-\tau)}$ un C_{max} iegūti no populācijas FK *post-hoc* aplēsēm, ņemot vērā lielāko devu katram pacientam.

Uzsūkšanās un biopieejamība

Eltrombopags uzsūcas, maksimālo koncentrāciju sasniedzot 2 - 6 stundas pēc perorālas lietošanas. Eltrombopaga lietošana vienlaikus ar antacīdiem līdzekļiem un citiem produktiem, kas satur polivalentus katjonus, piemēram, ar piena produktiem un minerālvielu preparātiem, nozīmīgi mazina kopējo eltrombopaga iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Relatīvā biopieejamības pētījumā pieaugušajiem eltrombopaga pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai izraisīja par 22 % augstāku $AUC_{(0-\infty)}$ līmeni plazmā nekā apvalkoto tablešu zāļu formā. Eltrombopaga absolūtā perorālā biopieejamība pēc lietošanas cilvēkam nav noskaidrota. Ņemot vērā izdalīšanos urīnā un ar izkārnījumiem izvadītos metabolītus, aprēķināts, ka ar zālēm saistītā materiāla perorālā uzsūkšanās pēc vienas 75 mg eltrombopaga šķīduma devas lietošanas ir vismaz 52 %.

Izkliede

Eltrombopags lielā mērā saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem (>99,9 %), galvenokārt ar albumīnu. Eltrombopags ir BCRP substrāts, bet nav P-glikoproteīna vai OATP1B1 substrāts.

Biotransformācija

Eltrombopags primāri tiek metabolizēts šķeļot, oksidējot un savienojot ar glikuronskābi, glutationu vai cisteīnu. Pētījumā cilvēkam ar radioaktīvi iezīmētu vielu eltrombopags veidoja aptuveni 64 % no plazmas radioaktīvā oglekļa AUC_{0-∞}. Atklāti arī mazāk nozīmīgi metabolīti, kas veidojušies glikuronidācijā un oksidācijā. *In vitro* pētījumi liecina, ka CYP1A2 un CYP2C8 nodrošina eltrombopaga oksidatīvo metabolismu. Uridīna difosfoglikuroniltransferāze UGT1A1 un UGT1A3 nodrošina glikuronidāciju, un baktērijas gremošanas trakta distālajā galā varētu piedalīties šķeļšanā.

Eliminācija

Absorbētais eltrombopags tiek plaši metabolizēts. Galvenais eltrombopaga izvadīšanas ceļš ir ar izkārnījumiem (59 %), 31 % devas ir konstatējams urīnā metabolītu veidā. Neizmainīta sākotnējā viela (eltrombopags) urīnā nav atklāta. Neizmainīts eltrombopags, kas izdalīts ar izkārnījumiem, atbilst aptuveni 20 % devas. Eltrombopaga plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 21 – 32 stundas.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Pamatojoties uz pētījumiem cilvēkam ar radioaktīvi iezīmētu eltrombopagu, glikuronidācijai ir maza nozīme eltrombopaga metabolismā. Cilvēka aknu mikrosomu pētījumos konstatēts, ka UGT1A1 un UGT1A3 ir enzīmi, kas nodrošina eltrombopaga glikuronidāciju. Eltrombopags bija vairāku UGT enzīmu inhibitori *in vitro*. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība, ietverot glikuronidāciju, nav paredzama, jo atsevišķi UGT enzīmi maz piedalās eltrombopaga glikuronidācijā.

Aptuveni 21 % eltrombopaga devas varētu būt pakļauts oksidatīvajam metabolismam. Cilvēka aknu mikrosomu pētījumi atklāja, ka CYP1A2 un CYP2C8 ir enzīmi, kas nodrošina eltrombopaga oksidēšanu. Pamatojoties uz *in vitro* un *in vivo* datiem, eltrombopags neinhibē un neinducē CYP enzīmus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vitro pētījumi liecina, ka eltrombopags ir OATP1B1 transportētāja inhibitors un BCRP transportētāja inhibitors, kā arī klīniskā zāļu mijiedarbības pētījumā eltrombopags palielināja OATP1B1 un BCRP substrāta rosuvastatīna iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Klīniskajos eltrombopaga pētījumos tika ieteikts stafīnu devu samazināt par 50 %.

Eltrombopags veido helātus ar polivalentiem katjoniem, piemēram, dzelzi, kalciju, magniju, alumīniju, selēnu un cinku (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

In vitro pētījumi liecina, ka eltrombopags nav organiskā anjONU transportiera polipeptīda OATP1B1 substrāts, bet ir šī transportiera inhibitors (IC₅₀ rādītājs 2,7 μM [1,2 μg/ml]). *In vitro* pētījumi liecina arī, ka eltrombopags ir krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substrāts un inhibitors (IC₅₀ rādītājs 2,7 μM [1,2 μg/ml]).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Eltrombopaga farmakokinētika pēc eltrombopaga ir pētīta lietošanas pieaugušiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pēc vienas 50 mg devas lietošanas eltrombopaga $AUC_{0-\infty}$ pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem bija par 32 - 36 % mazāks un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem par 60 % mazāks nekā veselīgiem brīvprātīgajiem. Starp pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un veselīgiem brīvprātīgajiem tika konstatēta kopējās iedarbības būtiska variabilitāte un nozīmīga pārklāšanās. Nesaisītā eltrombopaga (aktīvā) koncentrācija netika noteikta šīm ar olbaltumiem lielā mērā saistītajām zālēm. Pacientiem ar traucētu nieru darbību eltrombopags jālieto piesardzīgi un stingrā uzraudzībā, piemēram, nosakot kreatinīna līmeni serumā un/vai veicot urīna analīzi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nav veikti pētījumi par eltrombopaga efektivitāti un drošumu pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem vai aknu darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Eltrombopaga farmakokinētika pēc eltrombopaga lietošanas ir pētīta pieaugušiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pēc vienas 50 mg devas lietošanas eltrombopaga $AUC_{0-\infty}$ pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija par 41 % un pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem par 80 - 93 % lielāks nekā veselīgiem brīvprātīgajiem. Starp pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un veselīgiem brīvprātīgajiem tika konstatēta kopējās iedarbības būtiska variabilitāte un nozīmīga pārklāšanās. Nesaisītā eltrombopaga (aktīvā) koncentrācija netika noteikta šīm ar olbaltumiem lielā mērā saistītajām zālēm.

Aknu darbības traucējumu ietekme uz eltrombopaga farmakokinētiku pēc atkārtotas lietošanas tika vērtēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi 28 veselīgiem pieaugušajiem un 714 pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (673 pacientiem ar HCV un 41 pacientam ar citas etioloģijas hronisku aknu slimību). No 714 pacientiem 642 bija viegli aknu darbības traucējumi, 67 bija vidēji smagi aknu darbības traucējumi un 2 bija smagi aknu darbības traucējumi. Salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija aptuveni par 111 % (95 % TI: 45 % līdz 283 %) augstāka eltrombopaga plazmas $AUC_{(0-\tau)}$ vērtība, bet pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija aptuveni par 183 % (95 % TI: 90 % līdz 459 %) augstāka eltrombopaga plazmas $AUC_{(0-\tau)}$ vērtība.

Tādēļ eltrombopagu nedrīkst lietot pacientiem ar ITP un aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas ≥ 5), izņemot gadījumus, kad paredzamais ieguvums attaisno konstatēto portālās vēnas trombozes risku (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar HCV eltrombopaga lietošana jāsāk ar devu 25 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rase

Austrumāzijas etniskās piederības ietekme uz eltrombopaga farmakokinētiku tika vērtēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi 111 veselīgiem pieaugušajiem (31 Austrumāzijas izcelsmes) un 88 pacientiem ar ITP (18 Austrumāzijas izcelsmes). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes novērtējumu, Austrumāzijas izcelsmes ITP pacientiem eltrombopaga $AUC_{(0-\tau)}$ plazmas raksturlielumi bija par aptuveni 49 % lielāki nekā pārējiem ITP pacientiem, salīdzinot ar ne-Austrumāzijas pacientiem, kuri pārsvarā piederēja baltajai rasei (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Austrum-/Dienvidaustrumāzijas etniskās piederības ietekmi uz eltrombopaga farmakokinētiku vērtēja populācijas farmakokinētikas analīzē, izmantojot datus par 635 pacientiem ar HCV (145 pacienti ar Austrumāzijas un 69 pacienti ar Dienvidaustrumāzijas izcelsmi). Pamatojoties uz aplēsēm no populācijas farmakokinētikas analīzes, pacientiem ar Dienvidaustrumāzijas izcelsmi bija aptuveni par 55 % augstāka eltrombopaga plazmas $AUC_{(0-\tau)}$ vērtība nekā citu rasu pacientiem, no kuriem lielākā daļa bija baltās rases pārstāvji (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dzimums

Dzimuma ietekme uz eltrombopaga farmakokinētiku tika vērtēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi 111 veseliem pieaugušajiem (14 sievietēm) un 88 pacientiem ar ITP (57 sievietēm). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes novērtējumu, ITP pacientēm eltrombopaga $AUC_{(0-\tau)}$ plazmas raksturlielumi bija par aptuveni 23 % lielāki nekā vīriešu dzimuma pacientiem, nekoriģējot pēc ķermeņa masas atšķirībām.

Dzimuma ietekmi uz eltrombopaga farmakokinētiku vērtēja populācijas farmakokinētikas analīzē, izmantojot datus par 635 pacientiem ar HCV (260 sievietes). Pamatojoties uz modeļa aplēsēm, sieviešu dzimuma pacientēm ar HCV bija aptuveni par 41 % augstāka eltrombopaga plazmas $AUC_{(0-\tau)}$ vērtība nekā pacientiem-vīriešiem.

Vecums

Vecuma ietekmi uz eltrombopaga farmakokinētiku vērtēja populācijas farmakokinētikas analīzē, izmantojot datus par 28 veseliem indivīdiem, 673 pacientiem ar HCV un 41 pacientu ar citas etioloģijas hronisku aknu slimību; pacientu vecums bija no 19 līdz 74 gadiem. FK dati par eltrombopaga lietošanu pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, nav pieejami. Pamatojoties uz modeļa aplēsēm, gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) bija aptuveni par 41 % augstākas eltrombopaga plazmas $AUC_{(0-\tau)}$ vērtības nekā gados jaunākiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija (vecumā no 1 līdz 17 gadu vecumam)

Eltrombopaga farmakokinētika bija pētīta 168 pediātriskiem pacientiem, lietojot vienu reizi dienā divos pētījumos - TRA108062/PETIT un TRA115450/PETIT-2. Šķietamais eltrombopaga plazmas klīrens (CL/F) palielinājās, pieaugot ķermeņa masai. Rases un dzimuma ietekme uz eltrombopaga CL/F rādītājiem bija vienāda pediātriskiem un pieaugušiem pacientiem. Austrum-/Dienvidaustrumāzijas pediātriskiem ITP pacientiem bija aptuveni par 43 % augstāki eltrombopaga plazmas $AUC_{(0-\tau)}$ rādītāji, salīdzinot ar ne-Āzijas pacientiem. Sieviešu dzimuma pediātriskām pacientēm ar ITP bija aptuveni par 25 % augstāki eltrombopaga plazmas $AUC_{(0-\tau)}$ rādītāji, salīdzinot ar vīriešu dzimuma pacientiem.

Eltrombopaga farmakokinētikas raksturlielumi pediātriskiem pacientiem ar ITP ir parādīti 11. tabulā.

11. tabula Eltrombopaga vidējie ģeometriskie (95 % TI) farmakokinētikas rādītāji koncentrācijas līdzsvara stāvoklī plazmā pediātriskiem pacientiem ar ITP (lietojot 50 mg vienu reizi dienā)

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

Dati uzrādīti kā ģeometriskais vidējais (95 % TI). $AUC_{(0-\tau)}$ un C_{max} balstīti uz populācijas farmakokinētikas post-hoc aprēķiniem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Drošuma farmakoloģija un atkārtotu devu toksicitāte

Eltrombopags TPO receptoru specifiskuma dēļ nestimulē trombocītu veidošanos pelēm, žurkām un suņiem unikālā. Tāpēc dati par šiem dzīvniekiem pilnībā nemodelē iespējamās blakusparādības, kas saistītas ar eltrombopaga farmakoloģiju cilvēkam, tai skaitā reprodukcijas un kancerogenitātes pētījumos.

Grauzējiem atklāta ar ārstēšanu saistīta katarakta, kas bija atkarīga no devas un laika. Sešas un vairāk reizes pārsniedzot pieaugušiem cilvēkiem ar ITP paredzamo kopējo klīnisko iedarbību lietojot 75 mg dienā un trīs reizes pārsniedzot pieaugušiem cilvēkiem ar HCV paredzamo kopējo klīnisko iedarbību ar devu 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC, kataraktu konstatēja pelēm pēc 6 nedēļu un žurkām pēc 28 nedēļu ilgas zāļu lietošanas. Četras un vairāk reizes pārsniedzot cilvēkiem ar ITP paredzamo kopējo klīnisko iedarbību ar devu 75 mg dienā un divas reizes pārsniedzot cilvēkiem ar HCV paredzamo kopējo klīnisko iedarbību saņemot 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC, kataraktu konstatēja pelēm pēc 13 nedēļu un žurkām pēc 39 nedēļu ilgas preparāta lietošanas. Juvenīlām žurkām pirms zīdīšanas pārtraukšanas no 4-32 dienai (zāļu lietošanas beigu posmā vecums aptuveni pielīdzināms 2 gadus vecam cilvēka bērnam), lietojot nepanesamas devas pa 75 mg/dienā, kas 9 reizes pārsniedza maksimālo klīnisko iedarbību pediatriem ITP pacientiem, pamatojoties uz AUC, novēroja acu apduļķošanu (histoloģiska izmeklēšana nav veikta). Tomēr juvenīlām žurkām kataraktu nenovēroja, lietojot panesamas devas, kas 5 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību pediatriem ITP pacientiem cilvēkiem, pamatojoties uz AUC. Pieaugušiem suņiem pēc 52 nedēļu ilgas lietošanas, 2 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devu 75 mg dienā, un nodrošinot identisku kopējo klīnisko iedarbību kā cilvēkam ar HCV, lietojot 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC, kataraktu nenovēroja.

Līdz 14 dienu ilgos pētījumos pelēm un žurkām pie kopējās iedarbības, kas parasti bija saistīta ar saslimstību un mirstību, tika konstatēta toksiska ietekme uz nieru kanāliņiem. Toksiska ietekme uz nieru kanāliņiem tika novērota arī 2 gadu perorālās kancerogenitātes pētījumā pelēm, lietojot 25, 75 un 150 mg/kg dienas devas. Lietojot mazākas devas, ietekme nebija tik stipra un tai bija raksturīgas dažādas reģeneratīvas pārmaiņas. Kopējā iedarbība, lietojot mazāko devu, 1,2 vai 0,8 reizes pārsniedza kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot 75 mg dienā, un atbilda 0,6 reizēm kopējās klīniskās iedarbības cilvēkam ar HCV, lietojot devu 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC. Žurkām pēc 28 nedēļu lietošanas un suņiem pēc 52 nedēļu lietošanas, kopējai iedarbībai 4 un 2 reizes pārsniedzot kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam pieaugušiem pacientiem ar ITP, un 3 un 2 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkam pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devu 75 mg dienā, un 2 reizes pārsniedzot un nodrošinot identisku kopējo klīnisko iedarbību kā cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC, ietekmi uz nierēm nenovēroja.

Pelēm, žurkām un suņiem, lietojot devas, kas bija saistītas ar saslimstību un mirstību vai kam bija slikta panesamība, konstatēta hepatocītu deģenerācija un/vai nekroze, bieži to pavadīja paaugstināts aknu enzīmu līmenis serumā. Pēc ilgstošas lietošanas žurkām (28 nedēļas) vai suņiem (52 nedēļas), kopējai iedarbībai 4 un 2 reizes pārsniedzot kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam pieaugušiem pacientiem ar ITP, un 3 un 2 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkam pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un 2 reizes pārsniedzot un nodrošinot identisku kopējo klīnisko iedarbību kā cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC, ietekmi uz aknām nekonstatēja.

Lietojot slikti panesamas devas īslaicīgos pētījumos, žurkām un suņiem (>10 vai 7 reizes pārsniedzot kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un >4 reizes pārsniedzot kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC) samazinājās retikulocītu skaits un tika novērota reģeneratīva kaulu smadzeņu eritroīda hiperplāzija (tikai žurkām). Pēc lietošanas līdz 28 nedēļām žurkām, līdz 52 nedēļām suņiem un līdz 2 gadiem pelēm vai žurkām maksimālajās panesamajās devās, kas bija attiecīgi 2-4 reizes lielākas nekā kopējā klīniskā iedarbība cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem

pacienti ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un ≤ 2 reizes lielākas nekā kopējā klīniskā iedarbība cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC, nozīmīgu ietekmi uz eritrocītu masu vai retikulocītu skaitu nekonstatēja.

28 nedēļu toksicitātes pētījumā žurkām ar nepanesamu dienas devu – 60 mg/kg (6 vai 4 reizes lielāka nekā kopējā klīniskā iedarbība cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un 3 reizes lielāka nekā kopējā klīniskā iedarbība cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC) tika konstatēta endosteāla hiperostoze. Pelēm vai žurkām pēc iedarbības visu mūžu (2 gadus), 4 vai 2 reizes pārsniedzot kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot 75 mg devu dienā un 2 reizes pārsniedzot kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam ar HCV, lietojot 100 mg devu dienā, pamatojoties uz AUC, kaulu pārmaiņas netika novērotas.

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Eltrombopags nebija kancerogēns pelēm, lietojot līdz 75 mg/kg dienā, vai žurkām, lietojot līdz 40 mg/kg dienas devas (kopējā iedarbība līdz 4 vai 2 reizēm pārsniedz kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un 2 reizes pārsniedz kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC). Eltrombopags nebija mutagēns vai klastogēns baktēriju mutācijas testā vai divos *in vivo* testos žurkām (kodoliņu un neplānotas DNS sintēzes testā, 10 vai 8 reizes pārsniedzot kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un 7 reizes pārsniedzot kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz C_{max}). *In vitro* peles limfomas testā eltrombopags bija margināli pozitīvs (<3 reizes palielinājās mutāciju biežums). Šīs *in vitro* un *in vivo* atrades liecina, ka eltrombopags nerada genotoksisku risku cilvēkam.

Reproduktīvā toksicitāte

Eltrombopags neietekmēja mātīšu auglību, agrīno embriju attīstību un embrija/augļa attīstību žurkām, lietojot līdz 20 mg/kg dienā (2 reizes pārsniedz kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam pieaugušiem vai pusaudžiem (12-17 gadi) ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un atbilst kopējai klīniskajai iedarbībai cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC). Nebija arī ietekmes uz embrija/augļa attīstību trušiem, lietojot lielāko pārbaudīto devu - līdz 150 mg/kg dienā (atbilst 0,3 līdz 0,5 reizēm kopējās klīniskās iedarbības cilvēkam ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC). Tomēr mātītei toksiskā devā – 60 mg/kg dienā (6 reizes lielāka nekā kopējā klīniskā iedarbība cilvēkam ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un 3 reizes lielāka nekā kopējā klīniskā iedarbība cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC) – žurkām ārstēšana ar eltrombopagu mātīšu auglības pētījumā bija saistīta ar embriju letalitāti (palielināta pirms- un pēc-implantācijas bojāeja), samazinātu augļa ķermeņa masu un gravīdas dzemdes masu, kā arī retu kakla ribi sastopamību un samazinātu augļa ķermeņa masu embrija/augļa attīstības pētījumā. Eltrombopagu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja sagaidāmais ieguvums atsver iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu). Eltrombopags neietekmēja tēviņu auglību žurkām, lietojot līdz 40 mg/kg dienā – lielāko pārbaudīto devu (3 reizes pārsniedz kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un 2 reizes pārsniedz kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC). Pre- un postnatālās attīstības pētījumā žurkām nebija nevēlamas ietekmes uz grūsnību, dzemdībām vai zīdīšanu F_0 žurku mātītēm mātītei netoksiskās devās (10 un 20 mg/kg/dienā) un nebija ietekmes uz augšanu, attīstību, neurobiheiviorālo vai reproduktīvo funkciju pēcnācējiem (F_1). Eltrombopags tika atklāts plazmā visiem F_1 žurku mazulim visā 22 stundu paraugu ņemšanas periodā pēc zaļu ievadīšanas F_0 mātītēm, kas liecina, ka eltrombopags, visticamāk, ietekmē žurku mazulus ar piena starpniecību.

Fototoksicitāte

In vitro pētījumi ar eltrombopagu liecina par iespējamu fototoksicitātes risku; tomēr grauzējiem nebija ādas fototoksicitātes (10 vai 7 reizu lielāka kopējā klīniskā iedarbība nekā cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un 5 reizes lielāka kopējā klīniskā iedarbība nekā cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC) vai acu fototoksicitātes pazīmju (≥ 4 reizes lielāka kopējā klīniskā iedarbība nekā cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un 3 reizes lielāka kopējā klīniskā iedarbība nekā cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC). Bez tam klīniskās farmakoloģijas pētījumā 36 pacientiem pēc 75 mg eltrombopaga lietošanas netika konstatētas fotosensitivitātes pazīmes. Tas tika noteikts, izmantojot aizkavētās fototoksicitātes indeksu. Tomēr nav iespējams izslēgt potenciālu fotoalerģijas risku, jo nav iespējams veikt specifiskus preklīniskus pētījumus.

Pētījumi ar juvenīliem dzīvniekiem

Žurkām pirms atšķiršanas novēroja acu apduļķošanu, lietojot nepanesamas devas. Lietojot panesamas devas, acu apduļķošanu nenovēroja (skatīt augstāk apakšsadaļu "Drošuma farmakoloģija un atkārtotu devu toksicitāte"). Secinājumā, ņemot vērā iedarbības robežas, kas pamatojas uz AUC, nevar izslēgt ar eltrombopagu saistītas kataraktas risku pediatriem pacientiem. Juvenīlām žurkām nav atrades, kas liecinātu par eltrombopaga terapijas lielāku toksicitātes risku pediatriem pacientiem salīdzinājumā ar pieaugušiem pacientiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Revolade 12,5 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Magnija stearāts
Mannīts (E421)
Mikrokristāliska celuloze
Povidons
Cietes nātrija glikolāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Makrogols 400 (E1521)
Polisorbāts 80 (E433)
Titāna dioksīds (E171)

Revolade 25 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Magnija stearāts
Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons
Nātrija cietes glikolāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Makrogols 400 (E1521)
Polisorbāts 80 (E433)
Titāna dioksīds (E171)

Revolade 50 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Magnija stearāts
Mannīts (E421)
Mikrokristāliska celuloze
Povidons
Cietes nātrija glikolāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Makrogols 400 (E1521)
Titāna dioksīds (E171)

Revolade 75 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Magnija stearāts
Mannīts (E421)
Mikrokristāliska celuloze
Povidons
Cietes nātrija glikolāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Makrogols 400 (E1521)
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Apvalkotās tabletes

Alumīnija blisteri (PA/Al/PVH/Al) kastītē pa 14 vai 28 apvalkotajām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumā pa 84 (3 iepakojumi pa 28) apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Revolade 12,5 mg apvalkotās tabletes

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

Revolade 25 mg apvalkotās tabletes

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

Revolade 50 mg apvalkotās tabletes

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

Revolade 75 mg apvalkotās tabletes

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 11. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 15. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revolade 25 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra paciņa satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 25 mg eltrombopaga (*eltrombopagum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Sarkani brūns līdz dzeltens pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Revolade ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar primāru imūno trombocitopēniju (ITP), kuri ir nejutīgi pret citu terapiju (piemēram, kortikosteroīdiem, imūnglobulīniem) (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Revolade ir paredzēts, lai ārstētu pediatriškos pacientus (no 1 gada vecuma un vecākus) ar primāru imūno trombocitopēniju (ITP), kas ilgst 6 mēnešus vai ilgāk no diagnozes noteikšanas, un kuri ir nejutīgi pret citu terapiju (piemēram, kortikosteroīdiem, imūnglobulīniem) (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Revolade ir paredzēts lietošanai trombocitopēnijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar hronisku C vīrushepatīta (HCV) infekciju, ja trombocitopēnijas pakāpe ir galvenais faktors, kas kavē uzsākt vai ierobežo turpināt optimālu uz interferonu balstītu terapiju (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Revolade ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem ar iegūtu smagu aplastisku anēmiju (SAA), kuri vai nu ir nejutīgi pret iepriekšējo imūnsupresīvo terapiju, vai jau saņēmuši nopietnu terapiju un nav piemēroti hematopoētiskai cilmes šūnu transplantācijai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar eltrombopagu jāuzsāk un jāturpina ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hematoloģisku slimību vai hroniska C hepatīta un tā komplikāciju ārstēšanā.

Devas

Nepieciešamo eltrombopaga devu izvēlas individuāli, ņemot vērā pacienta trombocītu skaitu. Eltrombopaga terapijas mērķis nav trombocītu skaita normalizēšana.

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai var izraisīt lielāku eltrombopaga iedarbību nekā tablešu zāļu forma (skatīt 5.2. apakšpunktu). Mainot tablešu un pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai zāļu formas, trombocītu skaits jākontrolē ik nedēļu 2 nedēļas ilgi.

Imūna (primāra) trombocitopēnija

Izmantojiet mazāko eltrombopaga devu, lai panāktu un noturētu trombocītu skaitu $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Devas pielāgo, pamatojoties uz trombocītu skaita izmaiņām. Eltrombopagu nedrīkst lietot trombocītu skaita normalizēšanas nolūkā. Klīniskajos pētījumos trombocītu skaits parasti palielinājās 1 līdz 2 nedēļu laikā pēc eltrombopaga lietošanas uzsākšanas un samazinājās 1 līdz 2 nedēļu laikā pēc terapijas pārtraukšanas.

Pieaugušie un pediatriskā populācija no 6 līdz 17 gadu vecumam

Ieteicamā eltrombopaga sākumdeva ir 50 mg vienu reizi dienā. Austrum-/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes pacientiem eltrombopaga lietošana jāsāk ar samazinātu devu – pa 25 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija no 1 līdz 5 gadu vecumam

Ieteicamā eltrombopaga sākumdeva ir 25 mg vienu reizi dienā.

Uzraudzība un devas pielāgošana

Pēc eltrombopaga lietošanas sākšanas deva ir jāpielāgo, lai sasniegtu un saglabātu trombocītu skaitu $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, kas nepieciešams asiņošanas riska mazināšanai. Nedrīkst pārsniegt 75 mg dienas devu.

Visā eltrombopaga terapijas laikā regulāri jākontrolē klīnisko hematoloģisko un aknu testu rezultāti un eltrombopaga lietošanas shēma jākorģē, pamatojoties uz trombocītu skaitu, kā norādīts 1. tabulā. Eltrombopaga terapijas laikā katru nedēļu jāpārbauda pilna asinsaina (PAA), arī trombocītu skaits un perifēro asiņu uztriepes, līdz sasniegts stabils trombocītu skaits ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vismaz 4 nedēļas). Pēc tam katru mēnesi jāpārbauda PAA, arī trombocītu skaits un perifēro asiņu uztriepe.

1. tabula Eltrombopaga devas pielāgošana pacientiem ar ITP

Trombocītu skaits	Devas korekcija vai rīcība
$< 50\ 000/\mu\text{l}$ pēc vismaz 2 nedēļu terapijas	Palieliniet dienas devu par 25 mg līdz ne vairāk kā 75 mg dienā*.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l} - \leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Lietojiet mazāko eltrombopaga un/vai vienlaikus lietojamo ITP zāļu devu, lai saglabātu tādu trombocītu skaitu, kas ļauj izvairīties no asiņošanas vai mazina to.
$> 150\ 000/\mu\text{l} - \leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Samaziniet dienas devu par 25 mg. Pagaidiet 2 nedēļas un novērtējiet šīs un visu turpmāko devas korekciju ietekmi*.
$> 250\ 000/\mu\text{l}$	Pārtrauciet eltrombopaga lietošanu; palieliniet trombocītu skaita kontroles biežumu līdz divām reizēm nedēļā. Kad trombocītu skaits ir $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, atsāciet terapiju ar dienas devu, kas samazināta par 25 mg.

* Pacientiem, kuri lieto eltrombopaga 25 mg devu katru otro dienu, palieliniet devu līdz 25 mg vienu reizi dienā.

◆ Pacientiem, kuri lieto eltrombopaga 25 mg devu vienu reizi dienā, jāapsver 12,5 mg devas lietošana vienu reizi dienā vai alternatīva 25 mg devas lietošana katru otro dienu.

Eltrombopagu var lietot papildus citām ITP zālēm. Vienlaikus lietoto ITP zāļu dozēšanas shēma jākorģē atbilstoši medicīniskajām indikācijām, lai ārstēšanas laikā ar eltrombopagu izvairītos no pārmērīgas trombocītu skaita palielināšanās.

Pirms apsvērt vēl kādu devas korekciju, ir nepieciešams pagaidīt vismaz 2 nedēļas, lai novērtētu jebkādas devas korekcijas ietekmi uz pacienta trombocītu skaita izmaiņām.

Standarta eltrombopaga devas korekcija – gan samazināšanai, gan palielināšanai – ir pa 25 mg reizi dienā.

Lietošanas pārtraukšana

Ārstēšana ar eltrombopagu jāpārtrauc, ja pēc 4 eltrombopaga terapijas nedēļām, lietojot pa 75 mg reizi dienā, trombocītu skaits nepalielinās līdz līmenim, kas būtu pietiekams, lai izvairītos no klīniski nozīmīgas asiņošanas.

Pacienti periodiski klīniski jāizmeklē, un ārstējošajam ārstam individuāli jālemj par ārstēšanas turpināšanu. Pacietniem, kuriem nav veikta splenektomija, jāveic līdzīga izmeklēšana kā pacientiem, kuriem veikta splenektomija. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas iespējama trombocitopēnijas atkārtšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar hronisku C hepatītu (HCV) saistīta trombocitopēnija

Lietojojot eltrombopagu kombinācijā ar pretvīrusu preparātiem, jāiepazīstas ar vienlaikus lietoto zāļu pilno zāļu aprakstu, lai iegūtu detalizētu informāciju par zāļu drošumu vai kontrindikāciju.

Klīniskajos pētījumos trombocītu skaits parasti sāka palielināties 1 nedēļas laikā pēc eltrombopaga lietošanas sākuma. Eltrombopaga terapijas mērķim jābūt minimālā pieļaujamā trombocītu skaita līmeņa sasniegšanai, lai saskaņā ar klīniskās prakses ieteikumiem varētu sākt pretvīrusu terapiju. Pretvīrusu terapijas laikā ārstēšanas mērķim jābūt trombocītu skaita noturēšanai tādā līmenī, kas nepieļauj asiņošanas risku; parasti tas ir ap 50 000- 75 000/μl. Jāizvairās no trombocītu skaita >75 000/μl. Jālieto mazākā eltrombopaga deva, kāda nepieciešama minēto mērķu sasniegšanai. Devas pielāgo, pamatojoties uz trombocītu skaita izmaiņām.

Sākotnējā zāļu lietošanas shēma

Eltrombopaga lietošana jāuzsāk ar devu 25 mg vienreiz dienā. Austrum-/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes pacientiem ar HCV vai pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Uzraudzība un devas pielāgošana

Pēc vajadzības palieliniet eltrombopaga devu pa 25 mg ik pēc 2 nedēļām, lai sasniegtu mērķa trombocītu skaitu, kāds nepieciešams pretvīrusu terapijas uzsākšanai. Pirms pretvīrusu terapijas sākuma nosakiet trombocītu skaitu katru nedēļu. Uzsākot pretvīrusu terapiju, trombocītu skaits var samazināties, tādēļ jāizvairās no tūlītējas eltrombopaga devas pielāgošanas (skatīt 2. tabulu).

Pretvīrusu terapijas laikā eltrombopaga deva jāpielāgo pēc vajadzības, lai izvairītos no peginterferona devas samazināšanas trombocītu skaita samazināšanās dēļ, kas varētu radīt pacientiem asiņošanas risku (skatīt 2. tabulu). Pretvīrusu terapijas laikā katru nedēļu jākontrolē trombocītu skaits, līdz ir sasniegts stabils trombocītu skaits, parasti ap 50 000–75 000/μl. Pēc tam reizi mēnesī jānosaka pilna asinsaina, ietverot trombocītu skaita noteikšanu un perifēro asiņu iztriepes. Ja trombocītu skaits pārsniedz nepieciešamo mērķa vērtību, jāapsver iespēja samazināt dienas devu par 25 mg. Ir ieteicams nogaidīt 2 nedēļas, lai novērtētu šādas rīcības ietekmi un lemtu par jebkādu turpmāku devas pielāgošanu.

Nedrīkst pārsniegt devu 100 mg eltrombopaga vienu reizi dienā.

2. tabula Eltrombopaga devas pielāgošana pacientiem ar HCV pretvīrusu terapijas laikā

Trombocītu skaits	Devas pielāgošana vai atbildes reakcija
<50 000/μl pēc vismaz 2 nedēļas ilgas terapijas	Palieliniet dienas devu par 25 mg, maksimāli līdz 100 mg dienā.
≥50 000/μl līdz ≤100 000/μl	Lietojiet mazāko eltrombopaga devu, kāda nepieciešama, lai izvairītos no peginterferona devas samazināšanas
>100 000/μl līdz ≤150 000/μl	Samaziniet dienas devu par 25 mg. Nogaidiet 2 nedēļas, lai novērtētu šādas rīcības ietekmi un lemtu par jebkādu turpmāku devas pielāgošanu*.
>150 000/μl	Pārtrauciet eltrombopaga lietošanu; palieliniet trombocītu skaita noteikšanas biežumu līdz divām reizēm nedēļā. Kad trombocītu skaits ir ≤100 000/μl, atsāciet terapiju ar dienas devu, kas samazināta par 25 mg*.

* Pacientiem, kuri lieto 25 mg eltrombopaga vienu reizi dienā, jāapsver iespēja atsākt zāļu lietošanu ar devu 25 mg katru otro dienu.

♦ Uzsākot pretvīrusu terapiju, trombocītu skaits var samazināties, tādēļ jāizvairās no tūlītējas eltrombopaga devas samazināšanas.

Pārtraukšana

Ja pēc 2 eltrombopaga terapijas nedēļām, lietojot 100 mg devu, nav sasniegts pretvīrusu terapijas uzsākšanai nepieciešamais trombocītu skaits, eltrombopaga lietošana jāpārtrauc.

Ārstēšana ar eltrombopagu jāpārtrauc, kad tiek izbeigta pretvīrusu terapija, ja vien nav cita pamatojuma. Pārāk izteiktas trombocītu skaita atbildes reakcijas gadījumā vai būtiskas aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes gadījumā arī ir nepieciešama terapijas pārtraukšana.

Smaga aplastiska anēmija

Sākotnējā zāļu lietošanas shēma

Eltrombopaga lietošanu vajadzētu sākt ar 50 mg devu vienu reizi dienā. Austrum-/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes pacientiem eltrombopaga lietošana jāsāk ar samazinātu devu – pa 25 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ārstēšanu nedrīkst sākt, ja pacientam ir citoģenētiskas patoloģijas 7. hromosomā.

Uzraudzība un devas pielāgošana

Hematoloģiskas atbildes reakcijas sasniegšanai nepieciešama devas titrēšana, parasti līdz 150 mg, kas var aizņemt līdz 16 nedēļām no eltrombopaga lietošanas uzsākšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pielāgot Eltrombopaga devu vajadzētu pielāgot pakāpeniski, palielinot pa 50 mg ik pēc 2 nedēļām, lai sasniegtu mērķa trombocītu skaitu ≥50 000/μl. Pacientiem, kas lieto 25 mg vienu reizi dienā, vajadzētu palielināt devu līdz 50 mg dienā, pirms palielināt devu pa 50 mg. Nedrīkst pārsniegt devu 150 mg eltrombopaga dienā. Ārstēšanas laikā ar eltrombopagu regulāri jākontrolē klīniskie hematoloģiskie raksturlielumi un testu rezultāti, kā arī jākoriģē eltrombopaga lietošanas shēma, ņemot vērā trombocītu skaitu, kā norādīts 3. tabulā.

3. tabula Eltrombopaga devas pielāgošana pacientiem ar smagu aplastisku anēmiju

Trombocītu skaits	Devas pielāgošana vai atbildes reakcija
<50 000/μl pēc vismaz 2 nedēļu ilgās terapijas	Palieliniet dienas devu pa 50 mg, maksimāli līdz 150 mg dienā. Pacientiem, kas lieto 25 mg vienu reizi dienā, palieliniet devu līdz 50 mg dienā, pirms palielināt devu pa 50 mg.
≥50 000/μl līdz ≤150 000/μl	Lietojiet mazāko eltrombopaga devu, kāda nepieciešama, lai saglabātu trombocītu skaitu.
>150 000/μl līdz ≤250 000/μl	Samaziniet dienas devu pa 50 mg. Nogaidiet 2 nedēļas, lai novērtētu šādas rīcības ietekmi un lemtu par jebkādu turpmāku devas pielāgošanu.
>250 000/μl	Pārtrauciet eltrombopaga lietošanu; vismaz uz vienu nedēļu. Kad trombocītu skaits ir ≤100 000/μl, atsāciet terapiju ar dienas devu, kas samazināta par 50 mg.

Pakāpeniska lietošanas pārtraukšana pacientiem ar trīs rindu asins šūnu (leikocīti, eritrocīti un trombocīti) atbildes reakciju

Pacientiem, kas sasniedz triju raksturlielumu atbildes reakciju, ieskaitot neatkarību no pārliešanas, kas ilgst vismaz 8 nedēļas: eltrombopaga devu var samazināt par 50 %.

Ja, lietojot samazinātu devu, skaits pēc 8 nedēļām saglabājas stabils, eltrombopaga lietošana ir jāpārtrauc un jākontrolē asinsaina. Ja trombocītu skaits samazinās līdz <30 000/μl, hemoglobīna līmenis pazeminās līdz <9 g/dl vai absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) <0,5 x 10⁹/l, eltrombopaga lietošanu var atsākt iepriekš lietotajā efektīvajā devā.

Pārtraukšana

Ja pēc 16 eltrombopaga terapijas nedēļām nav hematoloģiskas atbildes reakcijas, terapija ir jāpārtrauc. Ja tiek atklātas jaunas citoģenētiskas patoloģijas, jāizvērtē, vai nevajadzētu pārtraukt eltrombopaga lietošanu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Arī pārmērīgas trombocītu skaita atbildes reakcijas (kā norādīts 3. tabulā) vai nozīmīgu aknu analīžu rezultātu noviržu gadījumā ir jāpārtrauc eltrombopaga lietošana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar traucētu nieru darbību eltrombopags jālieto uzmanīgi un stingrā uzraudzībā, piemēram, nosakot kreatinīna līmeni serumā un/vai veicot urīna analīzes (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Eltrombopagu nedrīkst lietot ITP pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas ≥5), izņemot gadījumus, kad paredzamais ieguvums attaisno konstatēto portālās vēnas trombozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja eltrombopaga lietošana ITP pacientiem ar aknu darbības traucējumiem tiek uzskatīta par nepieciešamu, sākumdevai jābūt 25 mg vienreiz dienā. Uzsākot eltrombopaga lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jāievēro 3 nedēļu intervāls pirms devas palielināšanas.

Pacientiem ar trombocitopēniju, kuriem ir hronisks HCV un viegli aknu darbības traucējumi (pēc *Child-Pugh* skalas ≤6), devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar hronisku HCV un pacientiem ar smagu aplastisku anēmiju, kuriem ir aknu darbības traucējumi, eltrombopaga lietošana jāsāk ar devu 25 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Uzsākot eltrombopaga lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, pirms devas palielināšanas jāievēro 2 nedēļu intervāls.

Pastāv palielināts blakusparādību, tai skaitā aknu dekompensācijas un trombembolisku traucējumu (TET), risks pacientiem ar trombocitopēniju un progresējušu hronisku aknu slimību, ja tie tiek ārstēti ar eltrombopagu, lai sagatavotos invazīvām procedūrām, vai HCV pacientiem, kuri saņem pretvīrusu terapiju (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Ir maz datu par eltrombopaga lietošanu 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar ITP, un nav klīniskās pieredzes par pacientiem ar ITP pēc 85 gadu vecuma. Eltrombopaga klīniskajos pētījumos kopumā nenovēroja klīniski nozīmīgas eltrombopaga lietošanas drošuma atšķirības vismaz 65 gadus veciem pacientiem un gados jaunākiem pacientiem. Cita ziņotā klīniskā pieredze neliecina par atbildes reakcijas atšķirībām starp gados vecākiem un jaunākiem pacientiem, taču lielāku dažu gados vecāku indivīdu jutīgumu nevar izslēgt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dati par eltrombopaga lietošanu HCV un SAA pacientiem, kuri ir vecāki par 75 gadiem, ir ierobežoti. Šādiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Austrum-/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes pacienti

Austrum-/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes pieaugušiem un pediatriem pacientiem, arī aknu darbības traucējumu gadījumā, eltrombopaga terapija jāsaņem ar 25 mg devu vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Jāturpina kontrolēt pacienta trombocītu skaitu un jāievēro turpmākās devas korekcijas standarta kritēriji.

Pediātriskā populācija

Revolade nav ieteicams lietot bērniem ar ITP, kuri jaunāki par vienu gadu, jo dati par drošumu un efektivitāti nav pietiekoši. Eltrombopaga drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadiem) ar hronisku HCV saistītu trombocitopēniju vai SAA, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids (skatīt 6.6. apakšpunktu)

Iekšķīgai lietošanai.

Suspensija jālieto vismaz divas stundas pirms vai četras stundas pēc jebkādiem citiem līdzekļiem, piemēram, antacīdiem, piena produktiem (vai citiem kalciju saturošiem pārtikas produktiem) vai polivalentus katjonus (piemēram, dzelzi, kalciju, magniju, alumīniju, selēnu un cinku) saturošiem minerālvielu uztura bagātinātājiem (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret eltrombopagu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

HCV pacientiem ar trombocitopēniju un progresējušu hronisku aknu slimību, ko definē kā zemu albumīnu koncentrāciju, proti, ≤ 35 g/l, vai aknu slimības terminālas stadijas modeļa (MELD - *Model for End Stage Liver Disease*) indeksa vērtību ≥ 10 , ārstējot ar eltrombopagu kombinācijā ar terapiju uz interferona bāzes, ir palielināts nevēlamo blakusparādību, tai skaitā aknu dekompensācijas ar iespējamu letālu iznākumu un trombembolijas, risks. Turklāt, salīdzinot ar grupu kopumā, šādiem pacientiem (īpaši tiem, kuriem sākotnējā albumīnu koncentrācija bija ≤ 35 g/l), bija neliels ieguvums no ārstēšanas, vērtējot noturīgu viroloģiskās atbildes reakciju (NVAR) sasniegušo pacientu īpatsvaru salīdzinājumā ar placebo. Ārstēšanu ar eltrombopagu šādiem pacientiem drīkst sākt tikai ārsti, kuriem ir pieredze progresējuša HCV ārstēšanā, un tikai tad, ja trombocitopēnijas riska vai pretvīrusu terapijas aizkavēšanas dēļ ir nepieciešama terapeitiska iejaukšanās. Ja ārstēšanu uzskata par klīniski indicētu, nepieciešams rūpīgs šādu pacientu monitorings.

Kombinācija ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem

Nav pierādīts drošums un efektivitāte, lietojot kombinācijā ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem, kuri apstiprināti hroniska C hepatīta ārstēšanai.

Hepatotoksicitātes risks

Eltrombopaga lietošana var izraisīt aknu darbības traucējumus un smagu hepatotoksicitāti, kas var būt dzīvību apdraudoša (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms eltrombopaga lietošanas sākšanas, ik pēc 2 nedēļām devas pielāgošanas fāzē un reizi mēnesī pēc devas stabilizācijas jānosaka alanīnaminotransferāzes (AlAT), aspartātaminotransferāzes (AsAT) un bilirubīna koncentrācija serumā. Eltrombopags inhibē UGT1A1 un OATP1B1, kas var novest pie netiešas hiperbilirubinēmijas. Ja bilirubīna koncentrācija ir paaugstināta, jāveic frakciju noteikšanu. Seruma aknu testu noviržu gadījumā pārbaudes jāatkārto pēc 3 – 5 dienām. Ja novirzes apstiprinās, seruma aknu testi jāveic, līdz novirzes izzūd, stabilizējas vai rādītāji atgriežas sākotnējā līmenī. Eltrombopaga lietošana jāpārtrauc, ja AlAT līmenis paaugstinās (≥ 3 reizes virs normas augšējās robežas [\times NAR] pacientiem ar normālu aknu darbību, vai $\geq 3x$ salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību vai $>5 \times$ NAR (atkarībā, kurš rādītājs ir zemāks) pacientiem, kuriem bijis paaugstināts transamināžu līmenis pirms ārstēšanas) un ir:

- progresējošs vai
- saglabājas ≥ 4 nedēļas, vai
- vienlaikus ir paaugstināts tiešā bilirubīna līmenis, vai
- vienlaikus ir aknu bojājuma klīniskie simptomi vai aknu dekompensācijas pazīmes.

Jaievēro piesardzība, lietojot eltrombopagu pacientiem ar aknu slimību. Lietojot eltrombopagu pacientiem ar ITP un SAA, jāizmanto mazākā sākumdeva. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem stāvoklis stingri jākontrolē (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu dekompensācija (lietošana kopā ar interferonu)

Aknu dekompensācija pacientiem ar hronisku C hepatītu: jāuzrauga pacienti ar zemu albumīnu koncentrāciju (≤ 35 g/l) vai ar sākotnējo MELD vērtību ≥ 10 .

Hroniska HCV pacientiem ar aknu cirozi var būt aknu dekompensācijas risks, saņemot alfa interferona terapiju. Divos kontrolētos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās HCV pacienti ar trombocitopēniju, aknu dekompensāciju (ascītu, aknu encefalopātiju, varikozo vēnu asiņošanu, spontānu bakteriālu peritonītu) eltrombopaga grupā radās biežāk (11 %) nekā placebo grupā (6 %). Pacientiem ar zemu albumīnu koncentrāciju (≤ 35 g/l) vai sākotnējo MELD vērtību ≥ 10 bija 3 reizes lielāks aknu dekompensācijas risks, kā arī palielināts letālu nevēlamo blakusparādību risks salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem bija mazāk progresējusi aknu slimība. Turklāt, salīdzinot ar grupu kopumā, šādiem pacientiem (īpaši tiem, kuriem sākotnējā albumīnu koncentrācija bija ≤ 35 g/l), bija neliels ieguvums no ārstēšanas, vērtējot NVAR sasniegušo pacientu īpatsvaru salīdzinājumā ar placebo. Eltrombopags šādiem pacientiem lietojams tikai pēc rūpīgas sagaidāmā guvuma un riska izvērtēšanas. Pacienti ar šādiem raksturlielumiem rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas aknu dekompensācijas pazīmes un simptomi. Informāciju par zāļu lietošanas pārtraukšanas kritērijiem skatiet attiecīgā interferona zāļu aprakstā. Ja aknu dekompensācijas dēļ tiek pārtraukta pretvīrusu terapija, eltrombopaga lietošana jāpārtrauc.

Trombotiskas/trombemboliskas komplikācijas

Kontrolētos pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar HCV un trombocitopēniju, kuri saņēma interferonu saturošu terapiju (n = 1439), TET radās 38 no 955 ar eltrombopagu ārstētiem pacientiem (4 %) un 6 no 484 pacientiem (1 %) placebo grupā. Trombotiskās/ trombemboliskās komplikācijas, par kurām tika ziņots, ietvēra gan venozas, gan arteriālas komplikācijas. Lielākā daļa TET nebija būtiski un līdz pētījuma beigām bija izzuduši. Visbiežākais TET abās ārstēšanas grupās (2 % ar eltrombopagu ārstēto pacientu pret <1 % placebo grupā) bija vārtu vēnas tromboze. Specifiska saistība laika ziņā starp ārstēšanas sākumu un TET netika konstatēta. Pacientiem ar zemu albumīnu koncentrāciju (≤ 35 g/l) vai MELD vērtību ≥ 10 bija 2 reizes lielāks TET risks nekā pacientiem ar augstāku albumīnu koncentrāciju; pacientiem, kuru vecums bija ≥ 60 gadi, bija 2 reizes lielāks TET risks nekā jaunākiem pacientiem. Eltrombopags šādiem pacientiem lietojams tikai pēc rūpīgas sagaidāmā ieguvuma un riska izvērtēšanas. Pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu TET pazīmes un simptomus.

Konstatēts, ka pacientiem ar hronisku aknu slimību (HAS), kas ārstēti ar 75 mg eltrombopaga vienreiz dienā 2 nedēļas, sagatavojot invazīvām procedūrām, ir palielināts TET risks. Sešiem no 143 (4 %) pieaugušiem pacientiem ar HAS radās TET (visi portālā venozā sistēmā), lietojot eltrombopagu, un divi no 145 (1 %) pacientiem placebo grupā radās TET (viens portālā venozā sistēmā un viens miokarda infarkts). Pieciem no sešiem ar eltrombopagu ārstētiem pacientiem bija trombotiskas komplikācijas pie trombocītu skaita $>200\,000/\mu\text{l}$ un 30 dienu laikā kopš pēdējās eltrombopaga devas lietošanas. Eltrombopags nav indicēts trombocitopēnijas ārstēšanai pacientiem ar hronisku aknu slimību, lai sagatavotos invazīvām procedūrām.

Eltrombopaga klīniskajos pētījumos ITP gadījumā trombemboliju novēroja pacientiem ar zemu un normālu trombocītu skaitu. Jāievēro piesardzība, ordinējot eltrombopagu pacientiem ar zināmiem trombembolijas riska faktoriem, tai skaitā (bet ne tikai) iedzimtiem (piem., Leidena V faktors) vai iegūtiem riska faktoriem (piem., ATIII deficīts, antifosfolipīdu sindroms), gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar ilgstošu imobilizāciju, pacientiem ar ļaundabīgu slimību, pacientiem, kuri lieto kontracepcijas līdzekļus vai hormonu aizstājterapiju, pacientiem, kam veikta ķirurģiska operācija/ bijusi trauma, pacientiem, kuri cieš no aptaukošanās, kā arī smēķētājiem. Rūpīgi jākontrolē trombocītu skaits un, ja trombocītu skaits pārsniedz mērķa līmeni, jāapsver iespēja samazināt devu vai pārtraukt ārstēšanu ar eltrombopagu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir jebkādas etioloģijas TET risks, jāizvērtē riska-ieguvuma līdzsvars.

Refraktāras SAA klīniskajā pētījumā netika identificēts neviens TET gadījums, tomēr šos riskus nevar izslēgt šajā pacientu populācijā ierobežota ārstēto pacientu skaita dēļ. Tā kā lielākā deva ir reģistrēta pacientiem ar SAA (150 mg/dienā) un reakcijas dēļ, TET ir sagaidāmi šajā pacientu populācijā.

Eltrombopagu nedrīkst lietot tādiem pacientiem ar ITP, kuriem ir aknu darbības traucējumi (pēc *Child-Pugh* skalas ≥ 5), ja vien paredzamais ieguvums neatsver konstatēto vārtu vēnas trombozes risku. Ja ārstēšanu uzskata par nepieciešamu, jāievēro piesardzība, lietojot eltrombopagu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Asiņošana pēc eltrombopaga lietošanas pārtraukšanas

Pēc eltrombopaga lietošanas pārtraukšanas iespējama trombocitopēnijas atjaunošanās. Pēc eltrombopaga lietošanas pārtraukšanas vairumam pacientu 2 nedēļu laikā trombocītu skaits samazinās līdz sākotnējam līmenim, kas palielina asiņošanas risku un dažos gadījumos var izraisīt asiņošanu. Šis risks ir lielāks, ja eltrombopaga terapija tiek pārtraukta antikoagulantu vai antitrombocītu līdzekļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā. Ja ārstēšana ar eltrombopagu tiek pārtraukta, ITP terapiju ieteicams atsākt saskaņā ar spēkā esošajām ārstēšanas vadlīnijām. Papildu medicīniskie pasākumi varētu būt antikoagulanta un/vai antiagregantu terapijas pārtraukšana, antikoagulācijas novēršana vai trombocītu atbalsts. Trombocītu skaits jākontrolē reizi nedēļā 4 nedēļas pēc eltrombopaga lietošanas pārtraukšanas.

HCV klīniskajos pētījumos biežāk par kuņģa-zarnu trakta asiņošanas gadījumiem, ieskaitot gadījumus, kas bija nopietni vai ar letālu iznākumu, ziņots pēc peginterferona, ribavirīna un eltrombopaga lietošanas pārtraukšanas. Pēc terapijas pārtraukšanas pacienti jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas jebkādas kuņģa-zarnu trakta asiņošanas pazīmes vai simptomi.

Kaulu smadzeņu retikulīna veidošanās un kaulu smadzeņu fibrozes risks

Eltrombopags var palielināt retikulīna šķiedru veidošanās vai progresēšanas risku kaulu smadzenēs. Šīs atrades nozīme, tāpat kā citu trombopoētīna receptoru (TPO-R) agonistu lietošanas gadījumā, vēl nav noskaidrota.

Pirms eltrombopaga lietošanas uzsākšanas rūpīgi jāizmeklē perifēro asiņu uztriepe, lai noskaidrotu šūnu morfoloģisko patoloģiju sākotnējo līmeni. Pēc stabilas eltrombopaga devas noteikšanas katru mēnesi jāpārbauda pilna asinsaina (PAA), nosakot leukocitāro formulu. Ja vērojamas nenobriedušas vai displāziskas šūnas, perifēro asiņu uztriepē jāpārbauda, vai nav jaunu morfoloģisku patoloģiju vai to pastiprināšanās (piemēram, "asaras piliena" un sarkano asins šūnu ar kodolu, nenobriedušu leukocītu) vai citopēnijas. Ja pacientam rodas jaunas morfoloģiskas izmaiņas vai citopēnija vai tās pastiprinās, jāpārtrauc ārstēšana ar eltrombopagu un jāapsver kaulu smadzeņu biopsijas veikšana, arī iekrāsošana fibrozes konstatēšanai.

Esoša mielodisplastiskā sindroma (MDS) progresēšana

Pastāv teorētisks pieņēmums, ka TPO-R agonisti var stimulēt esošu ļaundabīgu hematoloģisku slimību, piemēram, MDS, progresēšanu. TPO-R agonisti ir augšanas faktori, kas izraisa trombopoētisko cilmes šūnu attīstīšanos, diferenciaciju un trombocītu izveidošanos. TPO-R galvenokārt atrodas uz mieloīdas izcelsmes šūnu virsmas.

Klīniskajos pētījumos ar TPO-R agonistiem pacientiem, kuriem bija MDS, novēroti pārejošas blastu šūnu skaita palielināšanās gadījumi un ziņots par MDS slimības progresēšanas gadījumiem līdz akūtai mieloleikozei (AML).

ITP un SAA diagnoze pieaugušajiem un gados vecākiem pacientiem jāapstiprina, izslēdzot citus klīniskus stāvokļus, kas norit ar trombocitopēniju, īpaši svarīgi ir izslēgt MDS diagnozi. Jāapsver kaulu smadzeņu aspirācijas un biopsijas veikšana slimības un ārstēšanas gaitā, īpaši pacientiem pēc 60 gadu vecuma un pacientiem, kam ir sistēmiski simptomi vai patoloģiskas pazīmes, piemēram, palielināts perifēro blastu šūnu skaits.

Revolade lietošanas efektivitāte un drošums nav noskaidrots trombocitopēnijas MDS dēļ ārstēšanā. Revolade ārpus klīnisko pētījumu ietvariem nedrīkst lietot MDS izraisītas trombocitopēnijas ārstēšanai.

Citoģenētiskas patoloģijas un progresēšana līdz MDS/AML pacientiem ar SAA

Zināms, ka pacientiem ar SAA rodas citoģenētiskas patoloģijas. Nav zināms, vai eltrombopags pacientiem ar SAA palielina citoģenētisku patoloģiju risku. II fāzes refraktāras SAA klīniskajā pētījumā ar eltrombopagu ar sākuma devu 50 mg/dienā (katras divas nedēļas palielinot līdz maksimālajai devai 150 mg/dienā) (ELT112523) novērotā jaunu citoģenētisku patoloģiju sastopamība bija 17,1 % pieaugušo pacientu [7/41 (kur 4 no viņiem bija pārmaiņas 7. hromosomā)]. Laika mediāna pētījumā līdz citoģenētiskai patoloģijai bija 2,9 mēneši.

II fāzes refraktāras SAA klīniskajā pētījumā ar eltrombopagu, lietojot devu 150 mg/dienā (ar korekcijām etnisku vai ar vecumu saistītu indikāciju dēļ) (ELT112523), novērotā jaunu citoģenētisku patoloģiju sastopamība bija 22,6 % pieaugušo pacientu [7/31 (kur 3 no viņiem bija pārmaiņas 7. hromosomā)]. Visiem 7 pacientiem sākotnēji bija normāla citoģenētika. Sešiem pacientiem citoģenētiska patoloģija bija eltrombopaga terapijas 3. mēnesī un vienam pacientam citoģenētiska patoloģija bija 6. mēnesī.

Klīniskajos pētījumos ar eltrombopagu SAA pacientiem 4 % pacientu (5/133) diagnosticēja MDS. Laika mediāna līdz diagnozes uzstādīšanai bija 3 mēneši no eltrombopaga terapijas sākuma.

SAA pacientiem, kuri ir nejūtīgi pret iepriekšējo imūsupresīvo terapiju vai jau saņēmuši nopietnu imūnsupresīvu terapiju, pirms eltrombopaga lietošanas sākšanas, pēc 3 ārstēšanas mēnešiem un pēc tam ik pēc 6 mēnešiem ieteicams veikt kaulu smadzeņu izmeklējumu ar aspirāciju citoģenētiskai pārbaudei. Ja tiek atklātas jaunas citoģenētiskas patoloģijas, jāvērtē, vai ir atbilstoši turpināt eltrombopaga lietošanu.

Ar acīm saistītas pārmaiņas

Toksikoloģiskajos eltrombopaga pētījumos grauzējiem novērota katarakta (skatīt 5.3. apakšpunktu). Kontrolētos pētījumos pacientiem ar HCV un trombocitopēniju, kuri saņēma interferona terapiju (n = 1439), jau iepriekš bijušas kataraktas progresēšanu vai kataraktas epizodi novēroja 8 % pacientu eltrombopaga grupā un 5 % pacientu placebo grupā. HCV pacientiem, kuri lietoja interferonu, ribavirīnu un eltrombopagu, novēroja tīklenes asiņošanu, galvenokārt 1. vai 2. pakāpes (2 % eltrombopaga grupā un 2 % placebo grupā). Asiņošanu novēroja uz tīklenes virsmas (preretināla asiņošana), zem tīklenes (subretināla asiņošana) vai tīklenes audos. Pacientiem ieteicama standarta oftalmoloģiskā kontrole.

QT/QTc intervāla pagarinājums

QTc pētījumā veselīgiem brīvprātīgajiem, kuri saņēma 150 mg eltrombopaga dienā, netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz sirds repolarizāciju. Klīniskajos pētījumos ziņots par QTc intervāla pagarināšanos pacientiem ar ITP un pacientiem ar trombocitopēniju un HCV. Šo QTc intervāla pagarināšanās gadījumu klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Klīniskās atbildes reakcijas pret eltrombopagu zudums

Klīniskās atbildes reakcijas zuduma gadījumā vai ja parādās nespēja saglabāt trombocītu atbildes reakciju ar eltrombopaga terapiju ieteiktajās devu robežās, jānoskaidro cēloniskie faktori, ieskaitot palielinātu retikulīna daudzumu kaulu smadzenēs.

Pediātriskā populācija

Augstāk minētie brīdinājumi un piesardzība par ITP attiecas arī uz pediātrisko populāciju.

Ietekme uz laboratorijas testiem

Eltrombopags ir spilgtā krāsā un tādējādi tam ir iespējama ietekme uz dažiem laboratorijas testiem. Seruma krāsas izmaiņas un ietekme uz kopējā bilirubīna un kreatinīna testiem ziņota pacientiem, kuri lieto Revolade. Ja laboratoro testu rezultāti un klīniskie novērojumi ir pretrunīgi, atkārtojot izmeklējuma veikšanu lietojot citu metodi, var palīdzēt noteikt testa rezultāta ticamību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Eltrombopaga ietekme uz citām zālēm

HMG CoA reduktāzes inhibitori

Eltrombopaga lietošana pa 75 mg vienu reizi dienā 5 dienas ar vienu 10 mg OATP1B1 un BCRP substrāta rosuvastatīna devu 39 veseliem pieaugušiem indivīdiem paaugstināja rosuvastatīna plazmas C_{max} 103 % (90 % ticamības intervāls [TI]: 82 %, 126 %) un $AUC_{0-\infty}$ 55 % (90 % TI: 42 %, 69 %). Paredzama mijiedarbība arī ar citiem HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, tai skaitā atorvastatīnu, fluvastatīnu, lovastatīnu, pravastatīnu un simvastatīnu. Lietojot vienlaikus ar eltrombopagu, jāapsver statīnu devas samazināšana, kā arī rūpīgi jāraugās, vai neparādās statīnu blakusparādības (skatīt 5.2. apakšpunktu).

OATP1B1 un BCRP substrāti

Eltrombopags vienlaikus ar OATP1B1 (piemēram, metotreksāts) un BCRP (piemēram, topotekāns un metotreksāts) substrātiem jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Citohroma P450 substrāti

Pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām eltrombopags (līdz 100 µM) *in vitro* neizraisīja CYP450 enzīmu 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 un 4A9/11 inhibīciju un bija CYP2C8 un CYP2C9 inhibitors, kas noteikts, izmantojot paklitakselu un diklofenaku kā izmēģinājuma substrātus. Lietojot eltrombopagu pa 75 mg vienreiz dienā 7 dienas 24 veseliem vīriešiem, cilvēkiem nenovēroja 1A2 (kofeīna), 2C19 (omeprazola), 2C9 (flurbiprofēna) vai 3A4 (midazolāma) izmēģinājuma substrātu metabolisma nomākumu vai indukciju. Lietojot eltrombopagu vienlaikus ar CYP450 substrātiem, klīniski nozīmīga mijiedarbība nav gaidāma (skatīt 5.2. apakšpunktu).

HCV proteāzes inhibitori

Deva nav jāpielāgo, kad eltrombopagu lieto kopā vai nu ar telaprevīru, vai boceprevīru. Vienas 200 mg eltrombopaga devas lietošana kopā ar 750 mg telaprevīra vienu reizi 8 stundās nemainīja telaprevīra kopējo daudzumu plazmā.

Vienas 200 mg eltrombopaga devas lietošana kopā ar 800 mg boceprevīra vienu reizi 8 stundās nemainīja boceprevīra AUC_(0-τ) plazmā, bet palielināja C_{max} par 20 % un samazināja C_{min} par 32 %. C_{min} samazināšanās klīniskā nozīme nav noskaidrota. Ieteicama pastiprināta klīniskā un laboratoriskā HCV supresijas kontrole.

Citu zāļu ietekme uz eltrombopagu

Ciklosporīns

Eltrombopaga iedarbības samazināšanos novēroja, vienlaicīgi lietojot 200 mg un 600 mg ciklosporīna (BCRP inhibitors). Vienlaicīga ciklosporīna 200 mg lietošana pazemināja eltrombopaga C_{max} un AUC_{0-∞} par attiecīgi 25 % un 18 %. Vienlaicīga ciklosporīna 600 mg lietošana pazemināja eltrombopaga C_{max} un AUC_{0-∞} par attiecīgi 39 % un 24 %. Ārstēšanās kursa laikā eltrombopaga devas pielāgošana ir pieļaujama, pamatojoties uz pacienta trombocītu skaitu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Trombocītu skaits laikā, kad eltrombopagu lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, jākontrolē 2 līdz 3 nedēļas vismaz reizi nedēļā. Pamatojoties uz trombocītu skaitu, var būt nepieciešams palielināt eltrombopaga devu.

Polivalentie katjoni (helācija)

Eltrombopags veido helātus ar polivalentiem katjoniem, piemēram, dzelzi, kalciju, magniju, alumīniju, selēnu un cinku. Vienas eltrombopaga 75 mg devas lietošana kopā ar polivalentu katjonu saturošu antacīdu līdzekli (1524 mg alumīnija hidroksīda un 1425 mg magnija karbonāta) samazināja eltrombopaga plazmas AUC_{0-∞} par 70 % (90 % TI: 64 %, 76 %) un C_{max} par 70 % (90 % TI: 62 %, 76 %). Eltrombopags jālieto vismaz divas stundas pirms vai četras stundas pēc tādiem produktiem kā antacīdie līdzekļi, piena produkti un vai minerālvielu piedevas, kas satur polivalentus katjonus, lai izvairītos no nozīmīga eltrombopaga uzsūkšanās samazinājuma helācijas dēļ (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Lopinavīrs/ritonavīrs

Lietojot eltrombopagu vienlaikus ar lopinavīru/ritonavīru, var samazināties eltrombopaga koncentrācija. Pētījumā ar 40 veselīgiem brīvprātīgajiem pierādīts, ka, lietojot vienlaikus vienreizēju eltrombopaga 100 mg devu ar atkārtotām lopinavīra/ritonavīra 400/100 mg devām divas reizes dienā, eltrombopaga plazmas $AUC_{0-\infty}$ samazinās par 17 % (90 % TI: 6,6 %, 26,6 %). Tādēļ eltrombopags ar lopinavīru/ritonavīru vienlaikus jālieto piesardzīgi. Rūpīgi jākontrolē trombocītu skaits, lai nodrošinātu atbilstošu medicīnisku eltrombopaga devas korekciju, sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar lopinavīru/ritonavīru.

CYP1A2 un CYP2C8 inhibitori un inducētāji

Eltrombopags tiek metabolizēts pa vairākiem ceļiem, tai skaitā CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 un UGT1A3 (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav domājams, ka zāles, kuras inhibē vai inducē vienu enzīmu, varētu būtiski ietekmēt eltrombopaga koncentrāciju plazmā, savukārt zāles, kuras inhibē vai inducē vairākus enzīmus, eltrombopaga koncentrāciju var paaugstināt (piem., fluvoksamīns) vai pazemināt (piem., rifampicīns).

HCV proteāzes inhibitori

Zāļu savstarpējās farmakokinētiskās (FK) mijiedarbības pētījuma rezultāti liecina, ka atkārtotu devu veidā lietots boceprevīrs (800 mg vienu reizi 8 stundās) vai telaprevīrs (750 mg vienu reizi 8 stundās) kopā ar vienu eltrombopaga devu (200 mg) neradīja klīniski nozīmīgas izmaiņas attiecībā uz eltrombopaga ekspozīciju plazmā.

Zāles ITP ārstēšanai

Zāles, ko lietoja ITP ārstēšanai kombinācijā ar eltrombopagu, klīniskajos pētījumos bija kortikosteroīdi, danazols un/vai azatioprīns, intravenozais imūnglobulīns (IVIG) un anti-D imūnglobulīns. Kombinējot eltrombopagu ar citām zālēm ITP ārstēšanai, jākontrolē trombocītu skaits, lai izvairītos no tāda trombocītu skaita rašanās, kas ir ārpus ieteiktajām robežām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar uzturu

Eltrombopaga tabletes vai pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai lietošana kopā ar maltīti, kas satur lielu kalcija daudzumu (piemēram, maltīte, kas satur piena produktus), nozīmīgi samazināja eltrombopaga $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} plazmā. Salīdzinājumā, eltrombopaga lietošana 2 stundas pirms vai 4 stundas pēc maltītes ar lielu kalcija daudzumu vai kopā ar maltīti, kas satur mazu kalcija daudzumu [<50 mg kalcija], eltrombopaga iedarbību plazmā neietekmēja līdz klīniski nozīmīgam līmenim (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienas eltrombopaga 50 mg devas tablešu formā lietošana kopā ar lielu daudzumu kaloriju, lielu daudzumu tauku saturošām brokastīm, kas saturēja piena produktus, samazināja eltrombopaga plazmas vidējo $AUC_{0-\infty}$ par 59 % un vidējo C_{max} par 65 %.

Vienas eltrombopaga 25 mg devas pulvera iekšķīgas suspensijas pagatavošanai lietošana kopā ar lielu daudzumu kalcija, vidēji lielu daudzumu tauku saturošu un vidēji lielu daudzumu kaloriju saturošu maltīti samazināja eltrombopaga plazmas vidējo $AUC_{0-\infty}$ par 75 % un vidējo C_{max} par 79 %. Šī pavājinātā iedarbība samazinājās, kad eltrombopaga 25 mg pulvera iekšķīgas suspensijas pagatavošanai devu lietoja 2 stundas pirms maltītes, kas satur lielu daudzumu kalcija, (vidējais $AUC_{0-\infty}$ samazinājās par 20 % un vidējais C_{max} par 14 %).

Ēdiens ar mazu kalcija saturu (< 50 mg kalcija), to starpā augļi, liess šķiņķis, liellopa gaļa un neuzlabota (nav pievienots kalcijs, magnijs vai dzelzs) augļu sula, neuzlabots sojas piens un neuzlaboti graudaugi, neatkarīgi no kaloriju un tauku daudzuma, eltrombopaga iedarbību plazmā nozīmīgi neietekmēja (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par eltrombopaga lietošanu grūtniecēm vai šo datu apjoms ir ierobežots. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Revolade nav ieteicams grūtniecības laikā.

Reproduktīvā vecuma sievietes/ Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Revolade nav ieteicams lietošanai reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eltrombopags/metabolīti izdalās mātes pienā. Pētījumi ar dzīvniekiem rāda, ka eltrombopags varētu izdalīties pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu), tāpēc risku zīdainim nevar izslēgt. Jālemj, vai pārtraukt barot bērnu ar krūti vai turpināt/uz laiku pārtraukt Revolade terapiju, ņemot vērā krūts barošanas sniegto ieguvumu bērnam un guvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Žurku tēviņiem un mātītēm tāda aktīvās vielas ekspozīcija, kas bija līdzīga kā cilvēkiem, fertilitāti neietekmēja. Risku cilvēkiem tomēr nevar izslēgt (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Eltrombopags nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Izvērtējot pacienta spēju izpildīt darbības, kuras prasa spriestspēju, kustību koordināciju un izziņas spēju, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un eltrombopaga nevēlamo blakusparādību spektrs.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Imūna trombocitopēnija pieaugušiem un pediatriem pacientiem

Revolade drošums bija vērtēts pieaugušiem pacientiem (N=763), apkopojot dubultmaskētus, placebo kontrolētus pētījumus TRA100773A un B, TRA102537 (RAISE) un TRA113765, kuros 403 pacienti lietoja Revolade un 179 – placebo, papildus datiem no pabeigtiem atklāta tipa pētījumiem (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) un TRA112940 (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacienti saņēma pētījuma zāles līdz 8 gadiem (EXTEND). Nozīmīgākās būtiskās blakusparādības ITP un HCV pētījumos bija hepatotoksicitāte un trombozes/trombembolijas gadījumi. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kas radās vismaz 10 % pacientu, bija slikta dūša, caureja, paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis un muguras sāpes.

Revolade drošums pediatriem pacientiem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem) ar iepriekš ārstētu ITP bija pierādīts divos pētījumos (N=171) (skatīt 5.1. apakšpunktu). PETIT2 (TRA115450) bija divdaļīgs, dubultmaskēts un atklāta tipa, randomizēts, placebo kontrolēts pētījums. Pacienti bija randomizēti attiecībā 2:1 un saņēma Revolade (n=63) vai placebo (n=29) līdz 13 nedēļām pētījuma randomizācijas periodā. PETIT (TRA108062) bija trīsdaļīgs, pakāpenisks kohorta, atvērta tipa un dubultmaskēts, randomizēts, placebo kontrolēts pētījums. Pacienti bija randomizēti attiecībā 2:1 un saņēma Revolade (n=44) vai placebo (n=21) līdz 7 nedēļas. Novēroto blakusparādību profils bija salīdzināms ar novēroto pieaugušo populācijā, ar dažām papildu blakusparādībām, kas zemāk esošajā tabulā ir atzīmētas ar *. Visbiežāk novērotās blakusparādības pediatriem 1 gadu veciem un vecākiem pacientiem ar ITP (vairāk kā vai vienādi ar 3 % un vairāk kā placebo) bija augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, klepus, drudzis, sāpes vēderā, orofaringeālas sāpes, zobu sāpes un rinoreja.

Trombocitopēnija pieaugušiem pacientiem ar HCV infekciju

ENABLE 1 (TPL103922 n=716; 715 ārstēti ar eltrombopagu) un ENABLE 2 (TPL108390 n=805) bija randomizēti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti, daudzcentru pētījumi, lai izvērtētu Revolade efektivitāti un drošumu trombocitopēnijas pacientiem ar HCV infekciju, kuri citādi nebija tiesīgi uzsākt pretvīrusu terapiju. HCV pētījumos drošuma populācija sastāvēja no visiem randomizētajiem pacientiem, kuri saņēma dubultmaskētas pētījuma zāles ENABLE 1 (Revolade terapija n=450, placebo n=232) 2 daļā un ENABLE 2 (Revolade terapija n=506, placebo n=252). Pacientus vērtēja atbilstoši saņemtajai ārstēšanai (kopējā drošuma dubultmaskētā populācija, Revolade n=955 un placebo n=484). Būtiskākās biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija hepatotoksicitāte un trombozes/trombembolijas gadījumi. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kas radās vismaz 10 % pacientu, bija galvassāpes, anēmija, samazināta ēstgriba, klepus, slikta dūša, caureja, hiperbilirubinēmija, matu izkrišana, nieze, mialģija, drudzis, nogurums, gripai līdzīga slimība, astēnija, drebuļi un tūska.

Smaga aplastiska anēmija pieaugušiem pacientiem

Revolade lietošanas drošumu smagas aplastiskas anēmijas gadījumā vērtēja vienas grupas, atklātā pētījumā (n = 43), kurā 11 pacienti (26 %) tika ārstēti >6 mēnešus un 7 pacienti (16 %) tika ārstēti >1 gadu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Biežākās nevēlamās blakusparādības, kas radās vismaz 10 % pacientu, bija galvassāpes, reibonis, klepus, orofaringeālas sāpes, rinoreja, slikta dūša, caureja, sāpes vēderā, paaugstināts transamināžu līmenis, artralģija, sāpes ekstremitātēs, muskuļu spazmas, nogurums un drudzis.

Nevēlamo blakusparādību saraksts

Tālāk pa MedDRA orgānu sistēmu klasēm un pēc sastopamības biežuma norādītas nevēlamās blakusparādības ITP pētījumos pieaugušajiem (n = 763), pediatrikos ITP pētījumos (n = 171), HCV pētījumos (n = 1520), SAA pētījumos (n = 43) un pēcreģistrācijas ziņojumos. Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc biežuma, norādot kā pirmās visbiežākās blakusparādības. Katrai blakusparādībai atbilstošā biežuma kategorija ir definēta, izmantojot šādus apzīmējumus (CIOMS III): ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

ITP pētījuma populācija

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Nazofaringīts*, augšējo elpceļu infekcija*
	Bieži	Faringīts, gripa, herpes infekcija mutes dobumā, pneimonija, sinusīts, tonsilīts, elpceļu infekcija, gingivīts
	Retāk	Ādas infekcija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Retāk	Rektosigmoidāls vēzis
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Anēmija, eozinofīlija, leukocitoze, trombocitopēnija, samazināts hemoglobīna līmenis, samazināts leukocītu skaits
	Retāk	Anizocitoze, hemolītiskā anēmija, mielocitoze, palielināts stabīņkodolaino neitrofilo leukocītu skaits, mielocītu klātbūtne, palielināts trombocītu skaits, paaugstināts hemoglobīna līmenis
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Hipokaliēmija, samazināta ēstgriba, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs
	Retāk	Anoreksija, podagra, hipokalcēmija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Miega traucējumi, depresija
	Retāk	Apātija, garastāvokļa pārmaiņas, raudulība
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Parestēzija, hipoestēzija, miegainība, migrēna
	Retāk	Trīce, līdzsvara traucējumi, dizestēzija, hemiparēze, migrēna ar auru, perifēra neiropātija, perifēra sensora neiropātija, runas traucējumi, toksiska neiropātija, vaskulāras galvassāpes
Acu bojājumi	Bieži	Acu sausums, neskaidra redze, sāpes acīs, samazināts redzes asums
	Retāk	Lēcas apduļķošanās, astigmātisms, kortikāla katarakta, pastiprināta asaru veidošanās, tīklenes asiņošana, tīklenes pigmenta epiteliopātija, redzes traucējumi, redzes asuma pārbaudes rezultātu izmaiņas, blefarīts,sausais keratokonjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Sāpes ausīs, vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Tahikardija, akūts miokarda infarkts, kardiovaskulāri traucējumi, cianoze, sinusa tahikardija, QT pagarināšanās elektrokardiogrammā
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Dziļo vēnu tromboze, hematoma
	Retāk	Embolija, virspusējs tromboflebīts, pietvīkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Klepus*
	Bieži	Orofaringeālas sāpes*, rinoreja*
	Retāk	Plaušu embolija, plaušu infarkts, nepatīkama sajūta degunā, pūšļu veidošanās mutes dobumā un rīklē, deguna blakusdobumu traucējumi, miega apnojas sindroms

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša, caureja
	Bieži	Čūlas mutē, zobu sāpes [♦] , vemšana, sāpes vēderā *, mutes dobuma asiņošana, meteorisms * Ļoti bieži pediatriem pacientiem ar ITP
	Retāk	Sausums mutē, sāpes mēlē, jutīgs vēders, izkārnījumu krāsas pārmaiņas, saindēšanās ar uzturu, bieža vēdera izeja, asins vemšana, nepatīkama sajūta mutē
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis †
	Bieži	Paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis †, hiperbilirubinēmija, aknu darbības izmaiņas
	Retāk	Holestāze, aknu bojājums, hepatīts, zāļu izraisīts aknu bojājums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi, alopecija, hiperhidroze, ģeneralizēta nieze, petēhijas
	Retāk	Nātrene, dermatoze, auksti sviedri, eritēma, melanoze, pigmentācijas traucējumi, ādas krāsas pārmaiņas, ādas lobīšanās
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Muguras sāpes
	Bieži	Mialģija, muskuļu spazmas, skeleta-muskuļu sāpes, kaulu sāpes
	Retāk	Muskuļu vājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Proteinūrija, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, trombotiska mikroangiopātija ar nieru mazspēju‡
	Retāk	Nieru mazspēja, leukocitūrija, sarkanās vilkēdes izraisīts nefrīts, niktūrija, proteinūrija, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, palielināta olbaltumvielu/kreatinīna attiecība urīnā
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Menorāģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Drudzis *, sāpes krūtīs, astēnija * Ļoti bieži pediatriem pacientiem ar ITP
	Retāk	Karstuma sajūta, asiņošana asinsvada punkcijas vietā, nervozitāte, brūces iekaisums, vispārēja slikta pašsajūta, svešķermeņa sajūta
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs
	Retāk	Paaugstināts albumīna līmenis asinīs, paaugstināts kopējā olbaltuma līmenis, pazemināts albumīna līmenis asinīs, palielināts urīna pH
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	Saules apdegums

♦ Papildus blakusparādības, kas novērotas pētījumos bērniem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem).

† Kaut arī retāk, alanīnaminotransferāzes un aspartātamīnotransferāzes līmeņa paaugstināšanās var notikt vienlaicīgi.

‡ Grupēts termins ar ieteicamiem terminiem – akūts nieru bojājums un nieru mazspēja

HCV pētījuma populācija (kombinācijā ar pretvīrusu terapiju: interferonu un ribavirīnu)

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Urīnceļu infekcija, augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, nazofaringīts, gripa, herpes infekcija mutes dobumā
	Retāk	Gastroenterīts, faringīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Bieži	Aknu ļaundabīgs audzējs
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija
	Bieži	Limfopēnija
	Retāk	Hemolītiskā anēmija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
	Bieži	Hiperglikēmija, patoloģiska ķermeņa masas samazināšanās
Psihiskie traucējumi	Bieži	Depresija, trauksme, miega traucējumi
	Retāk	Apmulsuma stāvoklis, satraukums
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Reibonis, uzmanības traucējumi, garšas sajūtas pārmaiņas, aknu encefalopātija, letarģija, atmiņas traucējumi, parestēzija
Acu bojājumi	Bieži	Katarakta, tīklenes eksudācija, acs sausums, acu dzelte, tīklenes asiņošana
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirdsklauves
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Klepus
	Bieži	Dispnoja, sāpes mutes dobumā un rīklē, aizdusa pie fiziskas slodzes, produktīvs klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša, caureja
	Bieži	Vemšana, ascīts, sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, dispepsija, sausums mutē, aizcietējums, vēdera uzpūšanās, zobu sāpes, stomatīts, gastroezofageālā atvīļņa slimība, hemoroīdi, diskomforta sajūta vēderā, gastrīts, paplašinātas barības vada vēnas
	Retāk	Barības vada vēnu asiņošana, gastrīts, aftozais stomatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hiperbilirubinēmija, dzelte, zāļu izraisīts aknu bojājums
	Retāk	Vārtu vēnas tromboze, aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Nieze
	Bieži	Izsitumi, sausa āda, ekzēma, niezoši izsitumi, eritēma, hiperhidroze, ģeneralizēta nieze, alopēcija
	Retāk	Ādas bojājums, ādas krāsas izmaiņas, ādas hiperpigmentācija, svīšana naktī
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Muskuļu sāpes
	Bieži	Artralģija, muskuļu spazmas, muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes, kaulu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Trombotiska mikroangiopātija ar nieru mazspēju [†] , dizūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Drudzis, nogurums, gripai līdzīga slimība, astēnija, drebuļi
	Bieži	Aizkaitināmība, sāpes, vispārēja slikta pašsajūta, reakcija injekcijas vietā, nekardiālas sāpes krūškurvī, tūska, perifēra tūska
	Retāk	Nieze injekcijas vietā, izsitumi injekcijas vietā, diskomforta sajūta krūškurvī

Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināta bilirubīna koncentrācija asinīs, samazināta ķermeņa masa, samazināts leukocītu skaits, pazemināta hemoglobīna koncentrācija, samazināts neitrofilo leukocītu skaits, paaugstināta starptautiskā standartizētā koeficienta vērtība, pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, paaugstināta glikozes koncentrācija asinīs, pazemināta albumīnu koncentrācija asinīs
	Retāk	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā

† Grupēts termins ar ieteicamiem terminiem – akūts nieru bojājums un nieru mazspēja

SAA pētījuma populācija

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Blakusparādība
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Neitropēnija, liesas infarkts
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Dzelzs pārslodze, samazināta ēstgriba, hipoglikēmija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	Bieži	Trauksme, depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis
	Bieži	Ģībonis
Acu bojājumi	Bieži	Acs sausums, katarakta, acu dzelte, redzes miglošanās, redzes traucējumi, izgulsnējumi stiklveida ķermenī
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Klepus, orofaringeālas sāpes, rinoreja
	Bieži	Deguna asiņošana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša, smaganu asiņošana, sāpes vēderā
	Bieži	Mutes gļotādas asiņošana, sāpes mutē, vemšana, diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, vēdera pūšanās, disfāģija, izkārnījumu krāsas maiņa, mēles pietūkums, kuņģa-zarnu motilitātes traucējumi, flatulence
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts transamināžu līmenis
	Bieži	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (hiperbilirubinēmija), dzelte
	Nav zināmi	Zāļu izraisīts aknu bojājums * * Par zāļu izraisītu aknu bojājumu ziņots pacientiem ar ITP un HCV
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Petehijas, izsitumi, nieze, nātrene, ādas bojājumi, makulāri izsitumi
	Nav zināmi	Ādas krāsas izmaiņas, ādas hiperpigmentācija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Artralģija, sāpes ekstremitātēs, muskuļu spazmas
	Bieži	Muguras sāpes, mialģija, kaulu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hromatūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums, pireksija, drebuļi
	Bieži	Astēnija, perifēra tūska, savārgums
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Trombotiski/trombemboliski traucējumi (TET)

Trīs kontrolētos un 2 nekontrolētos klīniskajos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar ITP, kuri saņēma eltrombopagu (n = 446), 17 pacientiem radās kopumā 19 TET gadījumi, kas ietvēra (dilstošā rašanās biežuma secībā) dziļo vēnu trombozi (n = 6), plaušu emboliju (n = 6), akūtu miokarda infarktu (n = 2), galvas smadzeņu infarktu (n = 2), emboliju (n = 1) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Placebo kontrolētā pētījumā (n = 288, drošuma grupa) pēc 2 nedēļas ilgas ārstēšanas, gatavojoties invazīvām procedūrām, 6 no 143 (4 %) pieaugušiem pacientiem ar hronisku aknu slimību, lietojot eltrombopagu, radās 7 TET portālā venozā sistēmā un 2 no 145 (1 %) pacientu placebo grupā bija 3 TET. Pieciem no sešiem ar eltrombopagu ārstētiem pacientiem radās TET pie trombocītu skaita >200 000/ μ l.

Pacientiem, kam radās TET, specifiskus riska faktorus nekonstatēja, izņemot trombocītu skaitu \geq 200 000/ μ l (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kontrolētos pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar HCV un trombocitopēniju (n = 1439), 38 no 955 ar eltrombopagu ārstētiem pacientiem (4 %) un 6 no 484 pacientiem (1 %) placebo grupā radās TET. Visbiežākā TET abās ārstēšanas grupās (2 % ar eltrombopagu ārstēto pacientu pret <1 % placebo grupā) bija vārtu vēnas tromboze (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar zemu albumīnu koncentrāciju (\leq 35 g/l) vai MELD vērtību \geq 10 bija 2 reizes lielāks TET risks nekā pacientiem ar augstāku albumīnu koncentrāciju; pacientiem, kuru vecums bija \geq 60 gadi, bija divas reizes lielāks TET risks nekā jaunākiem pacientiem.

Aknu dekompensācija (lietošana kopā ar interferonu)

Hroniska HCV pacientiem ar cirozi var būt aknu dekompensācijas risks, saņemot alfa interferona terapiju. 2 kontrolētos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās HCV pacienti ar trombocitopēniju, aknu dekompensāciju (ascītu, aknu encefalopātiju, varikozo asiņošanu, spontānu bakteriālu peritonītu) eltrombopaga grupā novēroja biežāk (11 %) nekā placebo grupā (6 %). Pacientiem ar zemu albumīnu koncentrāciju (\leq 35 g/l) vai sākotnējo MELD vērtību \geq 10 bija 3 reizes lielāks aknu dekompensācijas risks, kā arī palielināts letālu nevēlamo blakusparādību risks salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem bija mazāk progresējusi aknu slimība. Eltrombopags šādiem pacientiem lietojams tikai pēc rūpīgas sagaidāmā ieguvuma un riska izvērtēšanas. Pacienti ar šādiem raksturlielumiem rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas aknu dekompensācijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Kontrolētos klīniskajos pētījumos ar eltrombopagu hroniskas ITP gadījumā novērota AlAT, AsAT un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šīs atrades parasti bija viegli izteiktas (1. – 2. pakāpe), atgriezeniskas, un vienlaikus nebija klīniski nozīmīgu simptomu, kas liecinātu par traucētu aknu darbību. Trijos placebo kontrolētos pētījumos pieaugušajiem ar ITP 1 pacientam placebo grupā un 1 pacientam eltrombopaga grupā bija 4. pakāpes izmaiņas aknu darbības testos. Divos placebo kontrolētos pētījumos pediatriem pacientiem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem) ar hronisku ITP bija ziņots, ka AlAT \geq 3 x pārsniedza NAR attiecīgi 4,7 % un 0 % eltrombopaga un placebo grupās.

2 kontrolētos HCV pacientu klīniskajos pētījumos AlAT vai AsAT līmeni, kas \geq 3 x pārsniedza NAR, konstatēja attiecīgi 34 % un 38 % eltrombopaga un placebo grupas pacientu. Lielākajai daļai pacientu, kuri lieto eltrombopagu kombinācijā ar peginterferona / ribavirīna terapiju, radās netieša hiperbilirubinēmija. Kopējo bilirubīna vērtību, kas \geq 1,5 x pārsniedz NAR, kopumā novēroja attiecīgi 76 % un 50 % eltrombopaga un placebo grupas pacientu.

Vienas grupas II fāzes monoterapijas refraktāras SAA pētījumā ALAT vai AsAT līmeni, kas >3 x pārsniedza NAR, vienlaicīgi ar kopējo (netiešo) bilirubīna līmeni, kas >1.5 x pārsniedza NAR, ziņoja 5 % pacientu. Kopējā bilirubīna līmenis, kas >1.5 x pārsniedza NAR, radās 14 % pacientu.

Trombocitopēnija pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Trīs kontrolētos klīniskajos pētījumos par ITP īslaicīgu trombocītu skaita samazināšanos līdz līmenim, kas zemāks nekā sākotnējais, pēc ārstēšanas pārtraukšanas eltrombopaga un placebo grupās novēroja attiecīgi 8 % un 8 % (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Palielināts kaulu smadzeņu retikulīna daudzums

Visā programmā nevienam pacientam nebija klīniski nozīmīgu kaulu smadzeņu patoloģiju pazīmju vai klīnisku pārbaužu rezultātu, kas liecinātu par kaulu smadzeņu disfunkciju. Nelielam skaitam pacientu ar ITP pārtrauca eltrombopaga terapiju kaulu smadzeņu retikulīna dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citoģenētiskas patoloģijas

II fāzes refraktāras SAA klīniskajā pētījumā ar eltrombopagu ar sākuma devu 50 mg/dienā (katras 2 nedēļas palielinot līdz maksimālajai devai 150 mg/dienā) (ELT112523) novērotā jaunu citoģenētisku patoloģiju sastopamība bija 17,1 % pieaugušo pacientu [7/41 (kur 4 no viņiem bija pārmaiņas 7. hromosomā)]. Laika mediāna pētījumā līdz citoģenētiskai patoloģijai bija 2,9 mēneši.

II fāzes refraktāras SAA klīniskajā pētījumā ar eltrombopagu, lietojot devu 150 mg/dienā (ar korekcijām etnisku vai ar vecumu saistītu indikāciju dēļ) (ELT112523), novērotā jaunu citoģenētisku patoloģiju sastopamība bija 22,6 % pieaugušo pacientu [7/31 (kur 3 no viņiem bija pārmaiņas 7. hromosomā)]. Visiem 7 pacientiem sākotnēji bija normāla citoģenētika. Sešiem pacientiem citoģenētiska patoloģija bija eltrombopaga terapijas 3. mēnesī un vienam pacientam citoģenētiska patoloģija bija 6. mēnesī.

Laundabīgas asinsrades slimības

Vienas grupas atklātā pētījumā par SAA trim (7 %) pacientiem pēc ārstēšanas ar eltrombopagu diagnosticēts MDS, divos vēl notiekošos pētījumos (ELT116826 un ELT116643) 1/28 (4 %) un 1/62 (2 %) pacientiem katrā pētījumā diagnosticēts MDS vai AML.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā trombocītu skaits var pārmērīgi palielināties un izraisīt trombotiskas/ trombemboliskas komplikācijas. Pārdozēšanas gadījumā jāapsver perorālu metālu katjonu saturošu preparātu, piemēram, kalcija, alumīnija vai magnija preparātu, lietošanu, lai veidotos eltrombopaga helāti un tādējādi mazinātos uzsūkšanās. Rūpīgi jākontrolē trombocītu skaits. Ārstēšana ar eltrombopagu jāatsāk atbilstoši ieteikumiem par devām un lietošanu (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos bija viens ziņojums par pārdozēšanu, kad pacients iekšķīgi bija lietojis 5000 mg eltrombopaga. Ziņotās blakusparādības bija viegli izsitumi, pārejoša bradikardija, AlAT un AsAT līmeņa paaugstināšanās un nogurums. Maksimālais aknu enzīmu līmenis, kas tika noteikts starp 2. un 18. dienu pēc lietošanas, bija: AsAT 1,6 reizes lielāks par NAR, AlAT 3,9 reizes lielāks par NAR un kopējais bilirubīns 2,4 reizes lielāks par NAR. 18. dienā pēc iekšķīgas lietošanas trombocītu skaits bija 672 000/ μ l, un maksimālais trombocītu skaits bija 929 000/ μ l. Pēc ārstēšanas visi traucējumi izzuda bez sekām.

Eltrombopags nozīmīgi neizdalās caur nierēm un lielā mērā saistās ar plazmas proteīniem, tāpēc nav paredzams, ka hemodialīze būtu efektīvs paņēmiens eltrombopaga izvadīšanas veicināšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiski līdzekļi, citi hemostatiski līdzekļi sistēmiskai lietošanai, ATĶ kods: B02BX05.

Darbības mehānisms

TPO ir galvenais citokīns, kas piedalās megakariopoēzes regulācijā un trombocītu veidošanā, un ir endogēnais ligands TPO-R. Eltrombopags mijiedarbojas ar cilvēka TPO-R transmembrānu domēnu un ierosina signālu ķēdi, kas ir līdzīga, bet ne identiska endogēnā trombopoētīna (TPO) izraisītajai, izraisot proliferāciju un diferenciāciju no kaulu smadzeņu cilmes šūnām.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījumi par imūnu (primāru) trombocitopēniju (ITP)

Divos III fāzes, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos RAISE (TRA102537) un TRA100773B un divos atklātos pētījumos REPEAT (TRA108057) un EXTEND (TRA105325) tika vērtēts eltrombopaga lietošanas drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem, kuriem iepriekš bija ārstēta ITP. Kopumā eltrombopagu vismaz 6 mēnešus lietoja 277 pacienti ar ITP un vismaz 1 gadu- 202 pacienti. Vienas grupas II fāzes pētījumā TAPER (CETB115J2411) tika novērtēts eltrombopaga drošums un efektivitāte, un tā spēja izraisīt ilgstošu atbildes reakciju pēc ārstēšanas pārtraukšanas 105 pieaugušiem ITP pacientiem, kuriem bija recidīvs vai kuri nereaģēja uz pirmās līnijas kortikosteroīdu terapiju.

Dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi

RAISE:

197 pacienti ar ITP tika randomizēti attiecībā 2:1, eltrombopags (n = 135) pret placebo (n = 62), un randomizācija tika stratificēta, pamatojoties uz splenektomijas statusu, ITP zāļu lietošanu sākotnēji un uz sākotnējo trombocītu skaitu. Eltrombopaga deva tika pielāgota 6 mēnešu ārstēšanas periodā, pamatojoties uz individuālo trombocītu skaitu. Visi pacienti sāka ārstēšanu ar 50 mg eltrombopaga. No 29. dienas līdz ārstēšanas beigām 15 – 28 % ar eltrombopagu ārstēto pacientu turpināja lietot \leq 25 mg un 29 – 53 % saņēma 75 mg.

Turklāt pacienti varēja samazināt vienlaikus lietoto ITP zāļu devu un saņemt “glābšanas” terapiju atbilstoši vietējiem aprūpes standartiem. Vairāk nekā pusei visu pacientu katrā ārstēšanas grupā iepriekš bija \geq 3 ITP terapijas mēģinājumi, un 36 % bija veikta splenektomija.

Abās ārstēšanas grupās trombocītu skaita mediāna sākotnēji bija 16 000/ μ l un eltrombopaga grupā visās terapijas perioda vizītēs, sākot no 15. dienas, saglabājās virs 50 000/ μ l. Turpretī placebo grupā trombocītu skaita mediāna visā pētījumā saglabājās $<$ 30 000/ μ l.

Trombocītu skaita palielināšanos starp 50 000 un 400 000/ μ l, nelietojot “glābšanas” terapiju, ar eltrombopagu ārstēto grupā 6 mēnešu ārstēšanas periodā sasniedza būtiski vairāk pacientu, $p < 0,001$. Piecdesmit četri procenti ar eltrombopagu ārstēto pacientu un 13 % ar placebo ārstēto pacientu sasniedza šādu atbildes reakcijas līmeni pēc 6 ārstēšanas nedēļām. Līdzīga trombocītu atbildes reakcija saglabājās visā pētījumā, un 6 mēnešu ārstēšanas perioda beigās atbildes reakcija bija 52 % un 16 % pacientu.

4. tabula Sekundārie efektivitātes rezultāti no RAISE

	Eltrombopags n = 135	Placebo n = 62
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji		
Kumulatīvo nedēļu skaits ar trombocītu skaitu $\geq 50\ 000 - 400\ 000/\mu$ l, vidēji (SN)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacienti ar $\geq 75\ %$ rezultātu mērķa robežās (50 000 – 400 000/ μ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> raksturlielums ^a	< 0,001	
Pacienti ar asiņošanu (PVO 1. – 4. pakāpe) jebkurā brīdī 6 mēnešu laikā, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> raksturlielums ^a	0,012	
Pacienti ar asiņošanu (PVO 2. – 4. pakāpe) jebkurā brīdī 6 mēnešu laikā, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> raksturlielums ^a	0,002	
Nepieciešama “glābšanas” terapija, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> raksturlielums ^a	0,001	
Pacienti, kuri sākotnēji saņem ITP terapiju (n)	63	31
Pacienti, kuri veica mēģinājumu samazināt vai pārtraukt sākotnējo terapiju, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> raksturlielums ^a	0,016	

a Loģistiskās regresijas modelis, pielāgots randomizācijas stratifikācijas mainīgajiem raksturlielumiem

b 21 no 63 (33 %) ar eltrombopagu ārstētiem pacientiem, kas sākotnēji lietoja ITP zāles, pilnībā pārtrauca visu sākotnējo ITP zāļu lietošanu.

Sākotnēji vairāk nekā 70 % pacientu ar ITP katrā ārstēšanas grupā ziņoja par asiņošanu (PVO 1. – 4. pakāpe) un attiecīgi vairāk nekā 20 % ziņoja par klīniski nozīmīgu asiņošanu (PVO 2. – 4. pakāpe). To ar eltrombopagu ārstēto pacientu daļa, kuriem bija jebkuras pakāpes asiņošana (1. – 4. pakāpe) un klīniski nozīmīga asiņošana (2. – 4. pakāpe), no 15. dienas līdz ārstēšanas beigām 6 mēnešu ārstēšanas periodā, salīdzinot ar sākumstāvokli, samazinājās par aptuveni 50 %.

TRA100773B:

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu daļa ar atbildes reakciju, kas bija definēti kā pacienti ar ITP, kuriem trombocītu skaits palielinājās līdz $\geq 50\ 000/\mu$ l 43. dienā no sākotnējā līmeņa $< 30\ 000/\mu$ l; pacienti, kuri izstājās priekšlaikus, jo trombocītu skaits bija $> 200\ 000/\mu$ l, tika uzskatīti par pacientiem ar atbildes reakciju, tie, kuri izstājās visu citu iemeslu dēļ, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas, neatkarīgi no trombocītu skaita. Kopumā 114 pacientu ar iepriekš ārstētu ITP tika randomizēti attiecībā 2:1 eltrombopaga (n = 76) un placebo (n = 38) grupās.

5. tabula Efektivitātes rezultāti no TRA100773B

	Eltrombopags n = 74	Placebo n = 38
Galvenie primārie mērķa kritēriji		
Piemēroti efektivitātes analīzei, n	73	37
Pacienti ar trombocītu skaitu $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ pēc ne vairāk kā 42 dienas ilgas zāļu lietošanas (salīdzinot ar sākotnējo skaitu $< 30\ 000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> raksturlielums ^a	<0,001	
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji		
Pacienti, kuriem 43. dienā tika novērtēta asiņošana, n	51	30
Asiņošana (PVO 1. – 4. pakāpe) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> raksturlielums ^a	0,029	

^a Loģistiskās regresijas modelis, pielāgots randomizācijas stratifikācijas mainīgajiem raksturlielumiem

Gan RAISE, gan TRA100773B pētījumos atbildes reakcija pret eltrombopagu, salīdzinot ar placebo, bija līdzīga neatkarīgi no ITP zāļu lietošanas, splenektomijas statusa un sākotnējā trombocītu skaita ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $> 15\ 000/\mu\text{l}$) randomizācijas brīdī.

RAISE un TRA100773B pētījumos pacientu ar ITP, kuriem sākotnējais trombocītu skaits bija $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, apakšgrupā trombocītu skaita mediāna nesasniedza mērķa līmeni ($> 50\ 000/\mu\text{l}$), tomēr abos pētījumos 43 % šo pacientu, kas saņēma eltrombopagu, radās atbildes reakcija pēc 6 nedēļu ilgas terapijas. Bez tam RAISE pētījumā 42 % pacientu, kuru sākotnējais trombocītu skaits bija $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ un kas saņēma eltrombopagu, radās atbildes reakcija 6 mēnešus ilga terapijas perioda beigās. Četrdesmit divi līdz 60 % ar eltrombopagu ārstēto pacientu RAISE pētījumā saņēma 75 mg, sākot no 29. dienas līdz ārstēšanas beigām.

Atklāti nekontrolēti pētījumi

REPEAT (TRA108057):

Šis atklātais, atkārtotu devu pētījums (3 cikli pa 6 ārstēšanas nedēļām, pēc tam 4 nedēļas bez ārstēšanas) parādīja, ka epizodiskas vairāku eltrombopaga kursu lietošanas gadījumā atbildes reakcija nezūd.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopags atklātā pagarinājuma pētījumā tika lietots 302 pacientiem ar ITP, 218 pacienti pabeidza 1 gada, 180 pabeidza 2 gadu, 107 pabeidza 3 gadu, 75 pabeidza 4 gadu, 34 pabeidza 5 gadu un 18 pabeidza 6 gadu ārstēšanu. Trombocītu skaita mediāna bija $19\ 000/\mu\text{l}$ pirms eltrombopaga lietošanas. Trombocītu skaita mediāna 1, 2, 3, 4, 5, 6 un 7 pētījuma gados bija attiecīgi $85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ un $76\ 000/\mu\text{l}$.

TAPER (CETB115J2411):

Šis bija vienas grupas II fāzes pētījums, kurā piedalījās ITP pacienti, kuri tika ārstēti ar eltrombopagu pēc neveiksmīgas pirmās rindas kortikosteroīdu lietošanas neatkarīgi no laika kopš diagnozes noteikšanas. Kopumā pētījumā tika iekļauti 105 pacienti, un viņi sāka ārstēšanu ar eltrombopagu ar 50 mg vienu reizi dienā (25 mg vienu reizi dienā Austrumāzijas/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes pacientiem). Eltrombopaga deva tika pielāgota ārstēšanas periodā, pamatojoties uz individuālu trombocītu skaitu, lai sasniegtu trombocītu skaitu $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.

No 105 pacientiem, kuri tika iekļauti pētījumā un kuri saņēma vismaz vienu eltrombopaga devu, 69 pacienti (65,7 %) pabeidza ārstēšanu un 36 pacienti (34,3 %) priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu.

Ilgstošas atbildes reakcijas analīze bez ārstēšanas

Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars ar ilgstošu atbildes reakciju bez ārstēšanas līdz 12. mēnesim. Pacientiem, kuru trombocītu skaits sasniedza $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ un kuriem trombocītu skaits 2 mēnešus saglabājās ap $100\ 000/\mu\text{l}$ (ne mazāk par $70\ 000/\mu\text{l}$), bija piemēroti eltrombopaga devas samazināšanai un ārstēšanas pārtraukšanai. Lai varētu uzskatīt, ka bez ārstēšanas pacientam ir sasniegta ilgstoša atbildes reakcija, viņa trombocītu skaitam bija jābūt $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, nav asiņošanas gadījumu vai netiek izmantota "glābšanas terapija" gan terapijas samazināšanas periodā, gan pēc ārstēšanas pārtraukšanas līdz 12. mēnesim.

Devas samazināšanas ilgums tika noteikts individuāli atkarībā no sākumdevas un pacienta atbildes reakcijas. Samazināšanas shēmā tika ieteikts samazināt devu par 25 mg ik pēc 2 nedēļām, ja trombocītu skaits ir stabils. Pēc dienas devas samazināšanas līdz 25 mg 2 nedēļas, 25 mg deva tika ievadīta tikai pārdienās 2 nedēļas līdz ārstēšanas pārtraukšanai. Devas samazināšana ar mazāku 12,5 mg soli katru otro nedēļu tika veikta Austrum-/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes pacientiem. Ja notika recidīvs (definēts kā trombocītu skaits $< 30\ 000/\mu\text{l}$), pacientiem tika piedāvāts jauns eltrombopaga kurss ar atbilstošu sākumdevu.

Astoņdesmit deviņi pacienti (84,8 %) sasniedza pilnīgu atbildes reakciju (trombocītu skaits $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$) (1. solis, 6. tabula), un 65 pacienti (61,9 %) saglabāja pilnīgu atbildes reakciju vismaz 2 mēnešus bez trombocītu skaita zem $70\ 000/\mu\text{l}$ (2. solis, 6. tabula). Četrdesmit četriem pacientiem (41,9 %) varēja samazināt eltrombopaga lietošanu līdz ārstēšanas pārtraukšanai, saglabājot trombocītu skaitu $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, bez asiņošanas gadījumiem vai izmantotas "glābšanas terapijas" (3. solis, 6. tabula).

Pētījums sasniedza primāro mērķi, parādot, ka eltrombopags spēj izraisīt ilgstošu atbildes reakciju bez ārstēšanas, nav asiņošanas gadījumu vai netiek izmantota "glābšanas terapija", līdz 12. mēnesim 32 no 105 iekļautajiem pacientiem (30,5 %; $p < 0,0001$; 95 % TI: 21,9; 40,2) (4. solis, 6. tabula). Līdz 24. mēnesim 20 no 105 iekļautajiem pacientiem (19,0 %; 95 % TI: 12,0; 27,9) saglabājās ilgstoša atbildes reakcija bez ārstēšanas, nebija asiņošanas gadījumu vai netika izmantota "glābšanas terapija" (5. solis, 6. tabula).

Ilgstošas atbildes reakcijas ilguma mediāna pēc ārstēšanas pārtraukšanas līdz 12. mēnesim bija 33,3 nedēļas (min max: 4-51), un ilgstošas atbildes reakcijas ilguma mediāna pēc ārstēšanas pārtraukšanas līdz 24. mēnesim bija 88,6 nedēļas (min max: 57-107).

Pēc eltrombopaga devas samazināšanas un terapijas pārtraukšanas 12 pacientiem atbildes reakcija zuda, 8 no viņiem atsāka ārstēšanu ar eltrombopagu un 7 bija atveseļošanās atbildes reakcija.

Divu gadu novērošanas laikā 6 no 105 pacientiem (5,7 %) novēroja trombemboliskus notikumus, no kuriem 3 pacientiem (2,9 %) bija dziļo vēnu tromboze, 1 pacientam (1,0 %) virspusējo vēnu tromboze, 1 pacientam (1,0 %) kavernoza sinusa tromboze, 1 pacientam (1,0 %) cerebrāli traucējumi un 1 pacientam (1,0 %) plaušu embolija. No 6 pacientiem 4 pacientiem novēroja trombemboliskus notikumus, par kuriem ziņots kā par 3. vai augstākas pakāpes, un 4 pacientiem novēroja trombemboliskus notikumus, par kuriem ziņots kā par nopietniem. Nav ziņots par letāliem gadījumiem.

Divdesmit no 105 pacientiem (19,0 %) ārstēšanas laikā, pirms tika sāktas devas pakāpeniska samazināšana, novēroja vieglas vai smagas asiņošanas gadījumus. Pieciem no 65 pacientiem (7,7 %) devas samazināšanas laikā novēroja vieglas vai vidēji smagas asiņošanas gadījumus. Devas samazināšanas laikā smagu asiņošanu nenovēroja. Diviem no 44 pacientiem (4,5 %), kuriem samazināja eltrombopaga devu un pārtrauca ārstēšanu, pēc ārstēšanas pārtraukšanas līdz 12. mēnesim novēroja vieglu vai vidēji smagu asiņošanu. Šajā periodā smagas asiņošanas gadījumu nebija. Nevienam no pacientiem, kuri pārtrauca eltrombopaga lietošanu un uzsāka otro novērošanas gadu, otrā gada laikā netika novēroti asiņošanas gadījumi. 2 gadu novērošanas laikā tika ziņots par diviem letāliem intrakraniālas asiņošanas gadījumiem. Abi notikumi radās ārstēšanas laikā un nebija saistīti ar devas samazināšanu. Notikumi netika uzskatīti par saistītiem ar pētījumā saņemto ārstēšanu.

Vispārējā drošuma analīze atbilst iepriekš ziņotajiem datiem, un riska ieguvuma novērtējums, lietojot eltrombopagu pacientiem ar ITP, nemainījās.

6. tabula Pacientu daļa ar ilgstošu atbildes reakciju bez ārstēšanas 12. mēnesī un 24. mēnesī (pilnas kopas analīze) TAPER pētījumā

	Visi pacienti N=105		Hipotēzes pārbaude	
	n (%)	95 % TI	p- vērtība	Noraidīt H0
1. solis: Pacienti, kuru trombocītu skaits vismaz vienu reizi sasniedza $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
2. solis: Pacienti, kuru trombocītu skaits saglabājās stabils 2 mēnešus pēc $100\ 000/\mu\text{l}$ (neskaitot $<70\ 000/\mu\text{l}$) sasniegšanas.	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
3. solis: Pacienti, kuriem bija iespējams samazināt eltrombopaga devu līdz ārstēšanas pārtraukšanai, saglabājot trombocītu skaitu $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, bez asiņošanas gadījumiem vai jebkādas “glābšanas terapijas” lietošanas.	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
4. solis: Pacienti ar ilgstošu atbildes reakciju bez ārstēšanas līdz 12. mēnesim, trombocītu skaits saglabājās $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, nebija asiņošanas gadījumu vai netika izmantota jebkāda “glābšanas terapija”.	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	$<0,0001^*$	Jā
5. solis: Pacienti ar ilgstošu atbildes reakciju bez ārstēšanas no 12. mēneša līdz 24. mēnesim, saglabājot trombocītu skaitu $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, bez asiņošanas gadījumiem vai jebkāda “glābšanas terapijas” lietošanas.	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N: Pacientu skaits ārstēšanas grupā. Šis ir saucējs procentu (%) aprēķināšanai.

n: Pacientu skaits attiecīgajā kategorijā.

95 % TI biežuma izkliede tika aprēķināta, izmantojot *Clopper-Pearson* precīzu metodi. *Clopper Pearson* tests tika izmantots, lai pārbaudītu, vai respondentu īpatsvars bija $>15\ %$. Tika ziņots par TI un p-vērtībām.

* Norāda statistisko nozīmīgumu (vienpusējs) 0,05 līmenī.

Ārstēšanas atbildes reakcijas analīzes rezultāti pēc laika kopš ITP diagnozes

Tika veikta ad-hoc analīze $n=105$ pacientiem pēc laika kopš ITP diagnozes noteikšanas, lai novērtētu atbildes reakciju uz eltrombopagu četrās dažādās ITP kategorijās pēc laika kopš diagnozes (jaundiagnosticēta ITP <3 mēneši, noturīga ITP 3 līdz <6 mēneši, noturīga ITP 6 līdz ≤ 12 mēnešiem un hroniska ITP > 12 mēneši). 49 % pacientu ($n=51$) ITP diagnoze bija <3 mēneši, 20 % ($n=21$) no 3 līdz <6 mēnešiem, 17 % ($n=18$) no 6 līdz ≤ 12 mēnešiem un 14 % ($n=15$) no >12 mēnešiem.

Līdz datu apkopošanas beigām (2021. gada 22. oktobris) pacienti tika pakļauti eltrombopaga iedarbībai ar mediānu (Q1-Q3) 6,2 mēneši (2,3-12,0 mēnešus). Trombocītu skaita mediāna (Q1-Q3) sākotnēji bija $16\ 000/\mu\text{l}$ (7 800-28 000/ μl).

Trombocītu skaita atbildes reakcija, definēta kā trombocītu skaits $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vismaz vienu reizi līdz 9. nedēļai bez “glābšanas” terapijas tika sasniegta 84 % (95 % TI: 71 % līdz 93 %) pirmreizēji diagnosticētu ITP pacientu, 91 % (95 % TI: 70 % līdz 99 %) un 94 % (95 % TI: 73 % līdz 100 %) pastāvīgu ITP pacientu (t.i., ar ITP diagnozi attiecīgi 3 līdz <6 mēneši un 6 līdz ≤ 12 mēneši), un 87 % (95 % TI: 60 % līdz 98 %) hroniskiem ITP pacientiem.

Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs, kas definēts kā trombocītu skaits $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ vismaz vienu reizi 9. nedēļā bez “glābšanas” terapijas, bija 75 % (95 % TI: 60 % līdz 86 %) pirmreizēji diagnosticētiem ITP pacientiem, 76 % (95 % TI: 53 % līdz 92 %) un 72 % (95 % TI: 47 % līdz 90 %) pacientiem ar pastāvīgu ITP (ITP diagnoze attiecīgi 3 līdz <6 mēneši un 6 līdz ≤ 12 mēneši) un 87 % (95 % TI: 60 % līdz 98 %) hroniskiem ITP pacientiem.

Noturīgas atbildes reakcijas rādītājs, kas definēts kā trombocītu skaits $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vismaz 6 no 8 secīgiem novērtējumiem bez “glābšanas” terapijas pirmajos 6 pētījuma mēnešos, bija 71 % (95 % TI: 56 % līdz 83 %) pirmreizēji diagnosticētiem ITP pacientiem, 81 % (95 % TI: 58 % līdz 95 %) un 72 % (95 % TI: 47 % līdz 90,3 %) pastāvīgiem ITP pacientiem (ITP diagnoze attiecīgi 3 līdz <6 mēneši un 6 līdz ≤ 12 mēneši) un 80 % (95 % TI: 52 % līdz 96 %) hroniskiem ITP pacientiem.

Vērtējot ar PVO asiņošanas skalu, nesen diagnosticētu un pastāvīgu ITP pacientu īpatsvars bez asiņošanas 4. nedēļā svārstījās no 88 % līdz 95 %, salīdzinot ar 37 % līdz 57 % sākumstāvoklī. Hroniskiem ITP pacientiem tas bija 93 %, salīdzinot ar 73 % sākumstāvoklī.

Eltrombopaga drošums bija konsekvents visās ITP kategorijās un atbilst zināmajam drošuma profilam.

Klīniskie pētījumi, kuros eltrombopags salīdzināts ar citām ārstēšanas izvēlēm (piemēram, splenektomiju), nav veikti. Pirms terapijas uzsākšanas jāapsver eltrombopaga ilgtermiņa drošums.

Pediātriskā populācija (vecumā no 1 līdz 17 gadu vecumam)

Eltrombopaga drošums un efektivitāte pediātriskiem pacientiem ir izmeklēta divos pētījumos.

TR115450 (PETIT2):

Primārais mērķa kritērijs bija noturīga atbildes reakcija, ko definēja kā proporciju pacientiem, kuri saņēma eltrombopagu, salīdzinājumā ar placebo, un kuriem dubultmaskētā randomizācijas perioda laikā starp 5 un 12 nedēļu vismaz 6 no 8 nedēļām (nesaņemot “glābšanas” terapiju) bija sasniegts trombocītu skaits $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Pacientiem hroniska ITP bija diagnosticēta jau vismaz vienu gadu un tie bija refraktāri vai recidivēja pēc vismaz vienas iepriekš esošas ITP terapijas vai nespēja turpināt ITP terapiju medicīnisku iemeslu dēļ un trombocītu skaits bija $< 30\ 000/\mu\text{l}$. Deviņdesmit divi pacienti bija randomizēti eltrombopaga (n = 63) vai placebo (n = 29) lietošanai atbilstoši vecumam trijās kohorta stratifikācijas grupās (2:1). Eltrombopaga devu varēja pielāgot atbilstoši individuālam trombocītu skaitam.

Kopumā, primāro mērķa kritēriju (varbūtību attiecība: 18,0 [95 % TI: 2,3; 140,9] p < 0,001) sasniedza ievērojami lielāks eltrombopagu lietojušo pacientu skaits (40 %), salīdzinot ar placebo saņēmušiem pacientiem (3 %), kas bija līdzīgi trijās kohorta vecuma grupās (7. tabula).

7. tabula Ilgstošas trombocītu atbildes reakcijas attiecība atbilstoši vecuma kohortai pediātriskiem pacientiem ar hronisku ITP

	Eltrombopags n/N (%) [95 % TI]	Placebo n/N (%) [95 % TI]
1. kohorta (12 līdz 17 gadi)	9/23 (39 %) [20 %, 61 %]	1/10 (10 %) [0 %, 45 %]
2. kohorta (6 līdz 11 gadi)	11/26 (42 %) [23 %, 63 %]	0/13 (0 %) [N/P]
3. kohorta (1 līdz 5 gadi)	5/14 (36 %) [13 %, 65 %]	0/6 (0 %) [N/P]

Pacientiem, kuri saņēma eltrombopagu, randomizācijas perioda laikā statistiski mazāk bija nepieciešama “glābšanas” terapija, salīdzinot ar placebo saņēmušajiem pacientiem (19 % [12/63] pret 24 % [7/29], p = 0,032).

Sākotnēji 71 % pacientu eltrombopaga grupā un 69 % placebo grupā ziņoja par asiņošanu (1.-4. pakāpe pēc PVO klasifikācijas). 12. nedēļā par asiņošanu ziņojošo pacientu, kuri saņēma eltrombopagu, skaits bija samazinājies uz pusi, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (36 %). Salīdzinājumā, 12. nedēļā par asiņošanu ziņoja 55 % placebo lietojušie pacienti.

Pacientiem bija atļauts samazināt vai pārtraukt sākotnējo ITP terapiju tikai atvērtā pētījuma fāzē un 53 % (8/15) pacienti varēja samazināt (n = 1) vai pārtraukt (n = 7) sākotnējo ITP terapiju, galvenokārt kortikosteroīdus, bez nepieciešamības lietot “glābšanas” terapiju.

TRA108062 (PETIT):

Primārais mērķa kritērijs bija proporcija pacientiem, kuri randomizācijas perioda laikā starp 1. un 6. nedēļu vismaz vienu reizi sasniedza trombocītu skaitu $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Pacientiem ITP bija diagnosticēta vismaz 6 mēnešus un viņi bija refraktāri vai recidivēja pēc vismaz vienas iepriekš esošas ITP terapijas ar trombocītu skaitu $< 30\ 000/\mu\text{l}$ (n = 67). Pētījuma randomizācijas periodā pacienti bija randomizēti eltrombopaga (n = 45) vai placebo (n = 22) lietošanai atbilstoši vecumam trijās kohorta stratifikācijas grupās (2:1). Eltrombopaga devu varēja pielāgot atbilstoši individuālam trombocītu skaitam.

Kopumā primāro mērķa kritēriju (varbūtību attiecība: 4,3 [95 % TI: 1,4, 13,3] p = 0,011) sasniedza nozīmīgi lielāks eltrombopagu lietojušo pacientu skaits (62 %), salīdzinot ar placebo saņēmušiem pacientiem (32 %).

Ilgstoša atbildes reakcija bija redzama 50 % gadījumos no tiem, kuriem novēroja sākotnējo atbildes reakciju 20 no 24 nedēļām PETIT 2 pētījumā un 15 no 24 nedēļām PETIT pētījumā.

Pētījumi par trombocitopēniju, kas saistīta ar hronisku C hepatītu

Eltrombopaga efektivitāti un drošumu trombocitopēnijas ārstēšanā pacientiem ar HCV infekciju novērtēja divos randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos. Pētījumā ENABLE 1 kā pretvīrusu terapiju izmantoja alfa-2a peginterferonu plus ribavirīnu, bet pētījumā ENABLE 2 izmantoja alfa-2b peginterferonu plus ribavirīnu. Tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi pacientiem netika lietoti. Abos pētījumos iesaistīja pacientus ar trombocītu skaitu $< 75\ 000/\mu\text{l}$, un pacienti tika stratificēti atkarībā no trombocītu skaita ($< 50\ 000/\mu\text{l}$ un $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ līdz $< 75\ 000/\mu\text{l}$), skrīninga HCV RNS vērtības ($< 800\ 000\ \text{SV/ml}$ un $\geq 800\ 000\ \text{SV/ml}$) un HCV genotipa (2./3. genotips un 1./4./6. genotips).

Sākotnējie slimības raksturlielumi abos pētījumos bija līdzīgi un atbilstoši tiem, kādi ir raksturīgi HCV pacientu populācijā ar kompensētu cirotisku slimību. Vairumam (64 %) pacientu bija 1. HCV genotips un fibroze ar saaugumiem/ciroze. Trīsdesmit viens procents pacientu bija iepriekš ārstēti ar HCV terapiju, galvenokārt ar pegilēto interferonu plus ribavirīnu. Sākotnējā trombocītu skaita mediānas vērtība abās grupās bija $59\ 500/\mu\text{l}$: 0,8 %, 28 % un 72 % pētījumā iesaistīto pacientu trombocītu skaits bija attiecīgi $< 20\ 000/\mu\text{l}$, $< 50\ 000/\mu\text{l}$ un $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.

Pētījumus veidoja divi posmi — posms pirms pretvīrusu terapijas un pretvīrusu terapijas posms. Posmā pirms pretvīrusu terapijas pacienti nemaskētā veidā saņēma eltrombopagu, lai palielinātu trombocītu skaitu līdz $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) vai līdz $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2). Laika mediāna, lai sasniegtu mērķa trombocītu skaitu $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) vai $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2), bija 2 nedēļas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs abos pētījumos bija noturīga viroloģiskā atbildes reakcija (NVAR), ko noteica pēc tādu pacientu procentuālā daudzuma, kam 24 nedēļas pēc plānotā ārstēšanas posma beigām nebija konstatējama HCV RNS aktivitāte.

Abos HCV pētījumos NVAR ar eltrombopagu ārstēto pacientu grupā radās ievērojami lielākai daļai pacientu (n = 201, 21 %) nekā placebo grupā (n = 65, 13 %) (skatīt 8. tabulu). Tādu pacientu īpatsvara, kam tika sasniegta NVAR, pieaugums bija vērojams visās pēc nrandomizēšanas stratificētajās apakšgrupās (sākotnējais trombocītu skaits ($< 50\ 000$ pret $> 50\ 000$), vīrusu slodze ($< 800\ 000\ \text{SV/ml}$ pret $\geq 800\ 000\ \text{SV/ml}$) un genotips (2./3. pret 1./4./6.)).

8. tabula Viroloģiskā atbildes reakcija pacientiem ar HCV pētījumos ENABLE 1 un ENABLE 2

	Apkopotie dati		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pacientu skaits, kuriem sasniegta trombocītu skaita mērķa vērtība un sāka pretvīrusu terapija ^c	1439/1520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopags	Placebo	Eltrombopags	Placebo	Eltrombopags	Placebo
Pretvīrusu ārstēšanas posmu uzsākušo pacientu kopskaits	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
	Pacienti, kuriem panākta viroloģiska atbildes reakcija, %					
Kopējā NVAR^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV RNS genotips</i>						
2./3. genotips	35	25	35	24	34	25
1./4./6. genotips ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Albumīnu koncentrācija^f</i>						
≤35 g/l	11	8				
>35 g/l	25	16				
<i>MELD vērtība^f</i>						
>10	18	10				
≤10	23	17				

- a Eltrombopags lietots kombinācijā ar alfa-2a peginterferonu (180 µg vienu reizi nedēļā 48 nedēļas pacientiem ar 1./4./6. genotipu; 24 nedēļas pacientiem ar 2./3. genotipu) plus ribavirīnu (800 līdz 1200 mg dienā, sadalot 2 devās, perorāli)
- b Eltrombopags lietots kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu (1,5 µg/kg vienu reizi nedēļā 48 nedēļas pacientiem ar 1./4./6. genotipu; 24 nedēļas pacientiem ar 2./3. genotipu) plus ribavirīnu (800 līdz 1400 mg dienā, sadalot 2 devās, perorāli)
- c Trombocītu skaita mērķa vērtība bija ≥90 000/µl pētījumā ENABLE 1 un ≥100 000/µl pētījumā ENABLE 2. Pētījumā ENABLE 1 pretvīrusu terapijas fāzē tika randomizēti 682 pacienti, bet 2 pacienti pēc tam anulēja piekrišanu, pirms bija saņemta pretvīrusu terapija.
- d *P* vērtība eltrombopagam pret placebo < 0,05
- e 64 % pacientu, kas piedalījās pētījumā ENABLE 1 vai ENABLE 2, bija 1. genotips
- f *Post hoc* analīze

Starp sekundārajām pētījumu atradēm bija arī šādas: starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar eltrombopagu, pretvīrusu terapija priekšlaicīgi tika pārtraukta ievērojami mazākam skaitam pacientu nekā placebo grupā (45 % pret 60 %, $p = <0,0001$). Starp pacientiem, kuri lietoja eltrombopagu, pretvīrusu zāļu devas samazināšana nebija nepieciešama lielākai daļai nekā starp pacientiem, kuri lietoja placebo (45 % pret 27 %). Ārstēšana ar eltrombopagu aizkavēja peginterferona devas samazināšanu un mazināja devas samazināšanas gadījumu skaitu.

Smaga aplastiska anēmija

Eltrombopags pētīts vienas grupas, viena centra, atklātā pētījumā 43 pacientiem ar smagu aplastisku anēmiju un refraktāru trombocitopēniju pēc vismaz vienas iepriekšējas imūnsupresīvas terapijas (IST), kuriem trombocītu skaits bija $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$.

Uzskatīja, ka vairumam pacientiem – 33 (77 %) – ir ‘primāra refraktāra slimība’, kas definēta kā iepriekš nekonstatēta adekvāta atbildes reakcija pret IST jebkurā no asins šūnu rindām. Pārējiem 10 pacientiem bija nepietiekoša trombocītu atbildes reakcija uz iepriekš esošām terapijām. Visas 10 personas bija saņēmušas vismaz 2 iepriekšējas IST shēmas un 50 % bija saņēmuši vismaz 3 iepriekšējas IST shēmas. Pacienti ar Fankoni anēmijas diagnozi, infekciju, kas nepakļāvās atbilstošai terapijai, klona lieluma PNH neitrofilos $\geq 50\%$ netika iekļauti.

Sākotnēji trombocītu skaita mediāna bija $20\ 000/\mu\text{l}$, hemoglobīna mediāna bija $8,4\ \text{g/dl}$, absolūtā neitrofilu skaita (ANS) mediāna bija $0,58 \times 10^9/\text{l}$ un absolūtā retikulocītu skaita mediāna bija $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Astondesmit seši procenti pacientu bija atkarīgi no eritrocītu pārliešanas un 91 % bija atkarīgi no trombocītu pārliešanas. Vairums pacientu (84 %) bija saņēmuši vismaz 2 iepriekšējas imūnsupresīvas terapijas. Trim pacientiem sākotnēji bija citogēnētiskas patoloģijas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija hematoloģiska atbildes reakcija, kas vērtēta pēc 12 eltrombopaga terapijas nedēļām. Hematoloģiska atbildes reakcija bija definēta kā atbilstība vienam vai vairākiem šādiem kritērijiem: 1) trombocītu skaits palielinās līdz $20\ 000/\mu\text{l}$, salīdzinot ar sākotnējo, vai stabils trombocītu skaits, nepastāvot atkarībai no pārliešanas, ir vismaz 8 nedēļas; 2) hemoglobīna līmenis palielinās pa $>1,5\ \text{g/dl}$ vai eritrocītu pārliešanas apjoms samazinās par ≥ 4 vienībām 8 nedēļas pēc kārtas; 3) ANS palielinās pa 100 % vai ANS palielinās $>0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Hematoloģiska atbildes reakcija bija 40 % (17/43 pacientiem; 95 % TI 25, 56), vairums bija vienas rindas atbildes reakcija (13/17, 76 %), tomēr 12. nedēļā bija arī 3 divu asins šūnu rindu un 1 trīs asins šūnu rindu atbildes reakcija. Eltrombopagu pārtrauca lietot pēc 16 nedēļām, ja nenovēroja hematoloģisku atbildes reakciju vai neatkarību no pārliešanas. Pacienti ar atbildes reakciju turpināja ārstēšanu pētījuma pagarinājuma fāzē. Kopumā pētījuma pagarinājuma fāzē iekļāva 14 pacientus. Deviņi no šiem pacientiem sasniedza vairāku asins šūnu rindu atbildes reakciju, 4 no 9 turpināja ārstēšanos, un 5 pārtrauca ārstēšanu ar eltrombopagu un saglabāja atbildes reakciju (novērošanas perioda mediāna: 20,6 mēneši, diapazons: 5,7 līdz 22,5 mēneši). Atlikušie 5 pacienti pārtrauca ārstēšanos, 3 no tiem - recidīva dēļ 3 mēnešī paplašinātās vizītes laikā.

Ārstēšanas laikā ar eltrombopagu 59 % (23/39) kļuva neatkarīgi no trombocītu pārliešanas (28 dienas bez trombocītu pārliešanas) un 27 % (10/37) kļuva neatkarīgi no eritrocītu masas (RBC – *Red blood cells*) pārliešanas (56 dienas bez RBC pārliešanas). Garākais no trombocītu pārliešanas brīvais periods pacientiem bez atbildes reakcijas bija 27 dienas (mediāna). Garākais no trombocītu pārliešanas brīvais periods pacientiem ar atbildes reakciju bija 287 dienas (mediāna). Garākais no RBC pārliešanas brīvais periods pacientiem bez atbildes reakcijas bija 29 dienas (mediāna). Garākais no RBC brīvais periods pacientiem ar atbildes reakciju bija 266 dienas (mediāna).

Vairāk nekā 50 % pacientu, kam bija atbildes reakcija un kas sākotnēji bija atkarīgi no pārliešanas, nepieciešamība gan pēc trombocītu, gan RBC pārliešanas samazinājās par $>80\%$, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Sākotnējie rezultāti no atbalstošā pētījuma (pētījums ELT116826) (notiekošs nerandomizēts II fāzes vienas grupas atklāts pētījums rezistentiem SAA pacientiem) uzrādīja atbilstošus rezultātus. Dati ir ierobežoti līdz 21 no sākotnēji plānotajiem 60 pacientiem ar hematoloģisku atbildes reakciju, par ko ziņoja 52 % no pacientiem 6 mēnešos.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētika

Eltrombopaga plazmas koncentrācijas-laika dati, kas apkopoti 88 pacientiem ar ITP pētījumos TRA100773A un TRA100773B, populācijas FK analizē tika apvienoti ar 111 veselu pieaugušu pacientu datiem. Parādīti eltrombopaga $AUC_{(0-\tau)}$ un C_{max} raksturlielumi plazmā pacientiem ar ITP (9. tabula).

9. tabula Ģeometriskie vidējie (95 % ticamības intervāls) eltrombopaga farmakokinētiskie parametri līdzsvara koncentrācijā plazmā pieaugušajiem ar ITP

Eltrombopaga deva, reizi dienā	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ^a , $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	C_{max} ^a , $\mu\text{g}/\text{ml}$
30 mg	28	47 (39; 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88; 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143; 198)	12,7 (11,0; 14,5)

a $AUC_{(0-\tau)}$ un C_{max} balstīti uz populācijas FK *post-hoc* novērtējumiem.

Eltrombopaga plazmas koncentrācijas-laika dati, kas apkopoti 590 pacientiem ar HCV, kuras bija iesaistītas III fāzes pētījumos TPL103922/ENABLE 1 un TPL108390/ENABLE 2, tika apvienoti ar datiem par pacientiem ar HCV, kuri bija iesaistīti II fāzes pētījumā TPL102357, un par veselīgiem pieaugušajiem, kuri bija piedalījušies populācijas FK analizē. Aplēses par eltrombopaga plazmas C_{max} un $AUC_{(0-\tau)}$ vērtībām pacientiem ar HCV, kuri bija iesaistīti III fāzes pētījumos, ir attēlotas 10. tabulā, norādot visas pētītās devas.

10. tabula Ģeometriskie vidējie (95 % TI) eltrombopaga farmakokinētiskie parametri līdzsvara koncentrācijā plazmā pacientiem ar hronisku HCV

Eltrombopaga deva (vienreiz dienā)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
25 mg	330	118 (109; 128)	6,40 (5,97; 6,86)
50 mg	119	166 (143; 192)	9,08 (7,96; 10,35)
75 mg	45	301 (250; 363)	16,71 (14,26; 19,58)
100 mg	96	354 (304; 411)	19,19 (16,81; 21,91)

Dati attēloti kā ģeometriskā vidējā vērtība (95 % TI).

Dati par $AUC_{(0-\tau)}$ un C_{max} iegūti no populācijas FK *post-hoc* aplēsēm, ņemot vērā lielāko devu katram pacientam.

Uzsūkšanās un biopieejamība

Eltrombopags uzsūcas, maksimālo koncentrāciju sasniedzot 2 - 6 stundas pēc perorālas lietošanas. Eltrombopaga lietošana vienlaikus ar antacīdiem līdzekļiem un citiem produktiem, kas satur polivalentus katjonus, piemēram, ar piena produktiem un minerālvielu preparātiem, nozīmīgi mazina kopējo eltrombopaga iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Relatīvā biopieejamības pētījumā pieaugušajiem eltrombopaga pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai izraisīja par 22 % augstāku $AUC_{(0-\infty)}$ līmeni plazmā nekā apvalkoto tablešu zāļu formā. Eltrombopaga absolūtā perorālā biopieejamība pēc lietošanas cilvēkam nav noskaidrota. Ņemot vērā izdalīšanos urīnā un ar izkārnījumiem izvadītos metabolītus, aprēķināts, ka ar zālēm saistītā materiāla perorālā uzsūkšanās pēc vienas 75 mg eltrombopaga šķīduma devas lietošanas ir vismaz 52 %.

Izkliede

Eltrombopags lielā mērā saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem (>99,9 %), galvenokārt ar albumīnu. Eltrombopags ir BCRP substrāts, bet nav P-glikoproteīna vai OATP1B1 substrāts.

Biotransformācija

Eltrombopags primāri tiek metabolizēts šķeļot, oksidējot un savienojot ar glikuronskābi, glutationu vai cisteīnu. Pētījumā cilvēkam ar radioaktīvi iezīmētu vielu eltrombopags veidoja aptuveni 64 % no plazmas radioaktīvā oglekļa AUC_{0-∞}. Atklāti arī mazāk nozīmīgi metabolīti, kas veidojušies glikuronidācijā un oksidācijā. *In vitro* pētījumi liecina, ka CYP1A2 un CYP2C8 nodrošina eltrombopaga oksidatīvo metabolismu. Uridīna difosfoglikuroniltransferāze UGT1A1 un UGT1A3 nodrošina glikuronidāciju, un baktērijas gremošanas trakta distālajā galā varētu piedalīties šķeļšanā.

Eliminācija

Absorbētais eltrombopags tiek plaši metabolizēts. Galvenais eltrombopaga izvadīšanas ceļš ir ar izkārnījumiem (59 %), 31 % devas ir konstatējams urīnā metabolītu veidā. Neizmainīta sākotnējā viela (eltrombopags) urīnā nav atklāta. Neizmainīts eltrombopags, kas izdalīts ar izkārnījumiem, atbilst aptuveni 20 % devas. Eltrombopaga plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 21 – 32 stundas.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Pamatojoties uz pētījumiem cilvēkam ar radioaktīvi iezīmētu eltrombopagu, glikuronidācijai ir maza nozīme eltrombopaga metabolismā. Cilvēka aknu mikrosomu pētījumos konstatēts, ka UGT1A1 un UGT1A3 ir enzīmi, kas nodrošina eltrombopaga glikuronidāciju. Eltrombopags bija vairāku UGT enzīmu inhibitori *in vitro*. Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība, ietverot glikuronidāciju, nav paredzama, jo atsevišķi UGT enzīmi maz piedalās eltrombopaga glikuronidācijā.

Aptuveni 21 % eltrombopaga devas varētu būt pakļauts oksidatīvajam metabolismam. Cilvēka aknu mikrosomu pētījumi atklāja, ka CYP1A2 un CYP2C8 ir enzīmi, kas nodrošina eltrombopaga oksidēšanu. Pamatojoties uz *in vitro* un *in vivo* datiem, eltrombopags neinhibē un neinducē CYP enzīmus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vitro pētījumi liecina, ka eltrombopags ir OATP1B1 transportētāja inhibitors un BCRP transportētāja inhibitors, kā arī klīniskā zāļu mijiedarbības pētījumā eltrombopags palielināja OATP1B1 un BCRP substrāta rosuvastatīna iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Klīniskajos eltrombopaga pētījumos tika ieteikts staģīnu devu samazināt par 50 %.

Eltrombopags veido helātus ar polivalentiem katjoniem, piemēram, dzelzi, kalciju, magniju, alumīniju, selēnu un cinku (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

In vitro pētījumi liecina, ka eltrombopags nav organiskā anjonu transportiera polipeptīda OATP1B1 substrāts, bet ir šī transportiera inhibitors (IC₅₀ rādītājs 2,7 μM [1,2 μg/ml]). *In vitro* pētījumi liecina arī, ka eltrombopags ir krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substrāts un inhibitors [IC₅₀ rādītājs 2,7 μM (1,2 μg/ml)].

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Eltrombopaga farmakokinētika pēc eltrombopaga ir pētīta lietošanas pieaugušiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pēc vienas 50 mg devas lietošanas eltrombopaga $AUC_{0-\infty}$ pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem bija par 32 - 36 % mazāks un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem par 60 % mazāks nekā veselīgiem brīvprātīgajiem. Starp pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un veselīgiem brīvprātīgajiem tika konstatēta kopējās iedarbības būtiska variabilitāte un nozīmīga pārklāšanās. Nesaisītā eltrombopaga (aktīvā) koncentrācija netika noteikta šīm ar olbaltumiem lielā mērā saistītajām zālēm. Pacientiem ar traucētu nieru darbību eltrombopags jālieto piesardzīgi un stingrā uzraudzībā, piemēram, nosakot kreatinīna līmeni serumā un/vai veicot urīna analīzi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nav veikti pētījumi par eltrombopaga efektivitāti un drošumu pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem vai aknu darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Eltrombopaga farmakokinētika pēc eltrombopaga lietošanas ir pētīta pieaugušiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pēc vienas 50 mg devas lietošanas eltrombopaga $AUC_{0-\infty}$ pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija par 41 % un pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem par 80 - 93 % lielāks nekā veselīgiem brīvprātīgajiem. Starp pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un veselīgiem brīvprātīgajiem tika konstatēta kopējās iedarbības būtiska variabilitāte un nozīmīga pārklāšanās. Nesaisītā eltrombopaga (aktīvā) koncentrācija netika noteikta šīm ar olbaltumiem lielā mērā saistītajām zālēm.

Aknu darbības traucējumu ietekme uz eltrombopaga farmakokinētiku pēc atkārtotas lietošanas tika vērtēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi 28 veselīgiem pieaugušajiem un 714 pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (673 pacientiem ar HCV un 41 pacientam ar citas etioloģijas hronisku aknu slimību). No 714 pacientiem 642 bija viegli aknu darbības traucējumi, 67 bija vidēji smagi aknu darbības traucējumi un 2 bija smagi aknu darbības traucējumi. Salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija aptuveni par 111 % (95 % TI: 45 % līdz 283 %) augstāka eltrombopaga plazmas $AUC_{(0-\tau)}$ vērtība, bet pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija aptuveni par 183 % (95 % TI: 90 % līdz 459 %) augstāka eltrombopaga plazmas $AUC_{(0-\tau)}$ vērtība.

Tādēļ eltrombopagu nedrīkst lietot pacientiem ar ITP un aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas ≥ 5), izņemot gadījumus, kad paredzamais ieguvums attaisno konstatēto portālās vēnas trombozes risku (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar HCV eltrombopaga lietošana jāsāk ar devu 25 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rase

Austrumāzijas etniskās piederības ietekme uz eltrombopaga farmakokinētiku tika vērtēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi 111 veselīgiem pieaugušajiem (31 Austrumāzijas izcelsmes) un 88 pacientiem ar ITP (18 Austrumāzijas izcelsmes). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes novērtējumu, Austrumāzijas izcelsmes ITP pacientiem eltrombopaga $AUC_{(0-\tau)}$ plazmas raksturlielumi bija par aptuveni 49 % lielāki nekā pārējiem ITP pacientiem, salīdzinot ar ne-Austrumāzijas pacientiem, kuri pārsvarā piederēja baltajai rasei, nekoriģējot pēc ķermeņa masas atšķirībām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Austrum-/Dienvidaustrumāzijas etniskās piederības ietekmi uz eltrombopaga farmakokinētiku vērtēja populācijas farmakokinētikas analīzē, izmantojot datus par 635 pacientiem ar HCV (145 pacienti ar Austrumāzijas un 69 pacienti ar Dienvidaustrumāzijas izcelsmi). Pamatojoties uz aplēsēm no populācijas farmakokinētikas analīzes, pacientiem ar Austrum-/Dienvidaustrumāzijas izcelsmi bija aptuveni par 55 % augstāka eltrombopaga plazmas $AUC_{(0-\tau)}$ vērtība nekā citu rasu pacientiem, no kuriem lielākā daļa bija baltās rases pārstāvji (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dzimums

Dzimuma ietekme uz eltrombopaga farmakokinētiku tika vērtēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi 111 veseliem pieaugušajiem (14 sievietēm) un 88 pacientiem ar ITP (57 sievietēm). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes novērtējumu, ITP pacientēm eltrombopaga $AUC_{(0-\tau)}$ plazmas raksturlielumi bija par aptuveni 23 % lielāki nekā vīriešu dzimuma pacientiem, nekoriģējot pēc ķermeņa masas atšķirībām.

Dzimuma ietekmi uz eltrombopaga farmakokinētiku vērtēja populācijas farmakokinētikas analīzē, izmantojot datus par 635 pacientiem ar HCV (260 sievietes). Pamatojoties uz modeļa aplēsēm, sieviešu dzimuma pacientēm ar HCV bija aptuveni par 41 % augstāka eltrombopaga plazmas $AUC_{(0-\tau)}$ vērtība nekā pacientiem-vīriešiem.

Vecums

Vecuma ietekmi uz eltrombopaga farmakokinētiku vērtēja populācijas farmakokinētikas analīzē, izmantojot datus par 28 veseliem indivīdiem, 673 pacientiem ar HCV un 41 pacientu ar citas etioloģijas hronisku aknu slimību; pacientu vecums bija no 19 līdz 74 gadiem. FK dati par eltrombopaga lietošanu pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, nav pieejami. Pamatojoties uz modeļa aplēsēm, gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) bija aptuveni par 41 % augstākas eltrombopaga plazmas $AUC_{(0-\tau)}$ vērtības nekā gados jaunākiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija (vecumā no 1 līdz 17 gadu vecumam)

Eltrombopaga farmakokinētika bija pētīta 168 pediātriskiem pacientiem, lietojot vienu reizi dienā divos pētījumos - TRA108062/PETIT un TRA115450/PETIT-2. Šķietamais eltrombopaga plazmas klīrenss (CL/F) palielinājās, pieaugot ķermeņa masai. Rases un dzimuma ietekme uz eltrombopaga CL/F rādītājiem bija vienāda pediātriskiem un pieaugušiem pacientiem. Austrum-/Dienvidaustrumāzijas pediātriskiem ITP pacientiem bija aptuveni par 43 % augstāki eltrombopaga plazmas $AUC_{(0-\tau)}$ rādītāji, salīdzinot ar ne-Āzijas pacientiem. Sieviešu dzimuma pediātriskām pacientēm ar ITP bija aptuveni par 25 % augstāki eltrombopaga plazmas $AUC_{(0-\tau)}$ rādītāji, salīdzinot ar vīriešu dzimuma pacientiem.

Eltrombopaga farmakokinētikas raksturlielumi pediātriskiem pacientiem ar ITP ir parādīti 11. tabulā.

11. tabula Eltrombopaga vidējie ģeometriskie (95 % TI) farmakokinētikas rādītāji koncentrācijas līdzsvara stāvoklī plazmā pediātriskiem pacientiem ar ITP (lietojot 50 mg vienu reizi dienā)

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

Dati uzrādīti kā ģeometriskais vidējais (95 % TI). $AUC_{(0-\tau)}$ un C_{max} balstīti uz populācijas farmakokinētikas post-hoc aprēķiniem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Drošuma farmakoloģija un atkārtotu devu toksicitāte

Eltrombopags TPO receptoru specifiskuma dēļ nestimulē trombocītu veidošanos pelēm, žurkām un suņiem unikālā. Tāpēc dati par šiem dzīvniekiem pilnībā nemodelē iespējamās blakusparādības, kas saistītas ar eltrombopaga farmakoloģiju cilvēkam, tai skaitā reprodukcijas un kancerogenitātes pētījumos.

Grauzējiem atklāta ar ārstēšanu saistīta katarakta, kas bija atkarīga no devas un laika. Sešas un vairāk reizes pārsniedzot pieaugušiem cilvēkiem ar ITP paredzamo kopējo klīnisko iedarbību lietojot 75 mg dienā un trīs reizes pārsniedzot pieaugušiem cilvēkiem ar HCV paredzamo kopējo klīnisko iedarbību ar devu 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC, kataraktu konstatēja pelēm pēc 6 nedēļu un žurkām pēc 28 nedēļu ilgas zāļu lietošanas. Četras un vairāk reizes pārsniedzot cilvēkiem ar ITP paredzamo kopējo klīnisko iedarbību ar devu 75 mg dienā un divas reizes pārsniedzot cilvēkiem ar HCV paredzamo kopējo klīnisko iedarbību saņemot 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC, kataraktu konstatēja pelēm pēc 13 nedēļu un žurkām pēc 39 nedēļu ilgas preparāta lietošanas. Juvenīlām žurkām pirms zīdīšanas pārtraukšanas no 4-32 dienai (zāļu lietošanas beigu posmā vecums aptuveni pielīdzināms 2 gadus vecam cilvēka bērnam), lietojot nepanesamas devas pa 75 mg/dienā, kas 9 reizes pārsniedza maksimālo klīnisko iedarbību pediatriem ITP pacientiem, pamatojoties uz AUC, novēroja acu apduļķošanu (histoloģiska izmeklēšana nav veikta). Tomēr juvenīlām žurkām kataraktu nenovēroja, lietojot panesamas devas, kas 5 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību pediatriem ITP pacientiem cilvēkiem, pamatojoties uz AUC. Pieaugušiem suņiem pēc 52 nedēļu ilgas lietošanas, 2 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devu 75 mg dienā, un nodrošinot identisku kopējo klīnisko iedarbību kā cilvēkam ar HCV, lietojot 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC, kataraktu nenovēroja.

Līdz 14 dienu ilgos pētījumos pelēm un žurkām pie kopējās iedarbības, kas parasti bija saistīta ar saslimstību un mirstību, tika konstatēta toksiska ietekme uz nieru kanāliņiem. Toksiska ietekme uz nieru kanāliņiem tika novērota arī 2 gadu perorālās kancerogenitātes pētījumā pelēm, lietojot 25, 75 un 150 mg/kg dienas devas. Lietojot mazākas devas, ietekme nebija tik stipra un tai bija raksturīgas dažādas reģeneratīvas pārmaiņas. Kopējā iedarbība, lietojot mazāko devu, 1,2 vai 0,8 reizes pārsniedza kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot 75 mg dienā, un atbilda 0,6 reizēm kopējās klīniskās iedarbības cilvēkam ar HCV, lietojot devu 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC. Žurkām pēc 28 nedēļu lietošanas un suņiem pēc 52 nedēļu lietošanas, kopējai iedarbībai 4 un 2 reizes pārsniedzot kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam pieaugušiem pacientiem ar ITP, un 3 un 2 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkam pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devu 75 mg dienā, un 2 reizes pārsniedzot un nodrošinot identisku kopējo klīnisko iedarbību kā cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC, ietekmi uz nierēm nenovēroja.

Pelēm, žurkām un suņiem, lietojot devas, kas bija saistītas ar saslimstību un mirstību vai kam bija slikta panesamība, konstatēta hepatocītu deģenerācija un/vai nekroze, bieži to pavadīja paaugstināts aknu enzīmu līmenis serumā. Pēc ilgstošas lietošanas žurkām (28 nedēļas) vai suņiem (52 nedēļas), kopējai iedarbībai 4 un 2 reizes pārsniedzot kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam pieaugušiem pacientiem ar ITP, un 3 un 2 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkam pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un 2 reizes pārsniedzot un nodrošinot identisku kopējo klīnisko iedarbību kā cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC, ietekmi uz aknām nekonstatēja.

Lietojot slikti panesamas devas īslaicīgos pētījumos, žurkām un suņiem (>10 vai 7 reizes pārsniedzot kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un >4 reizes pārsniedzot kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC) samazinājās retikulocītu skaits un tika novērota reģeneratīva kaulu smadzeņu eritroīda hiperplāzija (tikai žurkām). Pēc lietošanas līdz 28 nedēļām žurkām, līdz 52 nedēļām suņiem un līdz 2 gadiem pelēm vai žurkām maksimālajās panesamajās devās, kas bija attiecīgi 2-4 reizes lielākas nekā kopējā klīniskā iedarbība cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem

pacientiem ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un ≤ 2 reizes lielākas nekā kopējā klīniskā iedarbība cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC, nozīmīgu ietekmi uz eritrocītu masu vai retikulocītu skaitu nekonstatēja.

28 nedēļu toksicitātes pētījumā žurkām ar nepanesamu dienas devu – 60 mg/kg (6 vai 4 reizes lielāka nekā kopējā klīniskā iedarbība cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un 3 reizes lielāka nekā kopējā klīniskā iedarbība cilvēkam ar HCV pie lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC) tika konstatēta endosteāla hiperostoze. Pelēm vai žurkām pēc iedarbības visu mūžu (2 gadus), 4 vai 2 reizes pārsniedzot kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot 75 mg devu dienā un 2 reizes pārsniedzot kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam ar HCV, lietojot 100 mg devu dienā, pamatojoties uz AUC, kaulu pārmaiņas netika novērotas.

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Eltrombopags nebija kancerogēns pelēm, lietojot līdz 75 mg/kg dienā, vai žurkām, lietojot līdz 40 mg/kg dienas devas (kopējā iedarbība līdz 4 vai 2 reizēm pārsniedz kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un 2 reizes pārsniedz kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC). Eltrombopags nebija mutagēns vai klastogēns baktēriju mutācijas testā vai divos *in vivo* testos žurkām (kodoliņu un neplānotas DNS sintēzes testā, 10 vai 8 reizes pārsniedzot kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un 7 reizes pārsniedzot kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz C_{max}). *In vitro* peles limfomas testā eltrombopags bija margināli pozitīvs (<3 reizes palielinājās mutāciju biežums). Šīs *in vitro* un *in vivo* atrades liecina, ka eltrombopags nerada genotoksisku risku cilvēkam.

Reproduktīvā toksicitāte

Eltrombopags neietekmēja mātīšu auglību, agrīno embrija attīstību un embrija/augļa attīstību žurkām, lietojot līdz 20 mg/kg dienā (2 reizes pārsniedz kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam pieaugušiem vai pusaudžiem (12-17 gadi) ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un atbilst kopējai klīniskajai iedarbībai cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC). Nebija arī ietekmes uz embrija/augļa attīstību trušiem, lietojot lielāko pārbaudīto devu - līdz 150 mg/kg dienā (atbilst 0,3 līdz 0,5 reizēm kopējās klīniskās iedarbības cilvēkam ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC). Tomēr mātītei toksiskā devā – 60 mg/kg dienā (6 reizes lielāka nekā kopējā klīniskā iedarbība cilvēkam ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un 3 reizes lielāka nekā kopējā klīniskā iedarbība cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC) – žurkām ārstēšana ar eltrombopagu mātīšu auglības pētījumā bija saistīta ar embriju letalitāti (palielināta pirms- un pēc-implantācijas bojāeja), samazinātu augļa ķermeņa masu un gravīdas dzemdes masu, kā arī retu kakla ribi sastopamību un samazinātu augļa ķermeņa masu embrija/augļa attīstības pētījumā. Eltrombopagu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja sagaidāmais ieguvums atsver iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu). Eltrombopags neietekmēja tēviņu auglību žurkām, lietojot līdz 40 mg/kg dienā – lielāko pārbaudīto devu (3 reizes pārsniedz kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un 2 reizes pārsniedz kopējo klīnisko iedarbību cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC). Pre- un postnatālās attīstības pētījumā žurkām nebija nevēlamas ietekmes uz grūsnību, dzemdībām vai zīdīšanu F_0 žurku mātītēm mātītei netoksiskās devās (10 un 20 mg/kg/dienā) un nebija ietekmes uz augšanu, attīstību, neurobiheiviorālo vai reproduktīvo funkciju pēcnācējiem (F_1). Eltrombopags tika atklāts plazmā visiem F_1 žurku mazuļiem visā 22 stundu paraugu ņemšanas periodā pēc zaļu ievadīšanas F_0 mātītēm, kas liecina, ka eltrombopags, visticamāk, ietekmē žurku mazulī ar piena starpniecību.

Fototoksicitāte

In vitro pētījumi ar eltrombopagu liecina par iespējamu fototoksicitātes risku; tomēr grauzējiem nebija ādas fototoksicitātes (10 vai 7 reizu lielāka kopējā klīniskā iedarbība nekā cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un 5 reizes lielāka kopējā klīniskā iedarbība nekā cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC) vai acu fototoksicitātes pazīmju (≥ 4 reizes lielāka kopējā klīniskā iedarbība nekā cilvēkam pieaugušiem vai pediatriem pacientiem ar ITP, lietojot devas 75 mg dienā, un 3 reizes lielāka kopējā klīniskā iedarbība nekā cilvēkam ar HCV, lietojot devas 100 mg dienā, pamatojoties uz AUC). Bez tam klīniskās farmakoloģijas pētījumā 36 pacientiem pēc 75 mg eltrombopaga lietošanas netika konstatētas fotosensitivitātes pazīmes. Tas tika noteikts, izmantojot aizkavētās fototoksicitātes indeksu. Tomēr nav iespējams izslēgt potenciālu fotoalerģijas risku, jo nav iespējams veikt specifiskus preklīniskus pētījumus.

Pētījumi ar juvenīliem dzīvniekiem

Žurkām pirms atšķiršanas novēroja acu apduļķošanu, lietojot nepanesamas devas. Lietojot panesamas devas, acu apduļķošanu nenovēroja (skatīt augstāk apakšsadaļu "Drošuma farmakoloģija un atkārtotu devu toksicitāte"). Secinājumā, ņemot vērā iedarbības robežas, kas pamatojas uz AUC, nevar izslēgt ar eltrombopagu saistītas kataraktas risku pediatriem pacientiem. Juvenīlām žurkām nav atrades, kas liecinātu par eltrombopaga terapijas lielāku toksicitātes risku pediatriem pacientiem salīdzinājumā ar pieaugušiem pacientiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Sukraloze
Ksantāna sveķi

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Zāles jālieto nekavējoties pēc atšķaidīšanas, bet tās var uzglabāt ne ilgāk kā 30 minūtes.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Termiski noslēgtas folijas lamināta paciņas. Lamināta materiālu veido poliesteris (PET) / orientēts poliamīds (OPA) / 9 µm alumīnija folija (Al) / zema blīvuma polietilēna karstuma aizzīmogojuma slānis (ZBPE). Materiāls, kas saskaras ar produktu, ir polietilēna karstuma aizzīmogojuma slānis. Paciņas ir iepakotas komplektā ar 40 ml ABPE pudeli sajaukšanai un 30 vienreizējas lietošanas 20 ml šļircēm iekšķīgas lietošanas dozēšanai (polipropilēna/silikona aizbāznis) ar gradācijas vienību 1 ml. Papildus ir pievienots uzskrūvējams vāciņš (etilēnvinilacetāts / ZBPE) ar šļircei paredzētu vietu.

Iepakojumā pa 30 paciņām.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Norādījumi par rīkošanos

Izvairieties no tieša kontakta ar zālēm. Nekavējoties nomazgājiet skarto vietu ar ziepēm un ūdeni.

Pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai sagatavošana un lietošana:

- Lietojiet suspensiju iekšķīgi lietošanai nekavējoties pēc sagatavošanas. Iznīciniet suspensiju, ja tā nav izlietota 30 minūšu laikā pēc sagatavošanas.
- Suspensiju pagatavojiet tikai ar ūdeni.
- Pievienojiet 20 ml ūdens un nozīmēto paciņu skaita (atkarībā no ieteicamās devas) saturu suspensijas sajaukšanai paredzētajā pudelē un viegli sajauciet.
- Izmantojot vienu no pievienotajām šļircēm suspensijas iekšķīgi lietošanai, iedodiet visu pudeles saturu pacientam.
- SVARĪGI: tā kā daļa zāļu paliks suspensijas sajaukšanai paredzētajā pudelē, izpildiet sekojošās darbības.
- Ielejiet 10 ml ūdens suspensijas sajaukšanai paredzētajā pudelē un viegli sajauciet.
- Izmantojot to pašu šļirci suspensijas iekšķīgi lietošanai, iedodiet visu pudeles saturu pacientam.

Zāļu sajaukšanas aprīkojuma tīrīšana.

- Izmetiet izmantoto šļirci suspensijas iekšķīgi lietošanai.
- Noskalojiet pudeli zāļu sajaukšanai un vāciņu zem tekoša ūdens. (Pudele zāļu sajaukšanai var iekrāsoties no zālēm. Tas ir normāli).
- Ļaujiet visam aprīkojumam brīvi nožūt.
- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

Šļirci suspensijas iekšķīgi lietošanai nelietojiet atkārtoti. Jālieto jauna vienreizējas lietošanas šļirce suspensijas iekšķīgi lietošanai, lai pagatavotu katru Revolade suspensija iekšķīgi lietošanai devu.

Sīkāku informāciju par suspensijas pagatavošanu un lietošanu skatīt lietošanas instrukcijas sadaļā par lietošanas norādījumiem.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/612/013

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 11. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 15. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg un 75 mg apvalkotās tabletes

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovēnija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovēnija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

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

Revolade 25 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovēnija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovēnija

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE 12,5 mg – 14, 28, 84 (3 IEPAKOJUMI PA 28) TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revolade 12,5 mg apvalkotās tabletes

eltrombopagum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 12,5 mg eltrombopaga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums ar 84 apvalkotajām tabletēm (3 iepakojumi pa 28)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/612/010 (14 apvalkotās tabletes)
EU/1/10/612/011 (28 apvalkotās tabletes)
EU/1/10/612/012 84 apvalkotās tabletes (3 iepakojumi pa 28)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

revolade 12,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

Vairāku kastīšu iepakojums ar 84 apvalkotajām tabletēm (3 iepakojumi pa 28) – bez blue box – 12,5 mg apvalkotajām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revolade 12,5 mg apvalkotās tabletes

eltrombopagum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 12,5 mg eltrombopaga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes. Daļa no vairāku kastīšu iepakojuma, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/612/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

revolade 12,5 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revolade 12,5 mg apvalkotās tabletes

eltrombopagum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE 25 mg – 14, 28, 84 (3 IEPAKOJUMI PA 28) TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revolade 25 mg apvalkotās tabletes

eltrombopagum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 25 mg eltrombopaga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums ar 84 apvalkotajām tabletēm (3 iepakojumi pa 28)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/612/001 (14 apvalkotās tabletes)
EU/1/10/612/002 (28 apvalkotās tabletes)
EU/1/10/612/003 84 apvalkotās tabletes (3 iepakojumi pa 28)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

revolade 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

Vairāku kastīšu iepakojums ar 84 apvalkotajām tabletēm (3 iepakojumi pa 28) – bez *blue box* – 25 mg apvalkotajām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revolade 25 mg apvalkotās tabletes

eltrombopagum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 25 mg eltrombopaga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes. Daļa no vairāku kastīšu iepakojuma, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/612/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

revolade 25 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revolade 25 mg apvalkotās tabletes

eltrombopagum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE 50 mg – 14, 28, 84 (3 IEPAKOJUMI PA 28) TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revolade 50 mg apvalkotās tabletes

eltrombopagum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 50 mg eltrombopaga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums ar 84 apvalkotajām tabletēm (3 iepakojumi pa 28)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/612/004 (14 apvalkotās tabletes)
EU/1/10/612/005 (28 apvalkotās tabletes)
EU/1/10/612/006 84 apvalkotās tabletes (3 iepakojumi pa 28)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

revolade 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

Vairāku kastīšu iepakojums ar 84 apvalkotajām tabletēm (3 iepakojumi pa 28) – bez *blue box* – 50 mg apvalkotajām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revolade 50 mg apvalkotās tabletes

eltrombopagum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 50 mg eltrombopaga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes. Daļa no vairāku kastīšu iepakojuma, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/612/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

revolade 50 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revolade 50 mg apvalkotās tabletes

eltrombopagum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE 75 mg – 14, 28, 84 (3 IEPAKOJUMI PA 28) TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revolade 75 mg apvalkotās tabletes

eltrombopagum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 75 mg eltrombopaga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums ar 84 apvalkotajām tabletēm (3 iepakojumi pa 28)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/612/007 (14 apvalkotās tabletes)
EU/1/10/612/008 (28 apvalkotās tabletes)
EU/1/10/612/009 84 apvalkotās tabletes (3 iepakojumi pa 28)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

revolade 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

Vairāku kastīšu iepakojums ar 84 apvalkotajām tabletēm (3 iepakojumi pa 28) – bez *blue box* – 75 mg apvalkotajām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revolade 75 mg apvalkotās tabletes

eltrombopagum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 75 mg eltrombopaga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes. Daļa no vairāku kastīšu iepakojuma, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/612/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

revolade 75 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revolade 75 mg apvalkotās tabletes

eltrombopagum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte 25 mg pulverim iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revolade 25 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

eltrombopagum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 25 mg eltrombopaga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 paciņas un 1 pudele sajaukšanai + 30 vienreizējas lietošanas šļirces suspensijas iekšķīgai lietošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Izlietot 30 minūšu laikā pēc pagatavošanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/612/013 (30 paciņas ar pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

revolade 25 mg paciņas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte 25 mg pulverim iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai – bez *blue box* – 30 paciņas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revolade 25 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
eltrombopagum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 25 mg eltrombopaga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 paciņas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietot 30 minūšu laikā pēc pagatavošanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/612/013

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

revolade 25 mg paciņas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Paciņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Revolade 25 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

eltrombopagum

Iekšķīgai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Revolade 12,5 mg apvalkotās tabletes
Revolade 25 mg apvalkotās tabletes
Revolade 50 mg apvalkotās tabletes
Revolade 75 mg apvalkotās tabletes
eltrombopagum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Revolade un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Revolade lietošanas
3. Kā lietot Revolade
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Revolade
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Revolade un kādam nolūkam to lieto

Revolade satur eltrombopagu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par *trombopoetīna receptoru agonistiem*. To lieto, lai palīdzētu palielināt trombocītu skaitu Jūsu asinīs. Trombocīti ir asins šūnas, kas palīdz mazināt vai novērst asiņošanu.

- Revolade lieto, lai ārstētu ar asiņošanu saistītu slimību, ko sauc par imūno (primāru) trombocitopēniju (ITP), pacientiem no 1 gada, vecuma kuri ārstēšanā jau saņēma citas zāles (kortikosteroīdus vai imūnglobulīnus), bet tās neiedarbojās.

ITP izraisa mazs trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija). Cilvēkiem ar ITP ir palielināts asiņošanas risks. Simptomi, ko pacienti ar ITP var ievērot, ir petēhijas (punktveida plankani, sarkani plankumi zem ādas), zilumi, deguna asiņošana, smaganu asiņošana un nespēja apturēt asiņošanu sagriešanās vai traumas gadījumā.

- Revolade var lietot arī maza trombocītu skaita (trombocitopēnijas) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar hronisku C vīrushepatīta (HCV) infekciju, ja interferona terapijas laikā ir bijušas ar nevēlamām blakusparādībām saistītas problēmas. Daudziem cilvēkiem ar C hepatītu ir mazs trombocītu skaits — ne tikai slimības rezultātā, bet arī dažu šīs slimības ārstēšanā izmantotu pretvīrusu zāļu dēļ. Revolade lietošana var Jums palīdzēt pabeigt pilnu pretvīrusu zāļu kursu (peginterferons un ribavirīns).
- Revolade var lietot arī tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir smagas aplastiskas anēmijas (SAA) izraisīts mazs asins šūnu skaits. SAA ir slimība, kad ir bojātas kaulu smadzenes, tādēļ nav pietiekams skaits sarkano asins šūnu (anēmija), balto asins šūnu (leikopēnija) un trombocītu (trombocitopēnija).

2. Kas Jums jāzina pirms Revolade lietošanas

Nelietojiet Revolade šādos gadījumos

- **Ja Jums ir alerģija** pret eltrombopagu vai kādu citu (6. punktā "**Ko Revolade satur**" minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
➔ **Konsultējieties ar ārstu**, ja uzskatāt, ka tas attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Revolade lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir **aknu darbības traucējumi**. Cilvēki, kuriem ir mazs trombocītu skaits, kā arī progresējoša hroniska (ilgstoša) aknu slimība, ir pakļauti lielākam blakusparādību riskam, ieskaitot dzīvību apdraudošu aknu bojājumu un trombus. Ja ārsts izlems, ka Revolade lietošanas ieguvumi pārsniedz risku, ārstēšanas laikā Jūs cieši uzraudzīs.
- ja Jums pastāv vēnu vai artēriju **trombozes risks** vai Jūs zināt, ka trombu veidošanās ir raksturīga parādība Jūsu ģimenē.
Jums var būt **palielināts trombu risks**:
 - kļūstot vecākam;
 - ja Jums ilgu laiku ir bijis jāievēro gultas režīms;
 - ja Jums ir vēzis;
 - ja Jūs lietojat kontracepcijas tabletes vai hormonu aizstājterapiju;
 - ja Jums ir nesen veikta ķirurģiska operācija vai bijusi fiziska trauma;
 - ja Jums ir ļoti liels svars (*aptaukošanās*);
 - ja Jūs esat smēķētājs;
 - ja Jums ir progresējusi hroniska aknu slimība.➔ Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, lūdz, **pastāstiet to ārstam** pirms ārstēšanas sākšanas. Jūs nedrīkstat lietot Revolade, ja vien ārsts neuzskata, ka sagaidāmais ieguvums atsvēr trombozes risku.
- ja Jums ir **katarakta** (acs lēcas apduļķošanās).
- ja Jums ir cita **asins slimība**, piemēram, mielodisplastiskais sindroms (MDS). Jūsu ārsts pirms Revolade lietošanas uzsākšanas veiks pārbaudes, lai pārliecinātos, ka Jums nav šīs asins slimības. Ja Jums ir MDS un Jūs lietojat Revolade, MDS var pastiprināties.
➔ Pastāstiet savam ārstam, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums.

Acu izmeklējumi

Ārsts ieteiks Jums pārbaudi kataraktas atklāšanai. Ja Jums regulāri netiek veikti standarta acu izmeklējumi, Jūsu ārstam jāparūpējas par regulārām pārbaudēm. Jums var veikt arī pārbaudes, lai konstatētu, vai nav radusies asiņošana tīklenē vai ap to (gaismas jutīgs šūnu slānis acs mugurējā daļā).

Jums būs nepieciešamas regulāras pārbaudes

Pirms Revolade lietošanas uzsākšanas Jūsu ārsts veiks asinsanalīzes, lai pārbaudītu asins šūnas, ieskaitot trombocītus. Šos testus veiks noteiktos intervālos arī zāļu lietošanas laikā.

Asinsanalīzes aknu darbības pārbaudīšanai

Revolade var izmainīt asinsanalīžu rezultātus, kas var būt aknu bojājuma pazīmes - palielināts dažu aknu enzīmu līmenis, īpaši bilirubīna un alanīna / aspartāta transamināžu līmenis. Ja zema trombocītu skaita novēršanai, ko izraisījis C hepatīts, Jūs lietojat Revolade kopā ar terapiju uz interferona bāzes, ir iespējama dažu aknu problēmu pastiprināšanās.

Jums būs jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu aknu darbību, pirms sāksiet lietot Revolade, kā arī laiku pa laiku šo zāļu lietošanas laikā. Jums var būt jāpārtrauc Revolade lietošana, ja šo vielu daudzums stipri palielināsies vai ja Jums parādīsies citas aknu bojājuma pazīmes.

- ➔ **Izlasiet informāciju šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā, sadaļā "Aknu darbības traucējumi"**.

Asinsanalīzes trombocītu skaita noteikšanai

Ja pārtrauksiet Revolade lietošanu, dažu dienu laikā Jūsu trombocītu skaits, visticamāk, atkal samazināsies. Trombocītu skaits tiks kontrolēts, un ārsts ar Jums pārrunās nepieciešamos piesardzības pasākumus.

Ļoti liels trombocītu skaits asinīs var radīt palielinātu asinsreces risku. Tomēr asins trombi var veidoties arī pie normāla vai pat samazināta trombocītu skaita. Jūsu ārsts pielāgos Revolade devu, lai nodrošinātu, ka trombocītu skaits nekļūtu pārāk liels.



Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja Jums ir kāda no tālāk minētajām **trombu** pazīmēm:

- **pietūkums, sāpes** vai jutīgums **vienā kājā**;
- **pēkšņs elpas trūkums**, īpaši kopā ar asām sāpēm krūšu kurvī un/vai ātru elpošanu;
- sāpes vēderā, palielināts vēders, asinis izkārnījumos.

Kaulu smadzeņu pārbaudes

Cilvēkiem, kuriem ir problēmas ar kaulu smadzenēm, tādas zāles kā Revolade šādas problēmas var paasināt. Pazīmes, kas var liecināt par pārmaiņām kaulu smadzenēs, ir izmaiņas asins analīzēs. Revolade terapijas laikā Jūsu ārsts var veikt arī pārbaudes, lai pārbaudītu kaulu smadzenes tiešā veidā.

Pārbaudes, lai noteiktu asiņošanu gremošanas traktā

Ja Jūs kopā ar Revolade lietojat terapiju uz interferona bāzes, Jūs uzraudzīs, vai pēc Revolade lietošanas pārtraukšanas nerodas jebkādas pazīmes, kas varētu liecināt par asiņošanu Jūsu kuņģī vai zarnās.

Sirdsdarbības uzraudzība

Jūsu ārsts var uzskatīt par nepieciešamu ārstēšanas laikā ar Revolade kontrolēt Jūsu sirdsdarbību un veikt elektrokardiogrammu (EKG).

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Dati par Revolade lietošanu pacientiem, kuri ir 65 gadus veci un vecāki, ir ierobežoti. Jāievēro piesardzība, lietojot Revolade pacientiem, kuri ir 65 gadus veci vai vecāki.

Bērni un pusaudži

Revolade nav ieteicams bērniem vecumā līdz 1 gadam, kuriem ir ITP. To nav ieteicams lietot arī cilvēkiem līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir C hepatīta vai smagas aplastiskas anēmijas izraisīts samazināts trombocītu skaits.

Citas zāles un Revolade

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, un vitamīniem.

Dažas bieži lietotas zāles mijiedarbojas ar Revolade – ieskaitot receptu un bezreceptu zāles un minerālvielas. Pie tām pieder:

- antacīdie līdzekļi **gremošanas traucējumu, grēmu** vai **kuņģa čūlas** ārstēšanai (skatīt arī 3. punktā “**Kad to lietot**”);
 - zāles, ko sauc par statīniem, **holesterīna līmeņa pazemināšanai**;
 - dažas zāles **HIV infekcijas** ārstēšanai, piemēram, lopinavīrs un/vai ritonavīrs;
 - ciklosporīns, ko lieto **transplantācijas** vai **imūno slimību** gadījumā;
 - minerālvielas, piemēram, dzelzs, kalcijs, magnijs, alumīnijs, selēns un cinks, kas ietilpst **vitamīnu un minerālvielu preparātos** (skatīt arī 3. punktā “**Kad to lietot**”);
 - zāles, piemēram, metotreksāts un topotekāns, ko lieto **vēža** ārstēšanai.
- ➔ **Konsultējieties ar ārstu**, ja lietojat kādas no šīm zālēm. Dažas no tām nedrīkst lietot kopā ar Revolade vai to deva ir jāmaina, vai Jums būs jāmaina to lietošanas laiks. Ārsts pārskatīs Jūsu lietotās zāles un ieteiks piemērotus aizstājumus, ja tas būs nepieciešams.

Ja lietojat arī zāles, lai aizkavētu trombu veidošanos, pastāv lielāks asiņošanas risks. Ārsts ar Jums to apspriedīs.

Ja lietojat **kortikosteroīdus, danazolu un/vai azatioprīnu**, Jums var būt nepieciešams lietot mazāku devu vai pārtraukt šo zāļu lietošanu, kamēr lietojat Revolade.

Revolade kopā ar uzturu un dzērienu

Nelietojiet Revolade kopā ar piena produktiem vai dzērieniem, jo kalcijs piena produktos traucē zāļu uzsūkšanos. Vairāk informācijas lasiet 3. punktā „*Kad to lietot*”.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Revolade, ja esat grūtniece, ja vien ārsts Jums to īpaši neiesaka. Revolade iedarbība grūtniecības laikā nav zināma.

- **Izstāstiet ārstam, ja Jūs esat grūtniece**, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību.
- **Izmantojiet drošu pretapaugļošanās līdzekli**, kamēr lietojat Revolade, lai izsargātos no grūtniecības.
- **Ja Jums iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā** ar Revolade, pasakiet to ārstam.

Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr lietojat Revolade. Nav zināms, vai Revolade izdalās mātes pienā.

- **Ja barojat bērnu ar krūti** vai plānojat to darīt, izstāstiet to ārstam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Revolade var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kuras samazina modrību.

- ➔ **Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus**, ja vien neesat pārliecināts, ka Jums nav šādu traucējumu.

Revolade satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Revolade

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam. Nemainiet Revolade devu vai lietošanas laiku, ja vien Jūsu ārsts vai farmaceits Jums nesaka to mainīt. Revolade lietošanas laikā Jūs būsiet ārsta, kuram ir pieredze Jūsu slimības ārstēšanā, uzraudzībā.

Cik daudz lietot

ITP

Pieaugušie un bērni (no 6 līdz 17 gadu vecumam) - parastā sākumdeva ITP gadījumā ir **viena 50 mg** Revolade **tablete** dienā. Ja Jūs esat Austrum-/Dienvidausturumāzijas izcelsmes cilvēks, Jums terapija var būt jāuzsāk ar **mazāku devu - 25 mg**.

Bērni (no 1 līdz 5 gadu vecumam) – parastā sākumdeva ITP gadījumā ir **viena 25 mg** Revolade **tablete** dienā.

C hepatīts

Pieaugušie - parastā sākumdeva cilvēkiem ar C hepatītu ir **viena 25 mg** Revolade **tablete** dienā. Ja Jūs esat Austrum-/Dienvidausturumāzijas izcelsmes cilvēks, Jūsu sākumdeva būs **tāda pati — 25 mg**.

SAA

Pieaugušie - parastā sākumdeva SAA gadījumā ir **viena 50 mg** Revolade **tablete** dienā. Ja Jūs esat Austrum-/Dienvidausturumāzijas izcelsmes cilvēks, Jums terapija var būt jāuzsāk ar **mazāku devu - 25 mg**.

Var būt nepieciešamas 1 līdz 2 nedēļas, lai Revolade iedarbotos. Jūsu ārsts var ieteikt mainīt Jūsu dienas devu, ņemot vērā Jūsu atbildes reakciju uz Revolade.

Kā lietot tabletes

Norijiet tableti veselu, uzdzerot ūdeni.

Kad to lietot

Pārleicinieties, ka –

- **4 stundas pirms** Revolade lietošanas
- un **2 stundas pēc** Revolade lietošanas

Jūs nelietojat neko no sekojošā:

- **piena produktus**, piemēram, sieru, sviestu, jogurtu vai saldējumu,
- **piena vai piena kokteiļus**, dzērienus, kuru sastāvā ietilpst piens, jogurts vai krējums,
- **antacīdus līdzekļus**, kas ir zāļu veids **gremošanas traucējumu un grēmu ārstēšanai**,
- dažus **minerālvielu un vitamīnu preparātus**, ieskaitot dzelzi, kalciju, magniju, alumīniju, selēnu un cinku.

Pretējā gadījumā zāles pilnībā neuzsūksies Jūsu organismā.



Vairāk ieteikumu par piemērotiem uzturproduktiem un dzērieniem Jums sniegs ārsts.

Ja esat lietojis Revolade vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja iespējams, parādiet viņam iepakojumu vai šo lietošanas instrukciju.

Tiks kontrolēts, vai Jums neparādās blakusparādību pazīmes vai simptomi, un Jūs nekavējoties saņemsiet atbilstošu ārstēšanu.

Ja esat aizmirsis lietot Revolade

Lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet vairāk kā vienu Revolade devu vienā dienā.

Ja pārtraucat lietot Revolade

Nepārtrauciet Revolade lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar savu ārstu. Ja ārsts Jums ieteiks pārtraukt ārstēšanu, pēc tam četras nedēļas reizi nedēļā Jums tiks pārbaudīts trombocītu skaits. Skatīt arī *“Asiņošana vai asinsizplūdums pēc ārstēšanas pārtraukšanas”* 4. punktā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Simptomi, kuriem jāpievērš uzmanība: vērsieties pie ārsta.

Cilvēkiem, kuri lieto Revolade ITP vai pazemināta trombocītu skaita (ko izraisa C hepatīts) dēļ, var rasties potenciāli nopietnu blakusparādību pazīmes. **Ja Jums rodas minētie simptomi, ir svarīgi pastāstīt to ārstam.**

Palielināts trombu veidošanās risks

Noteiktiem cilvēkiem var būt lielāks trombu veidošanās risks, un tādas zāles kā Revolade var saasināt šo problēmu. Pēkšņa asinsvada nosprostošanās ar trombu ir retāk sastopama blakusparādība, kas var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem.



Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par trombu, piemēram:

- **pietūkums, sāpes, karstums, apsārtums** vai jutīgums **vienā kājā;**
- **pēkšņs elpas trūkums**, jo īpaši kopā ar asām sāpēm krūškurvī vai strauju elpošanu;
- vēdersāpes, palielināts vēders, asinis izkārnījumos.

Aknu darbības traucējumi

Revolade var izraisīt pārmaiņas, kas konstatējamās asins analīzēs un var liecināt par aknu bojājumu. Ar aknām saistīti traucējumi (asinsanalīzēs parādās kā paaugstināts enzīmu līmenis) rodas bieži un var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem. Citi ar aknām saistīti traucējumi rodas retāk un var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem.

Ja Jums ir jebkura no šādām aknu darbības traucējumu pazīmēm:

- ādas vai acu baltumu **dzeltena nokrāsa** (*dzelte*);
- neparasti **tumšas krāsas urīns**,
- ➔ **nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Asiņošana vai asinsizplūdums pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Divu nedēļu laikā pēc Revolade lietošanas pārtraukšanas trombocītu skaits Jūsu asinīs parasti samazināsies līdz līmenim, kāds bija pirms Revolade lietošanas sākšanas. Samazinātais trombocītu skaits var palielināt asiņošanas vai asinsizplūduma risku. Pēc Revolade lietošanas pārtraukšanas ārsts pārbaudīs Jūsu trombocītu skaitu vismaz 4 nedēļas.

➔ **Pastāstiet ārstam**, ja pēc Revolade lietošanas pārtraukšanas Jums parādās zilumi vai sākas asiņošana.

Dažiem cilvēkiem pēc peginterferona, ribavirīna un Revolade lietošanas pārtraukšanas var būt **asiņošana gremošanas traktā**. Simptomi var būt:

- melni, darvai līdzīgi izkārnījumi (izkārnījumu krāsas pārmaiņas ir retāk sastopama blakusparādība, kas var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- asinis izkārnījumos;
- vemšana ar asinīm vai izvemjat masu, kas atgādina kafijas biežumus.
- ➔ Nekavējoties **pastāstiet ārstam**, ja Jums ir jebkāds no šiem simptomiem.

Par sekojošām blakusparādībām saistībā ar Revolade lietošanu ziņots pieaugušiem pacientiem ar ITP:

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem:**

- saaukstēšanās,
- slikta dūša (nelabums),
- caureja,
- klepus,
- deguna, deguna blakusdobumu, rīkles un augšējo elpceļu infekcija (augšējo elpceļu infekcija),
- muguras sāpes.

Ļoti biežas blakusparādības, kas var izpausties asins analīzēs:

- aknu enzīmu (alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās.

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10 cilvēkiem:**

- muskuļu sāpes, muskuļu spazmas, muskuļu vājums,
- kaulu sāpes,
- izteikta menstruālā asiņošana,
- rīkles iekaisums un nepatīkama sajūta rījot,
- acu bojājumi, tai skaitā novirzes acu pārbaūžu rezultātos, acu sausums, sāpes acī un neskaidra redze,
- vemšana,
- gripa,
- *herpes* infekcija,
- pneimonija,
- kairinājuma sajūta un iekaisums (pietūkums) deguna blakusdobumos,
- iekaisums (pietūkums) un infekcija mandelēs,
- iekaisums plaušās, deguna blakusdobumos, degunā un rīklē,
- smaganu iekaisums,
- ēstgribas zudums,
- durstīšanas, tirpšanas vai nejutīguma sajūta, ko sauc par “adatu durstīšanas un skudriņu skraidīšanas” sajūtu,
- samazināta ādas jutība,
- miegainība,
- sāpes ausīs,
- sāpes, pietūkums un jutīgums vienā kājā (parasti apakšstilbā) ar siltāku ādu skartajā apvidū (asins recekļa dziļajā vēnā pazīme),
- lokalizēts, ar asinīm pildīts pietūkums asinsvada plīsuma dēļ (hematoma),
- karstuma viļņi,
- problēmas mutē, tai skaitā sausums vai iekaisums mutē, jutīga mēle, smaganu asiņošana, čūlas mutes dobumā,
- iesnas,
- zobu sāpes,
- sāpes vēderā,
- izmainīta aknu darbība,
- ādas pārmaiņas, arī pārmērīga svīšana, niezoši virs ādas pacelti izsitumi, sarkani plankumi, ādas izskata pārmaiņas,
- matu izkrišana,
- putains, duļķains vai burbuļains urīns (proteīna urīna pazīme),
- paaugstināta temperatūra, karstuma sajūta,
- sāpes krūtīs,
- vājuma sajūta,

- miega traucējumi, depresija,
- migrēna,
- pavājināta redze,
- griešanās sajūta (*vertigo*),
- vēdera pūšanās/gāzes.

Biežas blakusparādības, kas var izpausties asins analīzēs:

- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija),
- samazināts trombocītu skaits (trombocitopēnija),
- samazināts balto asins šūnu skaits,
- pazemināts hemoglobīna līmenis,
- palielināts eozinofilo skaits,
- palielināts balto asins šūnu skaits (leikocitoze),
- paaugstināts urīnskābes līmenis,
- pazemināts kālija līmenis,
- paaugstināts kreatinīna līmenis,
- paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis,
- paaugstināts aknu enzīmu (aspartātaamīnotransferāzes (AsAT) līmenis),
- paaugstināts bilirubīna (vielas, ko izstrādā aknas) līmenis asinīs,
- paaugstināts dažu proteīnu līmenis.

Retākas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 100** cilvēkiem:

- alerģiska reakcija,
- asins piegādes pārtraukums kādai sirds daļai,
- pēkšņs elpas trūkums, īpaši ja tas ir vienlaikus ar asām sāpēm krūšu kurvī un/vai ātru elpošanu, kas var liecināt par trombu plaušās (skatīt “**Palielināts trombu veidošanās risks**” iepriekš 4. punktā),
- plaušu daļas funkcijas zudums, ko izraisījusi plaušu artērijas nosprostošanās,
- iespējamās sāpes, pietūkums un/vai apsārtums ap vēnu, kas varētu būt asins recekļa pazīme vēnā,
- ādas dzeltena nokrāsa un/vai sāpes vēderā, kas varētu būt žults trakta aizsprostojuma pazīmes, aknu bojājuma, aknu darbības traucējumu pazīmes iekaisuma dēļ (skatīt “**Aknu darbības traucējumi**” iepriekš 4. punktā),
- aknu bojājums zāļu dēļ,
- paātrināta sirdsdarbība, neregulāra sirdsdarbība, zilgana ādas krāsa, sirds ritma traucējumi (QT pagarināšanās), kas varētu būt ar sirdi un asinsvadiem saistītu traucējumu pazīmes,
- asins receklis,
- pietvīkums,
- sāpīgs locītavu pietūkums, ko izraisījusi urīnskābe (podagra),
- intereses zudums, garastāvokļa pārmaiņas, raudāšana, kuru ir grūti apturēt vai kas notiek neparedzētos brīžos,
- līdzsvara traucējumi, runas un nervu darbības traucējumi,
- sāpīga āda vai izmainīta ādas jutība,
- vienas ķermeņa puses paralīze,
- migrēna ar auru,
- nervu bojājums,
- asinsvadu paplašināšanās vai pietūkums, kas izraisa galvassāpes,
- acu bojājumi, tai skaitā pastiprināta asaru veidošanās, acs lēcas apduļķošanās (katarakta), tīklenes asiņošana, acu sausums,
- deguna, rīkles un deguna blakusdobumu patoloģijas, elpošanas traucējumi miegā,
- čūlas mutes dobumā un rīklē,
- ēstgribas zudums,

- gremošanas sistēmas traucējumi, to vidū bieža vēdera izeja, saindēšanās ar pārtiku, asinis izkārnījumos, vemšana ar asinīm,
- taisnās zarnas asiņošana, izmainīta izkārnījumu krāsa, vēdera uzpūšanās, aizcietējums,
- problēmas mutē, tai skaitā sausums vai iekaisums mutē, sāpes mēlē, smaganu asiņošana, diskomforta sajūta mutes dobumā,
- saules izraisīts apdegums,
- karstuma sajūta, trauksmes sajūta,
- apsārtums vai pietūkums ap brūci,
- asiņošana ap ādā ievietotu katetru (ja ievietots),
- vešķermeņa sajūta,
- nieru darbības traucējumi, to vidū nieru iekaisums, pārmērīga urinēšana naktī, nieru mazspēja, baltās asins šūnas (leikocīti) urīnā,
- auksti sviedri,
- vispārīga slikta pašsajūta,
- ādas infekcija,
- ādas pārmaiņas, arī ādas krāsas pārmaiņas, lobīšanās, apsārtums, nieze un svīšana,
- muskuļu vājums,
- taisnās un resnās zarnas vēzis.

Retākas blakusparādības, kas var izpausties asins analīzēs:

- sarkano asins šūnu formas izmaiņas,
- balto asins šūnu veidošanās, kas var liecināt par noteiktām slimībām,
- palielināts trombocītu skaits,
- pazemināts kalcija līmenis,
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija), ko izraisījusi pārmērīga sarkano asins šūnu sabrukšana (hemolītiska anēmija),
- palielināts mielocītu skaits,
- palielināts stabiņkodolaino neitrofilo leikocītu skaits,
- paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs,
- paaugstināts proteīna līmenis urīnā,
- paaugstināts albumīna līmenis asinīs,
- paaugstināts kopējā proteīna līmenis,
- pazemināts albumīna līmenis asinīs,
- paaugstināts urīna pH,
- paaugstināts hemoglobīna līmenis.

Par sekojošām blakusparādībām saistībā ar Revolade lietošanu ziņots bērniem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem) ar ITP:

Ja šīs blakusparādības kļūst smagas, lūdzu informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk kā 1 no 10** bērniem:

- infekcija degunā, deguna blakusdobumos, rīklē un augšējos elpceļos, saaukstēšanās (augšējo elpceļu infekcija),
- caureja,
- sāpes vēderā,
- klepus,
- paaugstināta ķermeņa temperatūra,
- slikta dūša (nelabums).

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10** bērniem:

- miega problēmas (bezmiegs),
- zobu sāpes,
- deguna un kakla sāpes,
- niezošs, tekošs vai aizlikts deguns,
- iekaisis kakls, iesnas, aizlikts deguns un šķaudīšana,
- problēmas mutē, tai skaitā sausums vai iekaisums mutē, jutīga mēle, smaganu asiņošana, čūlas mutē.

Par sekojošām blakusparādībām saistībā ar Revolade lietošanu kombinācijā ar peginterferonu un ribavīrīnu ziņots pacientiem ar HCV:

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk kā 1 no 10** cilvēkiem:

- galvassāpes,
- ēstgribas zudums,
- klepus,
- slikta dūša (nelabums), caureja,
- sāpes muskuļos, muskuļu vājums,
- nieze,
- noguruma sajūta,
- drudzis,
- neparasta matu izkrišana,
- vājuma sajūta,
- gripai līdzīga slimība,
- plaukstu vai pēdu pietūkums,
- drebuļi.

Ļoti biežas blakusparādības, kas var izpausties asins analīzēs:

- samazināts eritrocītu skaits (anēmija).

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem:

- urīnceļu infekcija,
- deguna eju, rīkles un mutes iekaisums, gripai līdzīgi simptomi, sausums mutē, jēlums vai iekaisums mutē, zobu sāpes,
- svara zudums,
- miega traucējumi, patoloģiska miegainība, depresija, trauksme,
- reibonis, problēmas ar uzmanību un atmiņu, garastāvokļa pārmaiņas,
- pavājināta smadzeņu darbība aknu bojājuma dēļ,
- plaukstu vai pēdu tirpšana vai nejutīgums,
- drudzis, galvassāpes,
- acu problēmas, tai skaitā acs lēcas apduļķošanās (katarakta), acu sausums, nelieli dzelteni izgulsnējumi tīklenē, acu baltumu dzelte,
- asiņošana tīklenē,
- griešanās sajūta (*vertigo*),
- ātra vai neregulāra sirdsdarbība (sirdsklauves), elpas trūkums,
- klepus ar gļotu atklepošanu, iesnas, gripa, *herpes* infekcija, rīkles iekaisums un nepatīkama sajūta rījot,
- gremošanas sistēmas traucējumi, tai skaitā vemšana, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, aizcietējums, vēdera uzpūšanās, garšas pārmaiņas, hemoroīdi, sāpes/diskomforts vēderā, asinsvadu pietūkums un asiņošana barības vadā,
- zobu sāpes,

- aknu darbības traucējumi, tai skaitā audzējs aknās, acu baltumu un ādas dzeltena nokrāsa, aknu bojājums zāļu lietošanas dēļ (skatīt “*Aknu darbības traucējumi*” iepriekš 4. punktā),
- ādas pārmaiņas, tai skaitā izsitumi, sausa āda, ekzēma, ādas apsārtums, nieze, pastiprināta svīšana, neparasti ādas izaugumi, matu izkrišana,
- sāpes locītavās, muguras sāpes, kaulu sāpes, sāpes ekstremitātēs (rokās, kājās, plaukstās vai pēdās), muskuļu spazmas,
- aizkaitināmība, slikta vispārējā pašsajūta, ādas reakcija, piemēram, apsārtums vai pietūkums un sāpes injekcijas vietā, sāpes krūškurvī un diskomforta sajūta, šķidrums uzkrāšanās ķermenī vai ekstremitātēs, kas izraisa pietūkumu,
- deguna eju, deguna blakusdobumu, rīkles un augšējo elpceļu iekaisums, saaukstēšanās (augšējo elpceļu infekcija), bronhu gļotādas iekaisums,
- depresija, trauksme, miega traucējumi, nervozitāte.

Biežas blakusparādības, kas var izpausties asins analīzēs:

- paaugstināts cukura (glikozes) līmenis asinīs,
- samazināts balto asins šūnu skaits,
- samazināts neitrofilo skaits,
- samazināts asins albumīnu daudzums,
- samazināts hemoglobīna līmenis,
- paaugstināts bilirubīna (vielas, ko izstrādā aknas) līmenis,
- izmaiņas enzīmos, kuri kontrolē asinsreci.

Retākas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- sāpīga urinēšana,
- sirds ritma traucējumi (QT intervāla pagarinājums),
- vēdera gripa (gastroenterīts), kakla iekaisums,
- čūlas mutes dobumā, kuņģa iekaisums,
- ādas pārmaiņas, tai skaitā ādas krāsas pārmaiņas, lobīšanās, apsārtums, nieze, bojājumi un svīšana naktī,
- asins recekļi aknu vēnā (iespējami aknu un/vai gremošanas sistēmas bojājumi),
- patoloģiska asins recēšana mazos asinsvados ar nieru mazspēju,
- izsitumi, zilums injekcijas vietā, diskomforta sajūta krūtīs,
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija), ko izraisījusi pārmērīga sarkano asins šūnu sabrukšana (hemolītiska anēmija),
- apjukums, satraukums,
- aknu mazspēja.

Par sekojošām blakusparādībām saistībā ar Revolade lietošanu ziņots pacientiem ar smagu aplastisku anēmiju (SAA):

Ja šīs blakusparādības kļūst smagas, lūdzu informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem:

- klepus,
- galvassāpes,
- sāpes mutes dobumā un kaklā,
- caureja,
- slikta dūša,
- locītavu sāpes (artralģija),
- sāpes ekstremitātēs (rokās, kājās, plaukstās un pēdās),
- reibonis,
- izteikta noguruma sajūta,
- drudzis,
- drebuļi,

- niezošas acis,
- čūlas mutē,
- smaganu asiņošana,
- sāpes vēderā,
- muskuļu spazmas.

Ļoti biežas blakusparādības, kas var izpausties asins analīzēs:

- izmainītas šūnas kaulu smadzenēs,
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (aspartātaminotransferāze (ASaT)).

Biežas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- trauksme,
- depresija,
- aukstuma sajūta,
- vispārēja slikta pašsajūta,
- acu bojājumi, ieskaitot redzes problēmas, piemēram, miglaina redze, acs lēcas apduļķošanās (katarakta), plankumi vai izgulsnējumi acī (izgulsnējumi stiklveida ķermenī), acs sausums, niezošas acis, acu baltumu vai ādas dzelte,
- deguna asiņošana,
- gremošanas traucējumi, piemēram, apgrūtināta rīšana, sāpes mutes dobumā, mēles pietūkums vemšana, ēstgribas zudums, sāpes/nepatīkama sajūta vēderā, uzpūties vēders, pastiprināta gāzu veidošana un izvadīšana, aizcietējums, zarnu kustības traucējumi, kas var radīt aizcietējumu, caureja un/vai augstākminētie simptomi, izkārnījumu krāsas maiņa,
- ģībonis,
- ādas bojājumi, piemēram, sīki sarkani vai sārti plankumi, ko izraisa asiņošana ādā (petēhijas), izsitumi, nieze, nātrene, ādas bojājumi,
- muguras sāpes,
- muskuļu sāpes,
- kaulu sāpes,
- vājums (astēnija),
- audu pietūkums apakšstilbos šķidrums uzkrāšanās dēļ,
- patoloģiskas krāsas urīns,
- asins apgādes pārtraukums liesai (liesas infarkts),
- iesnas.

Biežas blakusparādības, kas var izpausties asins analīzēs:

- enzīmu līmeņa paaugstināšanās muskuļu sabrukšanas dēļ (kreatīnfosfokināze),
- dzelzs uzkrāšanās asinīs (dzelzs pārslodze),
- pazemināts glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija),
- paaugstināts bilirubīna (vielās, ko izstrādā aknas) līmenis asinīs,
- samazināts balto asins šūnu skaits.

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms

Biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem:

- ādas krāsas pārmaiņas,
- tumšāka ādas krāsa.
- aknu bojājums zāļu lietošanas dēļ.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Revolade

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Revolade satur

Revolade aktīvā viela ir eltrombopags.

12,5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur eltrombopaga olamīnu kas atbilst 12,5 mg eltrombopaga.

25 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur eltrombopaga olamīnu kas atbilst 25 mg eltrombopaga.

50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 50 mg eltrombopaga.

75 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur eltrombopaga olamīnu, kas atbilst 75 mg eltrombopaga.

Citas sastāvdaļas ir: hipromeloze, makrogols 400, magnija stearāts, mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze, povidons (K30), nātrija cietes glikolāts, titāna dioksīds (E171).

Revolade 12,5 mg un 25 mg tabletes satur arī polisorbātu 80 (E433).

Revolade 50 mg apvalkotās tabletes satur arī sarkano dzelzs oksīdu (E172) un dzeltenu dzelzs oksīdu (E172).

Revolade 75 mg tabletes satur arī sarkano dzelzs oksīdu (E172) un melno dzelzs oksīdu (E172).

Revolade ārējais izskats un iepakojums

Revolade 12,5 mg apvalkotās tabletes ir apaļas, abpusēji izliktas, baltas, ar iespaidumu 'GS NMZ1' un '12,5' vienā pusē.

Revolade 25 mg apvalkotās tabletes ir apaļas, abpusēji izliktas, baltas, ar iespaidumu 'GS NX3' un '25' vienā pusē.

Revolade 50 mg apvalkotās tabletes ir apaļas, abpusēji izliktas, brūnas, ar iespaidumu 'GS UFU' un '50' vienā pusē.

Revolade 75 mg apvalkotās tabletes ir apaļas, abpusēji izliktas, sārtas, ar iespaidumu "GS FFS" un "75" vienā pusē.

Tās ir iepakotas alumīnija blisteros, kas ievietoti kastītē, kurā ir 14 vai 28 apvalkotās tabletes, vai vairāku kastīšu iepakojumā, kurā ir 84 apvalkotās tabletes (3 iepakojumi pa 28).

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovēnija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovēnija

Novartis Farmacéutica SA

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spānija

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Spānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

Belgiē/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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Revolade 25 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai *eltrombopagum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Revolade un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Revolade lietošanas
3. Kā lietot Revolade
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Revolade
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
Norādījumi lietošanai

1. Kas ir Revolade un kādam nolūkam to lieto

Revolade satur eltrombopagu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par *trombopoetīna receptoru agonistiem*. To lieto, lai palīdzētu palielināt trombocītu skaitu Jūsu asinīs. Trombocīti ir asins šūnas, kas palīdz mazināt vai novērst asiņošanu.

- Revolade lieto, lai ārstētu ar asiņošanu saistītu slimību, ko sauc par imūno (primāru) trombocitopēniju (ITP), pacientiem no 1 gada, vecuma kuri ārstēšanā jau saņēma citas zāles (kortikosteroīdus vai imūnglobulīnus), bet tās neiedarbojās.

ITP izraisa mazs trombocītu skaits asinīs (*trombocitopēnija*). Cilvēkiem ar ITP ir palielināts asiņošanas risks. Simptomi, ko pacienti ar ITP var ievērot, ir *petēhijas* (punktveida plankani, sarkani plankumi zem ādas), zilumi, deguna asiņošana, smaganu asiņošana un nespēja apturēt asiņošanu sagriešanās vai traumas gadījumā.

- Revolade var lietot arī maza trombocītu skaita (*trombocitopēnijas*) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar hronisku C vīrushepatītu (HCV) infekciju, ja interferona terapijas laikā ir bijušas ar nevēlamām blakusparādībām saistītas problēmas. Daudziem cilvēkiem ar C hepatītu ir mazs trombocītu skaits — ne tikai slimības rezultātā, bet arī dažu šīs slimības ārstēšanā izmantotu pretvīrusu zāļu dēļ. Revolade lietošana var Jums palīdzēt pabeigt pilnu pretvīrusu zāļu kursu (peginterferons un ribavirīns).
- Revolade var lietot arī tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir smagas aplastiskas anēmijas (SAA) izraisīts mazs asins šūnu skaits. SAA ir slimība, kad ir bojātas kaulu smadzenes, tādēļ nav pietiekams skaits sarkano asins šūnu (anēmija), balto asins šūnu (leikopēnija) un trombocītu (trombocitopēnija).

2. Kas Jums jāzina pirms Revolade lietošanas

Nelietojiet Revolade šādos gadījumos

- **Ja Jums ir alerģija** pret eltrombopagu vai kādu citu (6. punktā “*Ko Revolade satur*” minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
➔ **Konsultējieties ar ārstu**, ja uzskatāt, ka tas attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Revolade lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir **aknu darbības traucējumi**. Cilvēki, kuriem ir mazs trombocītu skaits, kā arī progresējoša hroniska (ilgstoša) aknu slimība, ir pakļauti lielākam blakusparādību riskam, ieskaitot dzīvību apdraudošu aknu bojājumu un trombus. Ja ārsts izlems, ka Revolade lietošanas ieguvumi pārsniedz risku ārstēšanas laikā Jūs cieši uzraudzīs.
- ja Jums pastāv vēnu vai artēriju **trombozes risks** vai Jūs zināt, ka trombu veidošanās ir raksturīga parādība Jūsu ģimenē.
Jums var būt **palielināts trombu risks**:
 - kļūstot vecākam;
 - ja Jums ilgu laiku ir bijis jāievēro gultas režīms;
 - ja Jums ir vēzis;
 - ja Jūs lietojat kontracepcijas tabletes vai hormonu aizstājterapiju;
 - ja Jums ir neseno veikta ķirurģiska operācija vai bijusi fiziska trauma;
 - ja Jums ir ļoti liels svars (*aptaukošanās*);
 - ja Jūs esat smēķētājs;
 - ja Jums ir progresējusi hroniska aknu slimība.**➔** Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, lūdzu, **pastāstiet to ārstam** pirms ārstēšanas sākšanas. Jūs nedrīkstat lietot Revolade, ja vien ārsts neuzskata, ka sagaidāmais ieguvums atsvēr trombozes risku.
- ja Jums ir **katarakta** (acs lēcas apduļķošanās).
- ja Jums ir cita **asins slimība**, piemēram, mielodisplastiskais sindroms (MDS). Jūsu ārsts pirms Revolade lietošanas uzsākšanas veiks pārbaudes, lai pārlicinātos, ka Jums nav šīs asins slimības. Ja Jums ir MDS un Jūs lietojat Revolade, MDS var pastiprināties.
➔ Pastāstiet savam ārstam, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums.

Acu izmeklējumi

Ārsts ieteiks Jums pārbaudi kataraktas atklāšanai. Ja Jums regulāri netiek veikti standarta acu izmeklējumi, Jūsu ārstam jāparūpējas par regulārām pārbaudēm. Jums var veikt arī pārbaudes, lai konstatētu, vai nav radusies asiņošana tīklenē vai ap to (gaismas jutīgs šūnu slānis acs mugurējā daļā).

Jums būs nepieciešamas regulāras pārbaudes

Pirms Revolade lietošanas uzsākšanas Jūsu ārsts veiks asinsanalīzes, lai pārbaudītu asins šūnas, ieskaitot trombocītus. Šos testus veiks noteiktos intervālos arī zāļu lietošanas laikā.

Asinsanalīzes aknu darbības pārbaudīšanai

Revolade var izmainīt asinsanalīžu rezultātus, kas var būt aknu bojājuma pazīmes - palielināts dažu aknu enzīmu līmenis, īpaši bilirubīna un alanīna / aspartāta transamināžu līmenis. Ja zema trombocītu skaita novēršanai, ko izraisījis C hepatīts, Jūs lietojat Revolade kopā ar terapiju uz interferona bāzes, ir iespējama dažu aknu problēmu pastiprināšanās.

Jums būs jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu aknu darbību, pirms sāksiet lietot Revolade, kā arī laiku pa laiku šo zāļu lietošanas laikā. Jums var būt jāpārtrauc Revolade lietošana, ja šo vielu daudzums stipri palielināsies vai ja Jums parādīsies citas aknu bojājuma pazīmes.

➔ Izlasiet informāciju šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā, sadaļā "Aknu darbības traucējumi".

Asinsanalīzes trombocītu skaita noteikšanai

Ja pārtrauksiet Revolade lietošanu, dažu dienu laikā Jūsu trombocītu skaits, visticamāk, atkal samazināsies. Trombocītu skaits tiks kontrolēts, un ārsts ar Jums pārrunās nepieciešamos piesardzības pasākumus.

Ļoti liels trombocītu skaits asinīs var radīt palielinātu asinsreces risku. Tomēr asins trombi var veidoties arī pie normāla vai pat samazināta trombocītu skaita. Jūsu ārsts pielāgos Revolade devu, lai nodrošinātu, ka trombocītu skaits nekļūtu pārāk liels.



Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja Jums ir kāda no tālāk minētajām trombu pazīmēm:

- **pietūkums, sāpes vai jutīgums vienā kājā;**
- **pēkšņs elpas trūkums**, īpaši kopā ar asām sāpēm krūšu kurvī un/vai ātru elpošanu;
- sāpes vēderā, palielināts vēders, asinis izkārnījumos.

Kaulu smadzeņu pārbaudes

Cilvēkiem, kuriem ir problēmas ar kaulu smadzenēm, tādas zāles kā Revolade šādas problēmas var paasināt. Pazīmes, kas var liecināt par pārmaiņām kaulu smadzenēs, ir izmaiņas asins analīzēs. Revolade terapijas laikā Jūsu ārsts var veikt arī pārbaudes, lai pārbaudītu kaulu smadzenes tiešā veidā.

Pārbaudes, lai noteiktu asiņošanu gremošanas traktā

Ja Jūs kopā ar Revolade lietojat terapiju uz interferona bāzes, Jūs uzraudzīs, vai pēc Revolade lietošanas pārtraukšanas nerodas jebkādas pazīmes, kas varētu liecināt par asiņošanu Jūsu kuņģī vai zarnās.

Sirdsdarbības uzraudzība

Jūsu ārsts var uzskatīt par nepieciešamu ārstēšanas laikā ar Revolade kontrolēt Jūsu sirdsdarbību un veikt elektrokardiogrammu (EKG).

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Dati par Revolade lietošanu pacientiem, kuri ir 65 gadus veci un vecāki, ir ierobežoti. Jāievēro piesardzība, lietojot Revolade pacientiem, kuri ir 65 gadus veci vai vecāki.

Bērni un pusaudži

Revolade nav ieteicams bērniem vecumā līdz 1 gadam, kuriem ir ITP. To nav ieteicams lietot arī cilvēkiem līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir C hepatīta vai smagas aplastiskas anēmijas izraisīts samazināts trombocītu skaits.

Citas zāles un Revolade

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, un vitamīniem.

Dažas bieži lietotas zāles mijiedarbojas ar Revolade – ieskaitot receptu un bezreceptu zāles un minerālvielas. Pie tām pieder:

- antacīdie līdzekļi **gremošanas traucējumu, grēmu vai kuņģa čūlas** ārstēšanai (skatīt arī 3. punktā “**Kad to lietot**”);
 - zāles, ko sauc par statīniem, **holesterīna līmeņa pazemināšanai**;
 - dažas zāles **HIV infekcijas** ārstēšanai, piemēram, lopinavīrs un/vai ritonavīrs;
 - ciklosporīns, ko lieto **transplantācijas** vai **imūno slimību** gadījumā;
 - minerālvielas, piemēram, dzelzs, kalcijs, magnijs, alumīnijs, selēns un cinks, kas ietilpst **vitamīnu un minerālvielu preparātos** (skatīt arī 3. punktā “**Kad to lietot**”);
 - zāles, piemēram, metotreksāts un topotekāns, ko lieto **vēža** ārstēšanai.
- ➔ **Konsultējieties ar ārstu**, ja lietojat kādas no šīm zālēm. Dažas no tām nedrīkst lietot kopā ar Revolade vai to deva ir jāmaina, vai Jums būs jāmaina to lietošanas laiks. Ārsts pārskatīs Jūsu lietotās zāles un ieteiks piemērotus aizstājējus, ja tas būs nepieciešams.

Ja lietojat arī zāles, lai aizkavētu trombu veidošanos, pastāv lielāks asiņošanas risks. Ārsts ar Jums to apspriedīs.

Ja lietojat **kortikosteroīdus, danazolu** un/vai **azatioprīnu**, Jums var būt nepieciešams lietot mazāku devu vai pārtraukt šo zāļu lietošanu, kamēr lietojat Revolade.

Revolade kopā ar uzturu un dzērienu

Nelietojiet Revolade kopā ar piena produktiem vai dzērieniem, jo kalcijs piena produktos traucē zāļu uzsūkšanos. Vairāk informācijas lasiet 3. punktā „*Kad to lietot?*”.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Revolade, ja esat grūtniece, ja vien ārsts Jums to īpaši neiesaka. Revolade iedarbība grūtniecības laikā nav zināma.

- **Izstāstiet ārstam, ja Jūs esat grūtniece**, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību.
- **Izmantojiet drošu pretapaugļošanās līdzekli**, kamēr lietojat Revolade, lai izsargātos no grūtniecības.
- **Ja Jums iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā** ar Revolade, pasakiet to ārstam.

Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr lietojat Revolade. Nav zināms, vai Revolade izdalās mātes pienā.

- **Ja barojat bērnu ar krūti** vai plānojat to darīt, izstāstiet to ārstam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Revolade var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kuras samazina modrību.

- ➔ **Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus**, ja vien neesat pārliecināts, ka Jums nav šādu traucējumu.

3. Kā lietot Revolade

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Nemainiet Revolade devu vai lietošanas laiku, ja vien Jūsu ārsts vai farmaceits Jums nesaka to mainīt. Revolade lietošanas laikā Jūs būsit ārsta, kuram ir pieredze Jūsu slimības ārstēšanā, uzraudzībā.

Cik daudz lietot

ITP

Pieaugušie un bērni (no 6 līdz 17 gadu vecumam) - **parastā sākumdeva ITP** gadījumā ir **divas 25 mg** Revolade **pacīņas** dienā. Ja Jūs esat Austrum-/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes cilvēks, Jums terapija var būt jāuzsāk ar **mazāku devu - 25 mg**.

Bērni (no 1 līdz 5 gadu vecumam) – parastā sākumdeva ITP gadījumā ir **viena 25 mg** Revolade **pacīņa** dienā.

C hepatīts

Pieaugušie - parastā sākumdeva cilvēkiem ar **C hepatītu** ir **viena 25 mg** Revolade **pacīņa** dienā. Ja Jūs esat Austrum-/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes cilvēks, Jūsu sākumdeva būs **tāda pati — 25 mg**.

SAA

Pieaugušie - parastā sākumdeva SAA gadījumā ir **divas 25 mg** Revolade **pacīņas** dienā. Ja Jūs esat Austrum-/Dienvidaustrumāzijas izcelsmes cilvēks, Jums terapija var būt jāuzsāk ar **mazāku devu - 25 mg**.

Var būt nepieciešamas 1 līdz 2 nedēļas, lai Revolade iedarbotos. Jūsu ārsts var ieteikt mainīt Jūsu dienas devu, ņemot vērā Jūsu atbildes reakciju uz Revolade.

Kā lietot šīs zāles

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir paciņās, kuru saturs pirms lietošanas ir jāsaļauc. Šīs lietošanas instrukcijas beigās pēc 6. punkta ir **Norādījumi lietošanai**, kā sajaukt un lietot zāles. Ja Jums ir jautājumi vai ja Jūs nesaprotat norādījumus lietošanai, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

SVARĪGI – Lietojiet zāles nekavējoties pēc pulvera sajaukšanas ar ūdeni. Ja **30 minūšu laikā** pēc sajaukšanas Jūs zāles neizlietojat, Jums būs jāpagatavo jauna zāļu deva. Šļirci suspensijas iekšķīgai lietošanai nelietojiet atkārtoti. Jālieto jauna vienreizējas lietošanas šļirce suspensijas iekšķīgai lietošanai, lai pagatavotu katru Revolade suspensija iekšķīgai lietošanai devu.

Kad to lietot

Pārleicinieties, ka –

- I 4 stundas pirms** Revolade lietošanas
- II un 2 stundas pēc** Revolade lietošanas

Jūs nelietojat neko no sekojošā:

- **piena produktus**, piemēram, sieru, sviestu, jogurtu vai saldējumu,
- **piena vai piena kokteiļus**, dzērienus, kuru sastāvā ietilpst piens, jogurts vai krējums,
- **antacīdus līdzekļus**, kas ir zāļu veids **greimošanas traucējumu un grēmu** ārstēšanai,
- dažus **minerālvielu un vitamīnu preparātus**, ieskaitot dzelzi, kalciju, magniju, alumīniju, selēnu un cinku.

Pretējā gadījumā zāles pilnībā neuzsūksies Jūsu organismā.



Vairāk ieteikumu par piemērotiem uzturproduktiem un dzērieniem Jums sniegs ārsts.

Ja esat lietojis Revolade vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja iespējams, parādiet viņam iepakojumu vai šo lietošanas instrukciju.

Tiks kontrolēts, vai Jums neparādās blakusparādību pazīmes vai simptomi, un Jūs nekavējoties saņemsiet atbilstošu ārstēšanu.

Ja esat aizmirsis lietot Revolade

Lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet vairāk kā vienu Revolade devu vienā dienā.

Ja pārtraucat lietot Revolade

Nepārtrauciet Revolade lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar savu ārstu. Ja ārsts Jums ieteiks pārtraukt ārstēšanu, pēc tam četras nedēļas reizi nedēļā Jums tiks pārbaudīts trombocītu skaits. Skatīt arī “*Asiņošana vai asinsizplūdums pēc ārstēšanas pārtraukšanas*” 4. punktā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Simptomi, kuriem jāpievērš uzmanība: vērsieties pie ārsta.

Cilvēkiem, kuri lieto Revolade ITP vai pazemināta trombocītu skaita (ko izraisa C hepatīts) dēļ, var rasties potenciāli nopietnu blakusparādību pazīmes. **Ja Jums rodas minētie simptomi, ir svarīgi pastāstīt to ārstam.**

Palielināts trombu veidošanās risks

Noteiktiem cilvēkiem var būt lielāks trombu veidošanās risks, un tādas zāles kā Revolade var saasināt šo problēmu. Pēkšņa asinsvada nosprostošanās ar trombu ir retāk sastopama blakusparādība, kas var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem.



Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par trombu, piemēram:

- **pietūkums, sāpes, karstums, apsārtums** vai jutīgums **vienā kājā;**
- **pēkšņs elpas trūkums**, jo īpaši kopā ar asām sāpēm krūškurvī vai strauju elpošanu;
- vēdersāpes, palielināts vēders, asinis izkārnījumos.

Aknu darbības traucējumi

Revolade var izraisīt pārmaiņas, kas konstatējamās asins analīzēs un var liecināt par aknu bojājumu. Ar aknām saistīti traucējumi (asinsanalīzēs parādās kā paaugstināts enzīmu līmenis) rodas bieži un var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem. Citi ar aknām saistīti traucējumi rodas retāk un var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem.

Ja Jums ir jebkura no šādām aknu darbības traucējumu pazīmēm:

- ādas vai acu baltumu **dzeltena nokrāsa** (*dzelte*);
 - neparasti **tumšas krāsas urīns**
- ➔ **nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Asiņošana vai asinsizplūdums pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Divu nedēļu laikā pēc Revolade lietošanas pārtraukšanas trombocītu skaits Jūsu asinīs parasti samazināsies līdz līmenim, kāds bija pirms Revolade lietošanas sākšanas. Samazinātais trombocītu skaits var palielināt asiņošanas vai asinsizplūduma risku. Pēc Revolade lietošanas pārtraukšanas ārsts pārbaudīs Jūsu trombocītu skaitu vismaz 4 nedēļas.

➔ **Pastāstiet ārstam**, ja pēc Revolade lietošanas pārtraukšanas Jums parādās zilumi vai sākas asiņošana.

Dažiem cilvēkiem pēc peginterferona, ribavirīna un Revolade lietošanas pārtraukšanas var būt **asiņošana gremošanas traktā** (GT). Simptomi var būt:

- melni, darvai līdzīgi izkārnījumi (tā var būt GT asiņošanas pazīme, izkārnījumu krāsas pārmaiņas ir retāk sastopama blakusparādība, kas var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem);
 - asinis izkārnījumos;
 - vemšana ar asinīm vai Jūs izvemjat masu, kas atgādina kafijas biežumus.
- ➔ Nekavējoties **pastāstiet ārstam**, ja Jums ir jebkāds no šiem simptomiem.

Par sekojošām blakusparādībām saistībā ar Revolade lietošanu ziņots pieaugušiem pacientiem ar ITP:

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem:**

- saaukstēšanās,
- slikta dūša (nelabums),
- caureja,
- klepus,
- deguna, deguna blakusdobumu, rīkles un augšējo elpceļu infekcija (augšējo elpceļu infekcija),
- muguras sāpes.

Ļoti biežas blakusparādības, kas var izpausties asins analīzēs:

- aknu enzīmu (alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās.

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10 cilvēkiem:**

- muskuļu sāpes, muskuļu spazmas, muskuļu vājums,
- kaulu sāpes,
- izteikta menstruālā asiņošana,
- rīkles iekaisums un nepatīkama sajūta rījot,
- acu bojājumi, tai skaitā novirzes acu pārbaūžu rezultātos, acu sausums, sāpes acī un neskaidra redze,
- vemšana,
- gripa,
- *herpes* infekcija,
- pneimonija,
- kairinājuma sajūta un iekaisums (pietūkums) deguna blakusdobumos,
- iekaisums (pietūkums) un infekcija mandelēs,
- iekaisums plaušās, deguna blakusdobumos, degunā un rīklē,
- smaganu iekaisums,
- ēstgribas zudums,
- durstīšanas, tirpšanas vai nejutīguma sajūta, ko sauc par “adatu durstīšanas un skudriņu skraidīšanas” sajūtu,
- samazināta ādas jutība,
- miegainība,
- sāpes ausīs,
- sāpes, pietūkums un jutīgums vienā kājā (parasti apakšstilbā) ar siltāku ādu skartajā apvidū (asins recekļa dziļajā vēnā pazīme),
- lokalizēts, ar asinīm pildīts pietūkums asinsvada plīsuma dēļ (hematoma),
- karstuma viļņi,
- problēmas mutē, tai skaitā sausums vai iekaisums mutē, jutīga mēle, smaganu asiņošana, čūlas mutes dobumā,
- iesnas,
- zobu sāpes,
- sāpes vēderā,
- izmainīta aknu darbība,
- ādas pārmaiņas, arī pārmērīga svīšana, niezoši virs ādas pacelti izsitumi, sarkani plankumi, ādas izskata pārmaiņas,
- matu izkrišana,
- putains, duļķains vai burbuļains urīns (proteīna urīna pazīme),
- paaugstināta temperatūra, karstuma sajūta,
- sāpes krūtīs,
- vājuma sajūta,

- miega traucējumi, depresija,
- migrēna,
- pavājināta redze,
- griešanās sajūta (*vertigo*),
- vēdera pūšanās/gāzes.

Biežas blakusparādības, kas var izpausties asins analīzēs:

- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija),
- samazināts trombocītu skaits (trombocitopēnija),
- samazināts balto asins šūnu skaits,
- pazemināts hemoglobīna līmenis,
- palielināts eozinofīlo skaits,
- palielināts balto asins šūnu skaits (leikocitoze),
- paaugstināts urīnskābes līmenis,
- pazemināts kālija līmenis,
- paaugstināts kreatinīna līmenis,
- paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis,
- paaugstināts aknu enzīmu (aspartātaminotransferāzes (AsAT) līmenis,
- paaugstināts bilirubīna (vielas, ko izstrādā aknas) līmenis asinīs,
- paaugstināts dažu proteīnu līmenis.

Retākas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 100** cilvēkiem:

- alerģiska reakcija,
- asins piegādes pārtraukums kādai sirds daļai,
- pēkšņs elpas trūkums, īpaši ja tas ir vienlaikus ar asām sāpēm krūšu kurvī un/vai ātru elpošanu, kas var liecināt par trombu plaušās (skatīt “***Palielināts trombu veidošanās risks***” iepriekš 4. punktā),
- plaušu daļas funkcijas zudums, ko izraisījusi plaušu artērijas nosprostošanās,
- iespējamās sāpes, pietūkums un/vai apsārtums ap vēnu, kas varētu būt asins recekļa pazīme vēnā,
- ādas dzeltena nokrāsa un/vai sāpes vēderā, kas varētu būt žults trakta aizsprostojuma pazīmes, aknu bojājuma, aknu darbības traucējumu pazīmes iekaisuma dēļ (skatīt “***Aknu darbības traucējumi***” iepriekš 4. punktā),
- aknu bojājums zāļu dēļ,
- paātrināta sirdsdarbība, neregulāra sirdsdarbība, zilgana ādas krāsa, sirds ritma traucējumi (QT pagarināšanās), kas varētu būt ar sirdi un asinsvadiem saistītu traucējumu pazīmes,
- asins receklis,
- pietvīkums,
- sāpīgs locītavu pietūkums, ko izraisījusi urīnskābe (podagra),
- intereses zudums, garastāvokļa pārmaiņas, raudāšana, kuru ir grūti apturēt vai kas notiek neparedzētos brīžos,
- līdzsvara traucējumi, runas un nervu darbības traucējumi,
- sāpīga āda vai izmainīta ādas jutība,
- vienas ķermeņa puses paralīze,
- migrēna ar auru,
- nervu bojājums,
- asinsvadu paplašināšanās vai pietūkums, kas izraisa galvassāpes,
- acu bojājumi, tai skaitā pastiprināta asaru veidošanās, acs lēcas apduļķošanās (katarakta), tīklenes asiņošana, acu sausums,
- deguna, rīkles un deguna blakusdobumu patoloģijas, elpošanas traucējumi miegā,
- čūlas mutes dobumā un rīklē,
- ēstgribas zudums,

- gremošanas sistēmas traucējumi, to vidū bieža vēdera izeja, saindēšanās ar pārtiku, asinis izkārnījumos, vemšana ar asinīm,
- taisnās zarnas asiņošana, izmainīta izkārnījumu krāsa, vēdera uzpūšanās, aizcietējums,
- problēmas mutē, tai skaitā sausums vai iekaisums mutē, sāpes mēlē, smaganu asiņošana, diskomforta sajūta mutes dobumā,
- saules izraisīts apdegums,
- karstuma sajūta, trauksmes sajūta,
- apsārtums vai pietūkums ap brūci,
- asiņošana ap ādā ievietotu katetru (ja ievietots),
- svešķermeņa sajūta,
- nieru darbības traucējumi, to vidū nieru iekaisums, pārmērīga urinēšana naktī, nieru mazspēja, baltās asins šūnas (leikocīti) urīnā,
- auksti sviedri,
- vispārīga slikta pašsajūta,
- ādas infekcija,
- ādas pārmaiņas, arī ādas krāsas pārmaiņas, lobīšanās, apsārtums, nieze un svīšana,
- muskuļu vājums,
- taisnās un resnās zarnas vēzis.

Retākas blakusparādības, kas var izpausties asins analīzēs:

- sarkano asins šūnu formas izmaiņas,
- balto asins šūnu veidošanās, kas var liecināt par noteiktām slimībām,
- palielināts trombocītu skaits,
- pazemināts kalcija līmenis,
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija), ko izraisījusi pārmērīga sarkano asins šūnu sabrukšana (hemolītiska anēmija),
- palielināts mielocītu skaits,
- palielināts stabiņkodolaino neitrofilo leikocītu skaits,
- paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs,
- paaugstināts proteīna līmenis urīnā,
- paaugstināts albumīna līmenis asinīs,
- paaugstināts kopējā proteīna līmenis,
- pazemināts albumīna līmenis asinīs,
- paaugstināts urīna pH,
- paaugstināts hemoglobīna līmenis.

Par sekojošām blakusparādībām saistībā ar Revolade lietošanu ziņots bērniem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem) ar ITP:

Ja šīs blakusparādības kļūst smagas, lūdzu informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk kā 1 no 10** bērniem:

- infekcija degunā, deguna blakusdobumos, rīklē un augšējos elpceļos, saaukstēšanās (augšējo elpceļu infekcija),
- caureja,
- sāpes vēderā,
- klepus,
- paaugstināta ķermeņa temperatūra,
- slikta dūša (nelabums).

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10** bērniem:

- miega problēmas (bezmiags),
- zobu sāpes,
- deguna un kakla sāpes,
- niezošs, tekošs vai aizlikts deguns,
- iekaisis kakls, iesnas, aizlikts deguns un šķaudīšana,
- problēmas mutē, tai skaitā sausums vai iekaisums mutē, jutīga mēle, smaganu asiņošana, čūlas mutē.

Par sekojošām blakusparādībām saistībā ar Revolade lietošanu kombinācijā ar peginterferonu un ribavirīnu ziņots pacientiem ar HCV:

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk kā 1 no 10** cilvēkiem:

- galvassāpes,
- ēstgribas zudums,
- klepus,
- slikta dūša (nelabums), caureja,
- sāpes muskuļos, muskuļu vājums,
- nieze,
- noguruma sajūta,
- drudzis,
- neparasta matu izkrišana,
- vājuma sajūta,
- gripai līdzīga slimība,
- plaukstu vai pēdu pietūkums,
- drebuļi.

Ļoti biežas blakusparādības, kas var izpausties asins analīzēs:

- samazināts eritrocītu skaits (anēmija).

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem:

- urīnceļu infekcija,
- deguna eju, rīkles un mutes iekaisums, gripai līdzīgi simptomi, sausums mutē, jēlums vai iekaisums mutē, zobu sāpes,
- svara zudums,
- miega traucējumi, patoloģiska miegainība, depresija, trauksme,
- reibonis, problēmas ar uzmanību un atmiņu, garastāvokļa pārmaiņas,
- pavājināta smadzeņu darbība aknu bojājuma dēļ,
- plaukstu vai pēdu tirpšana vai nejutīgums,
- drudzis, galvassāpes,
- acu problēmas, tai skaitā acs lēcas apduļķošanās (katarakta), acu sausums, nelieli dzelteni izgulsnējumi tīklenē, acu baltumu dzelte,
- asiņošana tīklenē,
- griešanās sajūta (*vertigo*),
- ātra vai neregulāra sirdsdarbība (sirdsklauves), elpas trūkums,
- klepus ar gļotu atklepošanu, iesnas, gripa, *herpes* infekcija, rīkles iekaisums un nepatīkama sajūta rījot,
- gremošanas sistēmas traucējumi, tai skaitā vemšana, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, aizcietējums, vēdera uzpūšanās, garšas pārmaiņas, hemoroīdi, sāpes/diskomforts vēderā, asinsvadu pietūkums un asiņošana barības vadā,
- zobu sāpes,

- aknu darbības traucējumi, tai skaitā audzējs aknās, acu baltumu un ādas dzeltena nokrāsa, aknu bojājums zāļu lietošanas dēļ, (skatīt “*Aknu darbības traucējumi*” iepriekš 4. punktā),
- ādas pārmaiņas, tai skaitā izsitumi, sausa āda, ekzēma, ādas apsārtums, nieze, pastiprināta svīšana, neparasti ādas izaugumi, matu izkrišana,
- sāpes locītavās, muguras sāpes, kaulu sāpes, sāpes ekstremitātēs (rokās, kājās, plaukstās vai pēdās), muskuļu spazmas,
- aizkaitināmība, slikta vispārējā pašsajūta, ādas reakcija, piemēram, apsārtums vai pietūkums un sāpes injekcijas vietā, sāpes krūškurvī un diskomforta sajūta, šķidrums uzkrāšanās ķermenī vai ekstremitātēs, kas izraisa pietūkumu,
- deguna eju, deguna blakusdobumu, rīkles un augšējo elpceļu iekaisums, saaukstēšanās (augšējo elpceļu infekcija), bronhu gļotādas iekaisums,
- depresija, trauksme, miega traucējumi, nervozitāte.

Biežas blakusparādības, kas var izpausties asins analīzēs:

- paaugstināts cukura (glikozes) līmenis asinīs,
- samazināts balto asins šūnu skaits,
- samazināts neitrofilo skaits,
- samazināts asins albumīnu daudzums,
- samazināts hemoglobīna līmenis,
- paaugstināts bilirubīna (vielas, ko izstrādā aknas) līmenis,
- izmaiņas enzīmos, kuri kontrolē asinsreci.

Retākas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- sāpīga urinēšana,
- sirds ritma traucējumi (QT intervāla pagarinājums),
- vēdera gripa (gastroenterīts), kakla iekaisums,
- čūlas mutes dobumā, kuņģa iekaisums,
- ādas pārmaiņas, tai skaitā ādas krāsas pārmaiņas, lobīšanās, apsārtums, nieze, bojājumi un svīšana naktī,
- asins recekļi aknu vēnā (iespējami aknu un/vai gremošanas sistēmas bojājumi),
- patoloģiska asins recēšana mazos asinsvados ar nieru mazspēju,
- izsitumi, zilums injekcijas vietā, diskomforta sajūta krūtīs,
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija), ko izraisījusi pārmērīga sarkano asins šūnu sabrukšana (hemolītiska anēmija),
- apjukums, satraukums,
- aknu mazspēja.

Par sekojošām blakusparādībām saistībā ar Revolade lietošanu ziņots pacientiem ar smagu aplastisku anēmiju (SAA):

Ja šīs blakusparādības kļūst smagas, lūdzu informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem:

- klepus,
- galvassāpes,
- sāpes mutes dobumā un kaklā,
- caureja,
- slikta dūša,
- locītavu sāpes (artralģija),
- sāpes ekstremitātēs (rokās, kājās, plaukstās un pēdās),
- reibonis,
- izteikta noguruma sajūta,
- drudzis,
- drebuļi,

- niezošas acis,
- čūlas mutē,
- smaganu asiņošana,
- sāpes vēderā,
- muskuļu spazmas.

Ļoti biežas blakusparādības, kas var izpausties asins analīzēs:

- izmainītas šūnas kaulu smadzenēs,
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (aspartātaminotransferāze (ASaT)).

Biežas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- trauksme,
- depresija,
- aukstuma sajūta,
- vispārēja slikta pašsajūta,
- acu bojājumi, ieskaitot redzes problēmas, piemēram, miglains redze, acs lēcas apduļķošanās (katarakta), plankumi vai izgulsnējumi acī (izgulsnējumi stiklveida ķermenī), acs sausums, niezošas acis, acu baltumu vai ādas dzelte,
- deguna asiņošana,
- gremošanas traucējumi, piemēram, apgrūtināta rīšana, sāpes mutes dobumā, mēles pietūkums vemšana, ēstgribas zudums, sāpes/nepatīkama sajūta vēderā, uzpūties vēders, pastiprināta gāzu veidošana un izvadīšana, aizcietējums, zarnu kustības traucējumi, kas var radīt aizcietējumu, caureja un/vai augstākminētie simptomi, izkārnījumu krāsas maiņa,
- ģībonis,
- ādas bojājumi, piemēram, sīki sarkani vai sārti plankumi, ko izraisa asiņošana ādā (petēhijas), izsitumi, nieze, nātrene, ādas bojājumi,
- muguras sāpes,
- muskuļu sāpes,
- kaulu sāpes,
- vājums (astēnija),
- audu pietūkums apakšstilbos šķidrums uzkrāšanās dēļ,
- patoloģiskas krāsas urīns,
- asins apgādes pārtraukums liesai (liesas infarkts),
- iesnas.

Biežas blakusparādības, kas var izpausties asins analīzēs:

- enzīmu līmeņa paaugstināšanās muskuļu sabrukšanas dēļ (kreatīnfosfokināze),
- dzelzs uzkrāšanās asinīs (dzelzs pārslodze),
- pazemināts glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija),
- paaugstināts bilirubīna (vielās, ko izstrādā aknas) līmenis asinīs,
- samazināts balto asins šūnu skaits.

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms

Biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem:

- ādas krāsas pārmaiņas,
- tumšāka ādas krāsa,
- aknu bojājums zāļu lietošanas dēļ.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Revolade

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un paciņas.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neatveriet alumīnija paciņas, kamēr neesat gatavs zāļu lietošanai. Pēc sajaukšanas, Revolade iekšķīgi lietojamā suspensija nekāvējoties jāizlieto, taču to var arī uzglabāt istabas temperatūrā ne ilgāk kā 30 minūtes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Revolade satur

25 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

Revolade aktīvā viela ir eltrombopags. Katra paciņa satur pulveri sajaukšanai ar 32 mg eltrombopaga olamīna kas atbilst 25 mg eltrombopaga brīvās skābes.

Citas sastāvdaļas ir mannīts, sukraloze un ksantāna sveķi.

Revolade ārējais izskats un iepakojums

Revolade 25 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir pieejams komplektā, kas satur 30 paciņas; katra paciņa satur sarkani-brūnu līdz dzeltenu pulveri. Katrs iepakojums satur 30 paciņas, vienu atkārtoti lietojamu pudeli zāļu sajaukšanai ar vāciņu un uzgali, un 30 vienreizējas lietošanas šļirces, kas paredzētas zāļu iekšķīgai lietošanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovēnija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovēnija

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
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 52 555

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

NORĀDĪJUMI LIETOŠANAI

Revolade 25 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

(*Eltrombopagum*)

Izlasiet un sekojiet šiem norādījumiem, lai sagatavotu Revolade devu un iedotu to pacientam. Ja Jums ir jebkādi jautājumi, vai Jūs sabojājat vai pazaudējat kādu no komplektā esošajiem priekšmetiem, jautājiet padomu ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

Pirms Jūs uzsākat lietošanu

Vispirms izlasiet šo informāciju

- Revolade pulveri jā sajauc tikai ar istabas temperatūras **ūdeni**.


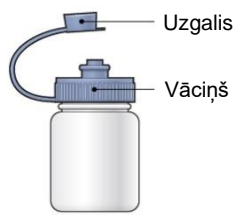
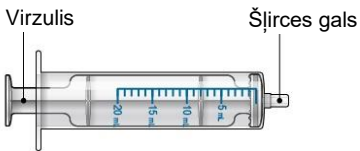


Iedodiet zāles pacientam nekavējoties pēc pulvera sajaukšanas ar ūdeni. Ja Jūs neizlietojat zāles **30 minūšu** laikā pēc sajaukšanas, Jums vajadzēs sajaukt jaunu zāļu devu. Neizlietoto suspensiju izmetiet sadzīves atkritumos; **neizlejiet to kanalizācijā**.

- Centieties, lai zāles nenonāktu saskarē ar ādu. Ja tā notiek, nekavējoties skarto ādas laukumu nomazgājiet ar ziepēm un ūdeni. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas ādas reakcijas, vai Jums ir jebkādi jautājumi.
- Ja Jūs izberat vai izšļakstāt pulveri vai šķidrumu, saslaukiet to ar mitru lupatu (skatīt norādījumu 14. soli).
- **Parūpējieties**, lai bērns nespēlētos ar pudeli, uzgali, vāciņu vai šļircēm – ir savainošanās risks, ja bērns tos ievietos mutē.






Kas Jums ir nepieciešams




Katrā Revolade pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai komplektā ir:

30 paciņas ar pulveri	
1 atkārtoti lietojama pudele zāļu sajaukšanai ar vāciņu un uzgali (<i>piezīme – pudele zāļu sajaukšanai var iekrāsoties</i>)	
30 vienreizējas lietošanas šļirces iekšķīgi lietojamu zāļu dozēšanai	

Revolade devas sagatavošanai un iedošanai Jums būs vajadzīgs:

- Pareizs paciņu (iekļautas komplektā) skaits, ko Jūsu ārsts ir nozīmējis
- 1 atkārtoti lietojama pudele ar vāciņu un uzgali (iekļauta komplektā)
- 1 vienreizējas lietošanas šļirce iekšķīgi lietojamu zāļu dozēšanai (iekļauta komplektā)
- 1 tīra glāze vai tase, piepildīta ar dzeramo ūdeni (nav iekļauta komplektā)
- Šķēres paciņas iegriešanai (nav iekļautas komplektā)

<p>Pirms lietošanas pārliecinieties, ka pudele un vāciņš ir sausi. Lai pagatavotu devu</p>	
<p>1. Pārliecinieties, ka pudelei zāļu sajaukšanai nav uzlikts vāciņš.</p>	
<p>2. Piepildiet šļirci ar 20 ml dzeramā ūdens no glāzes vai tases. Jālieto jauna vienreizējas lietošanas šļirce suspensijas iekšķīgai lietošanai, lai pagatavotu katru Revolade suspensija iekšķīgai lietošanai devu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sāciet ar virzuļa iebīdīšanu šļircē līdz galam. • Ievietojiet šļirces galu pilnībā ūdenī. • Velciet virzuli atpakaļ līdz 20 ml atzīmei uz šļirces. 	
<p>3. Iztukšojiet šļirci atvērtaajā pudelē zāļu sajaukšanai</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lēnām bīdiat virzuli līdz galam šļircē. 	
<p>4. Vienas devas pagatavošanai no komplekta paņemiet tikai nozīmēto paciņu skaitu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25 mg deva — 1 paciņa • 50 mg deva — 2 paciņas • 75 mg deva — 3 paciņas 	
<p>5. Pulveri no nozīmēto paciņu daudzuma ieberiet pudelē.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uzsitiet pa katras paciņas galu, lai pārliecinātos, ka viss paciņas saturs sabirst paciņas apakšā. • Nogrieziet katras paciņas augšējo daļu ar šķērēm. • Iztukšojiet katras paciņas visu saturu sajaukšanas pudelē. • Pārliecinieties, ka pulveris netiek izbērts ārpus pudeles. 	
<p>6. Uzskrūvējiet vāciņu pudelei zāļu sajaukšanai. Pārliecinieties, ka uzgalis ir cieši uzlikts vāciņam, un tas ir noslēgts.</p>	
<p>7. Viegli un lēnām sakratiet pudeli zāļu sajaukšanai uz priekšu un atpakaļ vismaz 20 sekundes, lai sajauktu ūdeni ar pulveri.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nekratiet pudeli spēcīgi – tas var saputot zāles. 	
<p>Lai iedotu zāļu devu pacientam</p>	
<p>8. Pārliecinieties, ka virzulis ir līdz galam iebīdīts šļircē.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Noņemiet pudeles vāciņa uzgali. • Ievietojiet šļirces galu pudeles vāciņa atvērumā. 	
<p>9. Piepildiet šļirci ar zālēm.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apgrieziet pudeli zāļu sajaukšanai kopā ar šļirci otrādi. • Velciet virzuli, līdz visas zāles ir šļircē. • Zāles ir šķidrums tumši brūnā krāsā. • Atvienojiet šļirci no pudeles. 	

<p>10. Iedodiet zāles pacientam. Dariet to nekavējoties pēc devas sajaukšanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ievietojiet šļirces galu pacienta vaiga iekšpusē. • Lēnām pilnībā iebīdīet virzuli šļircē, lai zāles nokļūtu bērna mutē. <p>Pārliecinieties, ka pacientam pietiek laika, lai zāles norītu.</p>	
<p>SVARĪGI: Tagad Jūs esat iedevuši pacientam gandrīz visu zāļu devu. Tomēr vēl nedaudz būs palicis pudelē, kaut arī to neredzat. Tagad Jums jāizpilda 11 līdz 13 solis, lai pārliecinātos, ka pacients saņem visu zāļu devu.</p>	
<p>11. Atkal piepildiet šļirci ar dzeramo ūdeni, šoreiz līdz 10 ml atzīmei.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sāciet ar virzuļa iebīdīšanu šļircē līdz galam. • Ievietojiet šļirces galu pilnībā ūdenī. • Velciet virzuli atpakaļ līdz 10 ml atzīmei uz šļirces. 	
<p>12. Iztukšojiet šļirci pudelē zāļu sajaukšanai</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ievietojiet šļirces galu pudeles vāciņa atvērumā. • Lēnām bīdīet virzuli šļircē līdz galam. • Cieši uzspiediet uzgali atpakaļ uz pudeles vāciņa. 	
<p>13. Atkārtojiet 7 līdz 10 soli– viegli sakratiet pudeli, lai sajauktu atlikušās zāles, tad visu atlikušo šķidrumu iedodiet pacientam.</p>	
<p>Tīrīšana</p>	
<p>14. Ja Jūs esat izbēris pulveri vai izšļakstījis sajauktās zāles, satīriet to ar vienreizlietojamu lupatu. Jūs varat arī uzvilkt vienreizlietojamus cimdus, lai nesasmērētu rokas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lupatu un cimdus, ko izmantojāt tīrīšanai, izmetiet sadzīves atkritumos. 	
<p>15. Iztīriet zāļu sajaukšanas aprīkojumu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Izmetiet izmantoto šļirci suspensijas iekšējai lietošanai. Jālieto jauna vienreizējās lietošanas šļirce suspensijas iekšējai lietošanai, lai pagatavotu katru Revolade suspensiju iekšējai lietošanai devu. • Noskalojiet pudeli zāļu sajaukšanai un vāciņu zem tekoša ūdens. (Pudele zāļu sajaukšanai var iekrāsoties no zālēm. Tas ir normāli). • Ļaujiet visam aprīkojuma brīvi nožūt. • Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni. 	
<p>Kad būsiet izlietojis visas 30 paciņas, kas iekļautas komplektā, izmetiet pudeli. Katru 30 paciņu lietošanu sāciet ar jaunu komplektu.</p>	

Revolade pulveri iekšējai lietojamās suspensijas pagatavošanai, ieskaitot komplektu dozēšanai, un visas zāles uzglabājiet bērniem nepieejamā vietā.