Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall-Eltrombopag Accord, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMA/VR/0000269269) qed jiġu immarkati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eltrombopag-accord>

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eltrombopag Accord 12.5 mg pilloli miksija b’rita

Eltrombopag Accord 25 mg pilloli miksijin b’rita

Eltrombopag Accord 50 mg pilloli miksija b’rita

Eltrombopag Accord 75 mg pilloli miksija b’rita

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Eltrombopag Accord 12.5 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 12.5 mg ta’ eltrombopag.

Eltrombopag Accord 25 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 25 mg ta’ eltrombopag.

Eltrombopag Accord 50 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 50 mg ta’ eltrombopag.

Eltrombopag Accord 75 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 75 mg ta’ eltrombopag.

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita (pilloli).

Eltrombopag Accord 12.5 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita, konvessa miż-żewġ naħat, tonda, oranġjo għal kannella, imnaqqxa b’“I” fuq naħa waħda u b’dijametru ta’ madwar 5.5 mm.

Eltrombopag Accord 25 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita, konvessa miż-żewġ naħat, tonda, ta’ lewn roża skur, imnaqqxa b’“II” fuq naħa waħda u b’dijametru ta’ madwar 8 mm.

Eltrombopag Accord 50 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita, konvessa miż-żewġ naħat, tonda, roża, imnaqqxa b’“III”fuq naħa waħda u b’dijametru ta’ madwar 10 mm.

Eltrombopag Accord 75 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita, konvessa miż-żewġ naħat, tonda, ħamra għal kannella, imnaqqxa b’“IV” fuq naħa waħda u b’dijametru ta’ madwar 12 mm.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Eltrombopag Accord hu indikat għat-trattament ta’ pazjenti adulti bi tromboċitopenja immuni primarja (ITP) li ma rrispondewx għal kura oħra (eż. kortikosterojdi, immunoglobulini) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Eltrombopag Accord huwa indikat għat-trattament ta’ pazjenti pedjatriċi sa sena u aktar bi tromboċitopenija immuni primarja (ITP) li damet 6 xhur jew aktar mid-dijanjosi u li ma rrispondewx għal kura oħra (eż. Kortikosterojdi, immunoglubulini) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Eltrombopag Accord hu indikat f'pazjenti adulti b’infezzjoni kronika tal-virus tal-epatite Ċ (HCV) għall-kura ta’ tromboċitopenja, meta l-grad tat-tromboċitopenja huwa l-fattur ewlieni li jwaqqaf il-bidu jew li jillimita l-kapaċità li tinżamm terapija ottimali bbażata fuq interferon (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Kura b’eltrombopag għandha tinbeda minn u tibqa’ taħt is-sorveljanza ta’ tabib li għandu esperjenza fil-kura ta’ mard ematoloġiku jew l-immaniġġjar tal-epatite Ċ kronika u tal-komplikazzjonijiet tagħha.

Pożoloġija

Il-ħtiġijiet ta’ kif jingħataw id-dożi ta’ eltrombopag għandhom jiġu individwalizzati skont l-għadd tal-plejtlits tal-pazjent. L-iskop tal-kura b’eltrombopag m’għandux ikun biex l-għadd tal-plejtlits jiġi normalizzat.

Eltrombopag huwa disponibbli bħala trab għal suspensjoni orali taħt ismijiet ta’ ditti oħra. It-trab għal suspensjoni orali jista’ jwassal għal esponiment ogħla għal eltrombopag mill-formulazzjoni tal-pillola (ara sezzjoni 5.2). Meta jsir qlib bejn il-formulazzjonijiet tal-pillola u tat-trab għal suspensjoni orali, l-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat kull ġimgħa għal ġimagħtejn.

*Tromboċitopenja immuni (primarja)*

Għandha tintuża l-iżgħar doża ta’ eltrombopag biex tikseb u żżomm għadd tal-plejtlits ≥50 000/ μl. L-aġġustamenti fid-doża huma bbażati fuq ir-rispons għall-għadd tal-plejtlits. Eltrombopag m’għandux jintuża biex tinnormalizza l-għadd tal-plejtlits. Fi studji kliniċi, l-għadd tal-plejtlits ġeneralment żdied fi żmien ġimgħa sa ġimagħtejn wara li nbeda eltrombopag u naqas fi żmien ġimgħa sa ġimagħtejn wara li twaqqaf.

Adulti u popolazzjoni pedjatrika ta’ età minn 6 snin sa 17-il sena

Id-doża rrakkomandata li biha għandu jinbeda eltrombopag hija ta’ 50 mg darba kuljum. Għal pazjenti li huma dixxendenti tal-Asja tal-Lvant/tax-Xlokk, eltrombopag għandu jinbeda bid-doża mnaqqsa ta’ 25 mg darba kuljum (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika ta’ età minn 1 sa 5 snin

Id-doża rakkomandata li biha għandu jinbeda eltrombopag hija ta’ 25 mg darba kuljum.

*Sorveljanza u aġġustament fid-doża*

Wara li jinbeda eltrombopag, id-doża għandha tkun aġġustata kif meħtieġ biex tikseb u żżomm għadd ta’ plejtlits ≥50 000/µl biex tnaqqas ir-riskju ta’ fsada. Kuljum m’għandhiex tinqabeż id-doża ta’ 75 mg.

Testijiet kliniċi ematoloġiċi u tal-fwied għandhom jiġu ssorveljati b’mod regolari matul it-terapija b’eltrombopag u l-għoti tad-dożi ta’ eltrombopaggħandu jiġimmodifikat skont l-għadd tal-plejtlits kif imfisser f’Tabella 1. Waqt it-terapija b’eltrombopag l-għadd sħiħ ta’ ċelluli fid-demm (FBCs), li jinkludi l-għadd tal-plejtlits u *smears* tad-demm periferali, għandhom jiġu stmatikull ġimgħa sakemm jinkiseb għadd stabbli ta’ plejtlits (≥50 000/µl għal mill-anqas 4 ġimgħat). Minn hemm ’il quddiem għandhom jinkisbu riżultati ta’ FBCs li jinkludu l-għadd tal-plejtlits u *smears* tad-demm periferali, kull xahar.

Tabella 1 Aġġustamenti fid-doża ta’ eltrombopag f’pazjenti b’ITP

|  |  |
| --- | --- |
| Għadd ta’ plejtlits | Aġġustament jew rispons għad-doża |
| <50 000/µl wara mill-anqas ġimagħtejn ta’ terapija | Żid id-doża ta’ kuljum b’25 mg għal massimu ta’ 75 mg/kuljum\*. |
| ≥50 000/µl sa ≤150 000/µl | Uża l-aktar doża baxxa ta’ kura b’eltrombopag u/jew ta’ kura konkomitanti għal ITP biex jinżamm l-għadd ta’ plejtlits li jevita jew inaqqas il-fsada. |
| >150 000/µl sa ≤250 000/µl | Naqqas id-doża ta’ kuljum bi 25 mg. Stenna ġimagħtejn biex tistma l-effetti ta’ dan u ta’ kwalunkwe aġġustamenti sussegwenti fid-doża♦. |
| >250 000/µl | Waqqaf eltrombopag; żid il-frekwenza tas-sorveljanza tal-plejtlits għal darbtejn fil-ġimgħa.  Ladarba l-għadd tal-plejtlits ikun ≤ 100 000/µl,, erġa’ ibda t-terapija mill-ġdid bid-doża ta’kuljum imnaqqsa b’25 mg. |

\* Għal pazjenti li jieħdu 25 mg eltrombopag darba kull jumejn, żid id-doża għal 25 mg darba kuljum.

♦ Għal pazjenti li jieħdu 25 mg eltrombopag darba kuljum, għandu jiġi kkunsidrat dożaġġ ta’ 12.5 mg darba kuljum jew inkella doża ta’ 25 mg darba kull jumejn.

Eltrombopag jista’ jingħata flimkien ma’ prodotti mediċinali oħra għal ITP. L-iskeda tal-għoti tad-doża ta’ prodotti mediċinali għal ITP li jingħataw flimkien miegħu għandha tiġi mmodifikata, kif inhu xieraq b’mod mediku, biex tnaqqas żidiet eċċessivi fl-għadd tal-plejtlits waqt terapija b’eltrombopag.

Huwa meħtieġ li tistenna għal mill-anqas ġimagħtejn biex tara l-effett ta’ aġġustament fid-doża fuq ir-rispons tal-plejtlits tal-pazjent qabel ma tikkunsidra aġġustament ieħor fid-doża.

L-aġġustament standard fid-doża ta’ eltrombopag, kemm bħala żieda kif ukoll bħala tnaqqis, jkun ta’ 25 mg darba kuljum.

*Waqfien*

Kura b’eltrombopag għandha titwaqqaf jekk l-għadd tal-plejtlits ma jiżdiedx sa livell suffiċjenti biex jevita fsada ta’ importanza klinika wara 4 ġimgħat ta’ terapija b’eltrombopag b’doża ta’ 75 mg darba kuljum.

Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati perjodikament b’mod kliniku u l-kontinwazzjoni tal-kura għandha tiġi deċiża fuq bażi individwali mit-tabib li qed jikkura. F’pazjenti li ma tneħħitilhomx il-milsa dan għandu jinkludi valutazzjoni rigward it-tneħħija tal-milsa. Id-dehra mill-ġdid ta’ tromboċitopenija hija possibbli mal-waqfien tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

*Tromboċitopenja assoċjata ma’ epatite Ċ (HCV) kronika*

Meta eltrombopag jingħata f’kombinazzjoni ma’ antivirali, għandha ssir referenza għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott sħiħ tal-prodotti mediċinali rispettivi mogħtija flimkien għal dettalji komprensivi tal-informazzjoni dwar is-sigurtà jew il-kontraindikazzjonijiet relevanti.

Fi studji kliniċi, l-għadd tal-plejtlits ġeneralment beda jiżdied fi żmien ġimgħa 1 mill-bidu ta’ eltrombopag. L-għan tal-kura b’eltrombopag għandu jkun li jinkiseb il-livell minimu tal-għadd tal-plejtlits meħtieġ sabiex tinbeda kura antivirali, f’konformità mar-rakkomandazzjonijiet tal-prattika klinika. Matul terapija antivirali, l-għan tal-kura għandu jkun li l-għadd tal-plejtlits jinżamm f'livell li jimpedixxi r-riskju ta’ kumplikazzjonijiet ta’ fsada, normlament madwar 50 000-75 000/μl. Għadd tal-plejtlits >75 000/μl għandu jiġi evitat. Għandha tintuża l-iżgħar doża ta’ eltrombopag meħtieġa biex jinkisbu l-miri. L-aġġustamenti fid-doża huma bbażati fuq ir-rispons tal-għadd tal-plejtlits.

*Reġimen tad-doża inizjali*

Eltrombopag għandu jinbeda f’doża ta’ 25 mg darba kuljum. Ma hemm l-ebda ħtieġa għal aġġustament fid-doża għal pazjenti b’HCV ta’ dixxendenza Asjatika tal-Lvant/tax-Xlokk jew pazjenti b’indeboliment epatiku ħafif (ara sezzjoni 5.2).

*Monitoraġġ u aġġustament tad-doża*

Id-doża ta’ eltrombopag għandha tiġi aġġustata f’inkrementi ta’ 25 mg kull ġimagħtejn kif meħtieġ biex jintlaħaq l-għadd tal-plejtlits fil-mira meħtieġ biex tinbeda terapija anti-virali. L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat kull ġimgħa qabel ma tibda terapija antivirali. Kif tinbeda t-terapija antivirali l-għadd tal-plejtlits jista’ jaqa', għalhekk għandhom jiġu evitati aġġustamenti immedjati għad-doża ta’ eltrombopag (ara t-Tabella 2).

Matul terapija antivirali, id-doża ta’ eltrombopag għandha tiġi aġġustata kif meħtieġ biex jiġi evitat tnaqqis fid-doża ta’ peginterferon minħabba tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits li jista' jpoġġi l-pazjenti f’riskju ta’ fsada (ara Tabella 2). L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat kull ġimgħa matul it-terapija antivirali sakemm jintlaħaq għadd stabbli tal-plejtlits, normalment madwar 50 000‑75 000/μl. FBCs li jinkludu l-għadd tal-plejtlits u smears tad-demm periferali għandhom jinkisbu kull xahar wara dan. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża fuq id-doża ta’ kuljum b’25 mg jekk l-għadd tal-plejtlits jaqbeż il-mira meħtieġa. Huwa rrakkomandat li tistenna ġimagħtejn biex tivvaluta l-effetti ta’ dan u kwalunkwe aġġustament sussegwenti tad-doża.

M’għandhiex tinqabeż id-doża ta’ 100 mg eltrombopag darba kuljum.

**Tabella 2 Aġġustamenti tad-doża ta’ eltrombopag f’pazjenti b’HCV matul terapija antivirali**

|  |  |
| --- | --- |
| Għadd tal-plejtlits | Aġġustament tad-doża jew rispons |
| <50 000/µl wara mill-inqas ġimagħtejn ta’ terapija | Żid id-doża ta’ kuljum b’25 mg għal massimu ta’ 100 mg/kuljum. |
| ≥50 000/µl għal ≤100 000/µl | Uża l-anqas doża ta’ eltrombopag kif meħtieġ biex jiġi evitat tnaqqis fid-doża ta’ peginterferon |
| >100 000/µl għal ≤150 000/µl | Naqqas id-doża ta’ kuljum b’25 mg. Stenna ġimagħtejn biex tivvaluta l-effetti ta’ dan aġġustament u kwalunkwe aġġustament sussegwenti tad-doża♦. |
| >150 000/µl | Waqqaf eltrombopag; żid il-frekwenza tal-monitoraġġ tal-plejtlits għal darbtejn fil-ġimgħa.  Ladarba l-għadd tal-plejtlits jkun ≤100 000/µl, erġa’ ibda t-terapija f’doża ta’ kuljum imnaqqsa b’25 mg\*. |

\* Għal pazjenti li jkunu qed jieħdu 25 mg eltrombopag darba kuljum, għandha tingħata kunsiderazzjoni li d-doża terġa tinbeda b’25 mg kull jumejn.

♦ Meta t-terapija antivirali tinbeda, l-għadd tal-plejtlits jista’ jaqa’, għalhekk tnaqqis immedjat fid-doża ta’ eltrombopag għandu jiġi evitat.

*Waqfien*

Jekk wara ġimagħtejn ta’ terapija b’eltrombopag f’doża ta’ 100 mg ma jintlaħaqx il-livell meħtieġ ta’ plejtlits biex tinbeda terapija antivirali, eltrombopag għandu jitwaqqaf.

Kura b’eltrombopag għandha titwaqqaf meta t-terapija antivirali titwaqqaf sakemm ma tkunx iġġustifikata għal xi raġuni oħra. Rispons ta’ għadd eċċessiv tal-plejtlits jew abnormalitajiet importanti fuq it-testijiet tal-fwied jeħtieġu wkoll li eltrombopag jitwaqqaf.

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Indeboliment tal-kliewi*

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi. Pazjenti b’indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi għandhom jużaw eltrombopag b’kawtela u b’sorveljanza mill-qrib, pereżempju billi tiġi ttestjata l-krejatinina fis-serum u/jew issir analiżi tal-awrina(ara sezzjoni 5.2).

*Indeboliment tal-fwied*

Eltrombopag m’għandux jintuża f’pazjenti b’ITP b’indeboliment tal-fwied (punteġġ Child-Pugh ≥5) sakemm il-benefiċċju mistenni ma jkunx akbar mir-riskju identifikat ta’ trombożi tal-vina portali (ara sezzjoni 4.4).

Jekk l-użu ta’ eltrombopag jkun maħsub li huwa meħtieġ għal pazjenti b’ITP b’indeboliment tal-fwied id-doża tal-bidu għandha tkun ta’ 25 mg darba kuljum. Wara li tibda d-doża ta’ eltrombopag f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied wieħed għandu josserva intervall ta’ 3 ġimgħat qabel iżżid id-doża.

Ma hemm l-ebda ħtieġa għal aġġustament fid-doża għal pazjenti tromboċitopeniċi b’HCV kronika u b’indeboliment epatiku ħafif (punteġġ Child-Pugh ≤6). Pazjenti b’HCV kronika b’indeboliment tal-fwied għandhom jibdew eltrombopag f'doża ta’ 25 mg darba kuljum (ara sezzjoni 5.2). Wara li tibda d-doża ta’ eltrombopag f’pazjenti b’indeboliment epatiku wieħed għandu josserva intervall ta’ ġimagħtejn qabel iżżid id-doża.

Hemm żieda fir-riskju għal avvenimenti avversi, inkluż dikumpensazzjoni epatika u avvenimenti tromboemboliċi (TEEs, *thromboembolic events*), f’pazjenti tromboċitopeniċi b’HCV li jkunu qed jieħdu terapija antivirali u avvenimenti tromboemboliċi f’pazjenti tromboċitopeniċi b’mard kroniku avvanzat tal-fwied li jkunu qed jirċievu kura b’eltrombopag, jew bi tħejjija għal proċedura invażiva jew f’pazjenti HCV li jkunu qegħdin jagħmlu terapija antivirali (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

*Anzjani*

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta’ eltrombopag f’pazjenti b’ITP li għandhom 65 sena jew aktar u l-ebda esperjenza klinika f’pazjenti b’ITP li għandhom aktar minn 85 sena. Fl-istudji kliniċi ta’ eltrombopag, globalment ma kinux innutati differenzi sinifikanti b’mod kliniku fis-sigurtà ta’ eltrombopag bejn pazjenti li kellhom mill-anqas 65 sena u pazjenti iżgħar. Esperjenza klinika oħra li kienet irrappuratata ma identifikatx differenzi bejn ir-risponsi ta’ pazjenti anzjani u dawk iżgħar, iżda is-sensittività akbar ta’ xi wħud mill-individwi akbar fl-età ma tistax tiġi eskluża (ara sezzjoni 5.2).

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta’ eltrombopag f’pazjenti b’HCV li għandhom aktar minn 75 sena. Għandha tiġi eżerċitata kawtela f’dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

*Pazjenti mill-Asja tal-Lvant/tax-Xlokk*

Għal pazjenti adulti u pedjatriċi li għandhom dixxendenza Asjatika tal-Lvant/tax-Xlokk, inkluż dawk b’indeboliment tal-fwied, eltrombopag għandu jinbeda bid-doża ta’ 25 mg darba kuljum (ara sezzjoni 5.2).

L-għadd tal-plejtlits tal-pazjenti għandu jkompli jiġi sorveljat u l-kriterji standard għal aktar modifkazzjoni fid-doża għandhom jiġu segwiti.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Eltrombopag Accord mhuwiex rakkomandat għall-użu fi tfal ta’ età anqas minn sena li għandhom ITP minħabba *data* insuffiċjenti dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ eltrombopag fit-tfal u adolexxenti (<18-il sena) bi tromboċitopenija relatati ma’ HCV kronika ma ġewx determinati s’issa. M’hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-pilloli għandhom jittieħdu mill-inqas sagħtejn qabel jew erba’ sigħat wara xi prodotti bħal antaċidi, prodotti magħmula mill-ħalib (jew prodotti oħra tal-ikel li fihom il-calcium), jew supplimenti ta’ minerali li għandhom katjoni polivalenti (eż. ħadid, kalċju, manjeżju, aluminju, selenju u żingu) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għal eltrombopag jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Hemm żieda fir-riskju għal reazzjonijiet avversi, li jinkludu dikumpensazzjoni epatika potenzjalment fatali u avvenimenti tromboemboliċi, f'pazjenti tromboċitopeniċi b’HCV b’mard kroniku avvanzat tal-fwied, kif definiti b’livelli baxxi ta’ albumina ≤35 g/l jew punteġġ fuq il-Mudell għal Mard tal-Fwied tal-Fażi tat-Tmiem (MELD) ≥10, meta jirċievu kura b’eltrombopag f’kombinazzjoni ma’ terapija bbażata fuq interferon. Barra minn hekk, il-benefiċċji ta’ kura f’termini tal-proporzjon li kiseb rispons viroloġiku sostnut (SVR - sustained virological response) meta mqabbel mal-plaċebo kienu modesti f'dawn il-pazjenti (speċjalment għal dawk b’albumina fil-linja bażi ≤35 g/l) meta mqabbla mal-grupp globali. F’dawn il-pazjenti kura b’eltrombopag għandha tinbeda biss minn tobba b’esperjenza fl-immaniġġjar ta’ HCV avvanzata, u biss meta r-riskji ta’ tromboċitopenija jew iż-żamma ta’ terapija antivirali jeħtieġu intervent. Jekk il-kura hija meqjusa klinikament indikata, hemm il-ħtieġa ta’ monitoraġġ mill-qrib ta’ dawn il-pazjenti.

Kombinazzjoni ma’ aġenti antivirali b'azzjoni diretta

Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti f’kombinazzjoni ma’ sustanzi antivirali b’azzjoni diretta approvati għall-kura ta' infezzjoni kronika tal-epatite Ċ.

Riskju ta’ tossiċità fil-fwied

L-għoti ta’ eltrombopag jista’ jikkawża funzjoni tal-fwied mhux normali u tossiċità fil-fwied gravi, li tista’ tkun ta’ theddida għall-ħajja (ara sezzjoni 4.8).

L-alanine aminotransferase (ALT), l-aspartate aminotransferase (AST) u l-bilirubin fis-serum għandhom jitkejlu qabel ma jinbeda eltrombopag, kull ġimagħtejn waqt il-fażi tal-aġġustament fid-doża u kull xahar wara li tiġi stabbilita d-doża stabbli. Eltrombopag jinibixxi UGT1A1 u OATP1B1, li jista' jwassal għal iperbilirubinemja indiretta. Jekk il-bilirubina tkun għolja għandha ssir frazzjonalizzazzjoni. Riżultati ta’ testijiet tas-serum tal-fwied mhux normali għandhom jiġu evalwati b’ripetizzjoni tat-test fi żmien 3 sa 5 ijiem. Jekk ir-riżultati mhux normali jkunu kkonfermati, t-testijiet tas-serum tal-fwied għandhom jiġu ssorveljati sakemm ir-riżultati jiġu normali, jistabblizzaw jew imorru lura għal livelli li kienu fil-linja bażi. Eltrombopag għandu jitwaqqaf jekk il-livelli tal-ALT jiżdiedu (≥ 3 darbiet il-limitu superjuri tan-normal [x ULN] f'pazjenti b’funzjoni normali tal-fwied, jew ≥3 x fil-linja bażi jew >5 x ULN, skont liema minnhom hu l-aktar baxx, f'pazjenti b’żidiet għolja fit-transaminażi qabel il-kura) u jkunu:

* progressivi, jew
* jdumu hekk għal ≥4 ġimgħat, jew
* msieħba ma’ żieda fil-bilirubin dirett, jew
* msieħba ma’ sintomi kliniċi ta’ ħsara fil-fwied jew evidenza ta’ dikumpensazzjonni fil-fwied,

Teħtieġ l-attenzjoni meta tagħti eltrombopag lil pazjenti b’mard tal-fwied. F’pazjenti b’ITP u b’SAA għandha tintuża doża tal-bidu ta’ eltrombopag aktar baxxa. Hu meħtieġ li ssir sorveljanza mill-qrib meta tagħti lil pazjenti b’indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Dikumpensazzjoni epatika (użu ma’ interferon)

Dikumpensazzjoni epatika f'pazjenti b’epatite Ċ kronika: Hu meħtieġ monitoraġġ f’pazjenti b’livelli baxxi ta’ albumina (≤ 35 g/l) jew b’punteġġ MELD ≥10 fil-linja bażi.

Pazjenti b’HCV kronika b’ċirrożi tal-fwied jistgħu jkunu f’riskju ta’ dikumpensazzjoni epatika meta jirċievu terapija b’alfa interferon. F’żewġ studji kliniċi kkontrollati f'pazjenti tromboċitopeniċi b’HCV, dikumpensazzjoni epatika (axxite, enċefalopatija epatika, emorraġija variċeali, peritonite batterjali spontanja) seħħet b’mod aktar frekwenti fil-fergħa ta’ eltrombopag (11%) milli fil-fergħa tal-plaċebo (6%). F'pazjenti b’livelli baxxi ta’ albumina (≤ 35 g/l) jew b’punteġġ MELD ≥10 fil-linja bażi, kien hemm riskju ta’ 3 darbiet akbar ta’ dikumpensazzjoni epatika u żieda fir-riskju ta’ avveniment avvers fatali meta mqabbla ma’ dawk b’mard tal-fwied anqas avvanzat. Barra minn hekk, il-benefiċċji tal-kura f’termini tal-proporzjon li kisbu SVR meta mqabbla mal-plaċebo kienu modesti f'dawn il-pazjenti (speċjalment għal dawk b’albumina ≤35g/l fil-linja bażi) meta mqabbla mal-grupp globali. Eltrombopag għandu jingħata biss lil dawn il-pazjenti wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji mistennija meta mqabbla mar-riskji. Pazjenti b’dawn il-karatteristiċi għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta’ dikumpensazzjoni epatika. Is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta’ interferon rispettiv għandu jiġi riferenzjat għall-kriterji ta’ twaqqif. Eltrombopag għandu jitwaqqaf jekk it-terapija antivirali titwaqqaf għal dikumpensazzjoni epatika.

Kumplikazzjonijiet trombotiċi/tromboemboliċi

Fi studji kkontrollati f’pazjenti tromboċitopeniċi b’HCV li kienu qed jirċievu terapija bbażata fuq interferon (n=1 439), 38 minn 955 pazjent (4%) li rċevew kura b’eltrombopag u 6 minn 484 pazjent (1%) fil-grupp tal-plaċebo esperjenzaw TEEs. Kumplikazzjonijiet trombotiċi/tromboemboliċi rrappurtati kienu jinkludu kemm avvenimenti fil-vini u arterjali. Il-maġġoranza tat-TEEs ma kinux serji u rriżolvew sal-aħħar tal-istudju. Trombożi fil-vina portali kienet l-aktar TEE komuni fiż-żewġ gruppi ta’ kura (2% f’pazjenti li rċevew kura b’eltrombopag kontra <1% għall-plaċebo). Ma ġiet osservata l-ebda relazzjoni temporali speċifika bejn il-bidu tal-kura u l-avveniment ta’ TEE. Pazjenti b’livelli baxxi ta’ albumina (≤35 g/l) jew MELD ≥ 10 kellhom żieda ta’ darbtejn aktar ta’ TEEs minn dawk b’livelli ogħla ta’ albumina; dawk ta’ ≥60 sena kellhom żieda ta’ darbtejn aktar fir-riskju ta’ TEEs meta mqabbla ma’ pazjenti iżgħar. Eltrombopag għandu jingħata biss lil dawn il-pazjenti wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji mistennija meta mqabbla mar-riskji. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta’ TEE.

Ir-riskju ta’ TEEs instab li jiżdied f’pazjenti b’mard kroniku tal-fwied (CLD) li jiġu kkurati b’75 mg eltrombopag darba kuljum għal ġimagħtejn bi preparazzjoni għal proċeduri invażivi. Sitta minn 143 (4%) pazjent adult b’CLD li kienu qed jirċievu eltrombopag kellhom TEEs (kollha kienu fis-sistema tal-vini portali) u tnejn minn 145 (1%) pazjent fil-grupp ta’ plaċebo kellhom TEEs (wieħed fis-sistema tal-vini portali u wieħed kien infart mijokardijaku). Ħamsa mis-6 pazjenti kkurati b’eltrombopag kellhom il-kumplikazzjoni trombotika b’għadd ta’ plejtlits ta’ >200 000/µl u fi żmien 30 jum mill-aħħar doża ta’ eltrombopag. Eltrombopag mhuwiex indikat għall-kura ta’ tromboċitopenja f’pazjenti b’mard kroniku tal-fwied bi tħejjija għal proċeduri invażivi.

Fi studji kliniċi b’eltrombopag f’ITP kienu osservati avvenimenti tromboemboliċi f’għadd baxx u normali tal-plejtlits. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta eltrombopag jingħata lil pazjenti b’fatturi magħrufa ta’ riskju għal tromboemboliżmu li jinkludu iżda li mhumiex limitati għal fatturi ta’ riskju li ntirtu (eż. Fattur V Leiden) jew li ttieħdu (eż. defiċjenza ta’ ATIII, sindrome antifosfolipidu), età avvanzata, pazjenti b’perijodi twal ta’ immobilizzazzjoni, tumuri malinni, kontraċettivi u terapija ta’ sostituzzjoni tal-ormoni, kirurġija/trawma, obeżità u tipjip. L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib u għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew twaqqif tal-kura b’eltrombopag jekk l-għadd tal-plejtlits jaqbeż il-livelli fil-mira (ara sezzjoni 4.2). Il-bilanċ tar-riskju-benefiċċju għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti f’riskju ta’ TEEs ta’ kwalunkwe etjoloġija.

L-ebda każ ta’ TEE ma ġie identifikat minn studju kliniku f’SAA refrattarja, madankollu r-riskju ta’ dawn l-avvenimenti ma jistax jiġi eskluż f’din il-popolazzjoni ta’ pazjenti minħabba n-numru limitat ta’ pazjenti esposti. Billi l-ogħla doża awtorizzata hija indikata għal pazjenti b’SAA (150 mg/kuljum) u minħabba n-natura tar-reazzjoni, jistgħu jkunu mistennija TEEs f’din il-popolazzjoni ta’ pazjenti.

Eltrombopag m’għandux jintuża f’pazjenti b’ITP b’indeboliment tal-fwied (punteġġ Child-Pugh ≥5) sakemm il-benefiċċju mistenni ma jkunx akbar mir-riskju identifikat ta’ trombożi tal-vina portali. Meta l-kura tkun meqjusa xierqa, jentħieġ li jkun hemm kawtela meta tagħti eltrombopag lil pazjenti b’indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Fsada wara li jitwaqqaf eltrombopag

Tromboċitopenija x’aktarx terġa’ sseħħ mal-waqfien tal-kura b’eltrombopag. Wara li jitwaqqaf eltrombopag, l-għadd tal-plejtlits jerġa’ lura għal-livelli tal-linja bażi fi żmien ġimagħtejn fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, li jżid ir-riskju ta’ fsada u f’xi każijiet iwassal għal fsada. Dan ir-riskju jiżdied jekk il-kura b’eltrombopag titwaqqaf fil-preżenza ta’ antikoagulanti jew sustanzi kontra l-plejtlits. Huwa rrakkomandat li, jekk il-kura b’eltrombopag titwaqqaf, kura għal ITP tinbeda mill-ġdid skont il-linji gwida kurrenti ta’ kura. Immaniġġar mediku addizzjonali jista’ jinkludi twaqqif tat-terapija b’antikoagulant u/jew b’sustanzi kontra l-plejtlits, treġġigħ lura tal-antikoagulazzjoni, jew għajnuna bil-plejtlits. L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi ssorveljat kull ġimgħa għal 4 ġimgħat wara li jitwaqqaf eltrombopag.

Fi studji kliniċi f’HCV, kienet irrapportata inċidenza ogħla ta’ fsada gastrointestinali, li tinkludi każijiet serji u fatali, wara l-waqfien ta’ peginterferon, ribavirin, u eltrombopag. Wara t-twaqqif tat-terapija, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal xi sinjali jew sintomi ta’ fsada gastrointestinali.

Il-formazzjoni ta’ retikulin fil-mudullun tal-għadam u r-riskju ta’ fibrożi fil-mudullun tal-għadam

Eltrombopag jista’ jżid ir-riskju ta’ żvilupp jew progressjoni ta’ fibri tar-retikulin ġewwa l-mudullun tal-għadam. Ir-rilevanza ta’ din is-sejba, kif iseħħ ukoll b’antagonisti tar-riċetturi ta’ trombopoietin (TPO-R) oħra, għadha ma ġietx stabbilita.

Qabel ma jinbeda eltrombopag, is-*smear* tad-demm periferali għandha tiġi eżaminata bir-reqqa biex jiġi stabbilit livell ta’ linja bażi ta’ ċelluli b’morfoloġiji mhux normali. Wara li doża stabbli ta’ eltrombopag tiġi identifikata, l-għadd sħiħ ta’ ċelluli fid-demm (FBC) flimkien mal-grad ta’ differenza fl-għadd ta’ ċelluli bojod tad-demm (WBC) għandu jsir kull xahar. Jekk jiġu osservati ċelluli immaturi jew displastiċi, is-*smears* tad-demm periferali għandhom jiġu eżaminati għal morfoloġiji mhux normali ġodda jew li marru għal agħar (eż., ċelluli ħomor tad-demm li għandhom forma ta’ demgħa u nukleju, ċelluli bojod tad-demm immaturi) jew ċitopenija(i). Jekk il-pazjent jiżviluppa morfoloġiji mhux normali ġodda jew li jmorru għal agħar jew ċitopenija(i), il-kura b’eltrombopag għandha titwaqqaf u għandha tiġi kkunsidrata bijopsija tal-mudullun tal-għadam, li tinkludi *staining* għal fibrożi.

Progressjoni ta’ sindromi mijelodisplastiċi (MDS) eżistenti

Hemm tħassib teoretiku li l-agonisti ta’ TPO-R jistgħu jistimulaw il-progressjoni ta’ tumuri malinni ematoloġiċi eżistenti bħal MDS. Agonisti TPO-R huma fatturi ta’ tkabbir li jwasslu għall-espansjoni taċ-ċellula proġenitura trombopoetika, divrenzjar, u għall-produzzjoni ta’ plejtlits. It-TPO-R huwa preżenti primarjament fuq is-superfiċje ta’ ċelluli ta’ nisel mijelojd.

Fi studji kliniċi b’agonist TPO-R f’pazjenti b’MDS, kienu osservati każijiet ta’ żjidiet temporanji fl-għadd taċ-ċelluli blastiċi u kienu rrappurtati każijiet ta’ progressjoni tal-marda MDS għal-lewkimja majelojde akuta (AML).

Id-dijanjosi ta’ ITP u SAA f’pazjenti adulti u anzjani għandha tkun ikkonfermata permezz tal-esklużjoni ta’ entitajiet kliniċi oħra li jidhru flimkien ma’ tromboċitopenija, b’mod partikolari id-dijanjosi ta’ MDS għandha tiġi eskluda. Għandha tiġi kkunsidrata li ssir aspirazzjoni u bijopsija mill-mudullun tal-għadam matul il-marda u l-kura, speċjalment f’pazjenti b’età ’l fuq minn 60 sena, dawk b’sintomi sistemiċi jew b’sinjali mhux normali bħal żjieda fiċ-ċelluli blastiċi periferali.

L-effettività u s-sigurtà ta’ eltrombopag ma ġewx stabbiliti għat-trattament ta’ tromboċitopenija minħabba MDS. Eltrombopag m’għandux jintuża barra mill-istudji kliniċi għall-kura ta’ tromboċitopenija kkawżata minn MDS.

Anormalitajiet ċitoġenetiċi u progressjoni tal-MDS/AML f’pazjenti b’SAA

Hu magħruf li anormalitajiet ċitoġenetiċi jseħħu f’pazjenti b’SAA. Mhux magħruf jekk eltrombopag iżidx ir-riskju ta’ anormalitajiet ċitoġenetiċi f’pazjenti b’SAA. Waqt fażi II ta’ studju kliniku b’rabta mal-SAA refrattarja b’eltrombopag b’doża inizjali ta’ 50 mg/kuljum (li tiżdied kull ġimagħtejn sa massimu ta’ 150 mg/kuljum) (ELT112523), l-inċidenza ta’ anormalitajiet ċitoġenetiċi ġodda kienet osservata f’17.1% tal-pazjenti adulti [7/41 (li minnhom 4 kellhom kromożomu 7]). It-tul ta’ żmien medju b’rabta ma’ anormalità ċitoġenetika kien ta’ 2.9 xhur.

Fi studju kliniku b’rabta mal-SAA refrattarja ta’ fażi II b’eltrombopag b’doża ta’ 150 mg/kuljum (b’modifiki etniċi jew relatati mal-età kif indikat) (ELT116826), l-inċidenza ta’ anormalitajiet ċitoġenetiċi ġodda kienet osservata fi 22.6% tal-pazjenti adulti [7/31 (fejn 3 minnhom kellhom tibdil fil-kromożoma 7)]. Is-7 pazjenti kollha kellhom ċitoġenetika normali fil-linja bażi. Sitt pazjenti kellhom anormalità ċitoġenetika f’Xahar 3 ta’ terapija b’eltrombopag u pazjent wieħed kellu anormalità ċitoġenetika f’Xahar 6.

Waqt studji kliniċi b’eltrombopag f’pazjenti b’SAA, 4% tal-pazjenti (5/133) instab li kellhom MDS. It-tul ta’ żmien medju sakemm saret id-dijanjożi kien ta’ 3 xhur mit-tnedija tat-trattament b’eltrombopag.

F’każ ta’ pazjenti b’SAA li kienu reżistenti għal jew inkella ingħataw terapija qawwija minn qabel b’immunosuppressivi, hu rrakkomandat li jsir eżami tal-mudullun għal ċitoġenetiċi qabel it-tnedija ta’ eltrombopag, wara 3 xhur mit-trattament u mbagħad kull 6 xhur. Jekk jidhru anormalitajiet ċitoġenetiċi ġodda, wieħed irid iqis jekk jixraqx li jitwaqqaf eltrombopag.

Tibdil okulari

Katarretti kienu osservati fi studji ta’ tossiċità ta’ eltrombopag f’annimali gerriema (ara sezzjoni 5.3). Fi studji kkontrollati f’pazjenti tromboċitopeniċi b’HCV li kienu qed jirċievu terapija b’interferon (n=1 439), il-progressjoni ta’ katarretta(i) pre-eżistenti fil-linja bażi jew katarretti b’inċident kienet irrapportata fi 8% tal-grupp ta’ eltrombopag u f’5% tal-grupp tal-plaċebo. Emorraġiji fir-retina, l-aktar tal-Grad 1 jew 2, kienu rrappurtati f'pazjenti b’HCV li kienu qed jirċievu interferon, ribavirin u eltrombopag (2% tal-grupp ta’ eltrombopag u 2% tal-grupp tal-plaċebo). L-emorraġiji seħħew fuq il-wiċċ tar-retina (preretinali), taħt ir-retina (subretinali), jew fit-tessut tar-retina. Monitoraġġ oftalmoloġiku ta’ rutina tal-pazjenti huwa rrakkomandat.

Titwil tal-QT/QTc

Studju tal-QTc f’voluntiera b’saħħithom li kienu qed jirċievu doża ta’ 150 mg eltrombopag kuljum ma weriex effett klinikament sinifikanti fuq ir-ripolarizzazzjoni kardijaka. Titwil tal-intervall tal-QTc kien irrapportat fi studji kliniċi ta’ pazjenti b’ITP u f’pazjenti tromboċitopeniċi b’HCV. Is-sinifikat kliniku ta’ dawn l-avvenimenti ta’ titwil tal-QTc mhuwiex magħruf.

Telf ta’ rispons għal eltrombopag

Telf ta’ rispons jew jekk ma jinżammx rispons mill-plejtlits b’kura ta’ eltrombopag fil-medda ta’ għoti tad-dożi skont kif irrakkomandat għandu jqanqal tfittxija għall-fatturi li qed jikkawżaw dan, inkluż żieda fir-retikulin tal-mudullun tal-għadam.

Popolazzjoni pedjatrika

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet ta’ hawn fuq għall-ITP jgħoddu għall-popolazzjoni pedjatrika.

Interferenza mat-testijiet tal-laboratorju

Eltrombopag huwa kkulurit ħafna u għalhekk għandu l-potenzjal li jinterferixxi ma’ xi testijiet tal-laboratorju. Ġew irrappurtati tibdil fil-kulur tas-serum u interferenza mal-ittestjar tal-bilirubin u l-kreatinina totali f’pazjenti li ħadu eltrombopag. Jekk ir-riżultati tal-laboratorju u l-osservazzjonijiet kliniċi ma jkunux konsistenti, l-ittestjar mill-ġdid permezz ta’ metodu ieħor jista’ jgħin biex tiġi stabbilita l-validità tar-riżultat.

Kontenut ta’ sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola miksija b’rita, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

**4.5** **Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali u forom oħra** **ta’ interazzjoni**

Effetti ta’ eltombopag fuq prodotti mediċinali oħra

*Impedituri ta’ HMG CoA reductase*

Għoti ta’ 75 mg eltrombopag darba kuljum għal 5 ijiem ma’ doża waħda ta’ 10 mg tas-sustrat ta’ OATP1B1 u BCRP rosuvastatin lil 39 individwu adult f’saħħtu żied is-Cmax ta’ rosuvastatin fil-plasma 103% (90% intervall ta’ fiduċja [CI]: 82%, 126%) u l-AUC0-∞ 55% (90% CI: 42%, 69%). Interazzjonijiet huma mistennija wkoll b’impedituri oħra ta’ HMG-CoA reductase, li jinkludu atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin u simvastatin. Meta jingħataw flimkien ma’ eltrombopag, dożi mnaqqsa ta’ statins għandhom jiġu kkunsidrati u għandha ssir sorveljanza b’attenzjoni għal reazzjonijiet avversi tal-istatin (ara sezzjoni 5.2).

*Sustrati ta’ OATP1B1 u BCRP*

L-għoti ta’ eltrombopag flimkien ma’ substrati ta’ OATP1B1 (eż. methotrexate) u BCRP (eż. topotecan u methotrexate) għandu jsir b’kawtela (ara sezzjoni 5.2).

*Sustrati taċ-ċitokroma P450*

Fi studji li wżaw mikrosomi tal-fwied uman, eltrombopag (sa 100 μM) ma wera l-ebda impediment tal-enzimi 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, u 4A9/11 ta’ CYP450 *in vitro* u kien impeditur ta’CYP2C8 u CYP2C9 kif tkejjel bl-użu ta’ paclitaxel u diclofenac bħala s-substrati ta’ stħarriġ. L-għoti ta’ 75 mg eltrombopag darba kuljum għal 7 ijiem lil 24 raġel f’saħħtu ma impeddixxiex jew induċa l-metaboliżmu tas-substrati ta’ stħarriġ għal 1A2 (kafeina), 2C19 (omeprazole), 2C9 (flurbiprofen), jew 3A4 (midazolam) fil-bnedmin. L-ebda interazzjonijiet li huma sinifikanti b’mod kliniku ma huma mistennija meta eltrombopag u substrati ta’ CYP450 jingħataw flimkien (ara sezzjoni 5.2).

*Impedituri tal-protease tal-HCV*

M’hemmx bżonn ta’ aġġustament tad-doża meta eltrombopag jingħata flimkien ma’ telaprevir jew ma’ boceprevir. L-għoti flimkien ta’ doża waħda ta’ eltrombopag 200 mg ma’ telaprevir 750 mg kull 8 sigħat ma bidilx l-esponiment ta’ telaprevir fil-plasma.

L-għoti flimkien ta’ doża waħda ta’ eltrombopag 200 mg ma’ boceprevir 800 mg kull 8 sigħat ma bidilx l-AUC(0-τ), ta’ boceprevir fil-plasma, iżda żied is-Cmax b’20%, u naqqas is-Cmin bi 32%. Ir-relevanza klinika tat-tnaqqis fis-Cmin ma ġietx stabbilita, huwa rrakkomandat żieda fil-monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju għat-trażżin tal-HCV.

Effetti ta’ prodotti mediċinali oħra fuq eltrombopag

*Ciclosporin*

Tnaqqis fl-espożizzjoni tal-eltrombopag deher meta ngħata flimkien ma’ 200 mg u 600 mg ciclosporin (inibitur ta’ BCRP). L-għoti fl-istess ħin ta’ 200 mg ta’ ciclosporin naqqas is-Cmax u l-AUC0-∞ ta’ eltrombopag b’25% u 18%, rispettivament. L-għoti fl-istess ħin ta’ 600 mg ciclosporin naqqas is-Cmax u l-AUC0-∞ ta’ eltrombopag b’39% u 24%, rispettivament. Wieħed jista’ jaġġusta d-doża ta’ eltrombopag matul iż-żmien tat-trattament skont l-għadd tal-plejtlits tal-pazjent (ara sezzjoni 4.2). L-għadd tal-plejtlits għandu jitqies mill-inqas darba fil-ġimgħa għal ġimagħtejn jew tliet ġimgħat meta eltrombopag jingħata flimkien ma’ ciclosporin. Jista’ jkun hemm bżonn li d-doża ta’ eltrombopag tiżdied skont dawn l-ammonti ta’ plejtlits.

*Katjoni polivalenti (kelazzjoni)*

Eltrombopag jikkela ma’ katjoni polivalenti bħal ħadid, kalċju, manjeżju, aluminju, selenju u żingu. Għoti ta’ doża waħda ta’ eltrombopag 75 mg flimkien ma’ antaċidu li fih katjoni polivalenti (1 524 mg aluminium hydroxide u 1 425 mg magnesium carbonate) naqqas l-AUC0-∞ ta’ eltrombopag fil-plażma b’70% (90% CI: 64%, 76%) u s-Cmax b’70% (90% CI: 62%, 76%). Eltrombopag għandu jittieħed mill-inqas sagħtejn qabel jew erba’ sigħat wara kwalunkwe prodotti bħal antaċidi, prodotti tal-ħalib jew supplimenti ta’ minerali li fihom katjoni polivalenti biex jiġi evitat tnaqqis sinifikanti fl-assorbiment ta’ eltrombopag minħabba kelazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

*Lopinavir/ritonavir*

L-għoti ta’ eltrombopag flimkien ma’ lopinavir/ritonavir jista’ jikkawża tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta’ eltrombopag. Studju f’40 voluntier b’saħħtu wera li l-għoti flimkien ta’ doża waħda ta’ 100 mg ta’ eltrombopag ma’ dożi ripetuti ta’ lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum wassal għal tnaqqis ta’ 17% (90% CI: 6.6%, 26.6%) fl-AUC0-∞ ta’ eltrombopag fil-plażma. Għalhekk wieħed għandu joqgħod attent meta jagħti eltrombopag u lopinavir/ritonavir f’daqqa. L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi ssorveljat mill-qrib sabiex jiġi żgurat l-immaniġġar mediku xieraq tad-doża ta’ eltrombopag meta tinbeda jew titwaqqaf it-terapija b’lopinavir/ritonavir.

*Inibituri u indutturi ta’ CYP1A2 u CYP2C8*

Eltrombopag jiġi metabolizzat permezz ta’ diversi passaġġi inkluż CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 u UGT1A3 (ara sezzjoni 5.2). Prodotti mediċinali li jinibixxu jew li jinduċu enzima unika mhumiex probabbli li jaffettwaw b’mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta’ eltrombopag fil-plasma, filwaqt li prodotti mediċinali li jinibixxu jew li jinduċu enzimi multipli għandhom il-potenzjal li jżidu (eż. fluvoxamine) jew inaqqsu (eż. rifampicin) il-konċentrazzjonijiet ta’ eltrombopag.

*Inibituri ta’ HCV protease*

Riżultati ta’ studju ta’ interazzjoni farmakokinetika (PK) bejn mediċina u oħra juru li l-għoti flimkien ta' dożi ripetuti ta’ boceprevir 800 mg kull 8 sigħat jew telaprevir 750 mg kull 8 sigħat ma’ doża unika ta’ eltrombopag 200 mg ma biddilx l-espożizzjoni ta’ eltrombopag fil-plasma b’mod klinikament sinifikanti.

Prodotti mediċinali għall-kura ta’ ITP

Prodotti mediċinali użati għall-kura ta’ ITP flimkien ma’ eltrombopag fi studji kliniċi kienu jinkludu kortikosterojdi, danazol, u/jew azathioprine, immunoglobulina minn ġol-vini (IVIG), u immunoglobulina anti-D. L-għadd tal-plejtlits għandu jkun sorveljat meta eltrombopag jingħata ma’ prodotti mediċinali oħra għall-kura ta’ ITP sabiex jiġi evitat għadd tal-plejtlits barra mill-medda rrakkomandata (ara sezzjoni 4.2).

Interazzjoni mal-ikel

L-għoti ta’ pillola jew trab ta’ eltrombopag għal formulazzjonijiet ta’ suspensjoni orali ma’ ikla b’ħafna kalċju (eż. ikla li kienet tinkludi prodotti tal-ħalib) naqqas b’mod sinifikanti l-AUC0-∞ u s-Cmax fil-plażma ta’ eltrombopag. B’kuntrast ma’ dan, l-għoti ta’ eltrombopag sagħtejn qabel jew 4 sigħat wara ikla b’ħafna kalċju jew ma’ ikel bi ftit kalċju [<50 mg ta’ kalċju] ma biddilx l-esponiment għal eltrombopag fil-plażma sa estent klinikament sinifikanti (ara sezzjoni 4.2).

L-għoti ta’ doża waħda ta’ 50 mg ta’ eltrombopag f’forma ta’ pillola ma’ kolazzjon standard b’ħafna kaloriji u b’ħafna xaħam li kienet tinkludi prodotti tal-ħalib naqqas l-AUC0-∞ medja fil-plażma ta’ eltrombopag b’59% u s-Cmax medja b’65%.

L-għoti ta’ doża waħda ta’ 25 mg ta’ eltrombopag bħala trab għal suspensjoni orali ma’ ikla b’ħafna kalċju, livell moderat ta’ xaħam u livell moderat ta’ kaloriji naqqas l-AUC0-∞ medja fil-plażma ta’ eltrombopag b’75% u s-Cmax medja b’79%. Dan it-tnaqqis fl-esponiment ġie mnaqqas meta doża waħda ta’ 25 mg ta’ trab ta’ eltrombopag għal suspensjoni orali ngħatat sagħtejn qabel ikla b’ħafna kalċju (l-AUC0-∞ medja tnaqqset b’20% u s-Cmax medja b’14%).

L-ikel b’livell baxx ta’ kalċju (<50 mg ta’ kalċju), inkluż frott, perżut dgħif, ċanga u meraq tal-frott mhux imsaħħaħ (l-ebda kalċju, manjesju jew ħadid miżjud), ħalib tas-sojja mhux imsaħħaħ u qamħ mhux imsaħħaħ, ma kellux impatt sinifikanti fuq l-esponiment fil-plażma ta’ eltrombopag, irrispettivament mill-kaloriji u l-kontenut ta’ xaħam (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

Hemm ftit li xejn *data* minn użu ta’ eltrombopag f’nisa tqal. Studji fl-annimali wrew ħsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies.

Eltrombopag Accord mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Eltrombopag Accord mhuwiex irrakkomandat f’nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni.

Treddigħ

Mhuwiex magħruf jekk eltrombopag/metaboliti tiegħu jitneħħewx mal-ħalib tas-sider uman. Studji fl-annimali urew li eltrombopag x’aktarx jitneħħa mal-ħalib (ara sezzjoni 5.3); għalhekk riskju għat-tarbija li qed titredda’ ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittieħed deċiżjoni dwar jekk jitwaqqafx it-treddigħ jew jekk titkompliex/titwaqqafx it-terapija b’eltrombopag, meta wieħed jikkunsidra l-benefiċċju tat-treddigħ għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Il-fertilità ma kinitx affettwata f’firien irġiel jew nisa f’espożizzjonijiet komparabbli ma’ dawk fil-bnedmin. Madankollu ma jistax jiġi eskluż riskju għall-bnedmin (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Eltrombopag ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. L-istatus kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta’ eltrombopag, inkluż sturdament u nuqqas ta’ attenzjoni, għandhom jiġu kkunsidrati meta titqies il-kapaċità tal-pazjent li jwettaq kompiti li jeħtieġu ġudizzju, u ħiliet ta’ moviment u konjittivi.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

*Tromboċitopenja immuni f’pazjenti adulti u pedjatriċi*

Is-sigurtà ta’ eltrombopag ġiet ivvalutata f’pazjenti adulti (N=763) permezz ta’ studji double-blind, ikkontrollati bi plaċebo, miġbura TRA100773A u B, TRA102537 (RAISE) u TRA113765, li fihom 403 pazjenti kienu esposti għal eltrombopag u 179 għal plaċebo, minbarra d-data mill-istudji kompluti b’tikketta miftuħa (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) u TRA112940 (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti ngħataw medikazzjoni ta’ studju sa 8 snin (f’EXTEND). L-aktar reazzjonijiet avversi gravi importanti kienu epatotossiċità u episodji ta’ trombolitiċi/tromboemboliċi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li kien hemm f’mill-inqas 10% tal-pazjenti kienu jinkludu nawsja, dijarea, żieda fl-alanine aminotransferase u wġigħ fid-dahar.

Is-sigurtà ta’ eltrombopag f’pazjenti pedjatriċi (li għandhom bejn sena u 17-il sena) b’ITP ikkurata qabel intweriet f’żewġ studji (N=171) (ara sezzjoni 5.1). PETIT2 (TRA115450) kien studju b’żewġ partijiet, double-blind u b’tikketta miftuħa, randomizzat, ikkontrollat bi plaċebo. Il-pazjenti kienu randomizzati 2: 1 u ngħataw eltrombopag (n=63) jew plaċebo (n=29) għal sa 13-il ġimgħa fil-perjodu randomizzat tal-istudju. PETIT (TRA108062) kien studju bi tliet partijiet, koorti mqassma, b’tikketta miftuħa u double-blind, randomizzat, ikkontrollat bi plaċebo. Il-pazjenti kienu randomizzati 2:1 u ngħataw eltrombopag (n=44) jew plaċebo (n=21), sa 7 ġimgħat. Il-profil ta’ reazzjonijiet avversi kien komparabbli ma’ dak osservat f’adulti bi ftit reazzjonijiet avversi addizzjonali, murija b’♦ fit-tabella li ġejja. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni f’pazjenti pedjatriċi b’ITP ta’ età minn sena ’l fuq (≥3% u aktar mill-plaċebo) kienu infezzjoni fl-apparat respiratorju ta’ fuq, nażofarinġite, sogħla, deni, uġigħ fl-addome, uġigħ fil-ħalq u fil-farinġi, uġigħ fis-snien u rinorea.

*Tromboċitopenja b’infezzjoni HCV f’pazjenti adulti*

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 ikkurati b’eltrombopag) u ENABLE 2 (TPL108390 n=805) kienu studji randomizzat, double-blind, ikkontrollati bi plaċebo, multiċentriċi biex jivvalutaw l-effikaċja u s-sigurtà ta’ eltrombopag f’pazjenti tromboċitopeniċi b’infezzjoni HCV li nkella kienu eliġibbli biex jibdew terapija antivirali. Fl-istudji ta’ HCV, il-popolazzjoni ta’ sigurtà kienet tikkonsisti mill-pazjenti kollha randomizzati li ngħataw prodott mediċinali ta’ studju double-blind waqt il-Parti 2 ta’ ENABLE 1 (kura b’eltrombopag n=450, kura bi plaċebo n=232) u ENABLE 2 (kura b’eltrombopag n=506, kura bi plaċebo n=252). Il-pazjenti huma analizzati skont il-kura rċevuta (popolazzjoni double-blind ta’ sigurtà totali, eltrombopag n=955 u plaċebo n=484).L-aktar reazzjonijiet avversi gravi importanti kienu epatotossiċità u episodji ta’ trombolitiċi/tromboemboliċi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li kien hemm f’mill-inqas10% tal-pazjenti kienu jinkludu uġigħ ta’ ras, anemija, tnaqqis fl-aptit, sogħla, dardir, dijarea, iperbilirubinemija, allopeċja, ħakk, uġigħ fil-muskoli, deni, għeja, mard li jixbah lill-influwenza, astenja, dehxiet u edima.

*Anemija aplastika severa f’pazjenti adulti*

Is-sigurtà ta’ eltrombopag f’anemija aplastika gravi tkejlet waqt studju *open-label* fost grupp wieħed ta’ pazjenti (N=43) li minnhom 11-il pazjent (26%) kienu ttrattati għal >6 xhur u 7 pazjenti (16%) kienu ttrattati għal >sena (ara sezzjoni 5.1). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li seħħew f’mill-inqas 10% tal-pazjenti kienu jinkludu uġigħ ta’ ras, sturdament, sogħla, uġigħ fil-ħalq u fil-farinġi, rinorea, dardir, dijarea, uġigħ fl-addome, żieda fit-transaminasi, artralġja, uġigħ fl-estremitajiet, spażmi fil-muskoli, għeja u deni.

Lista ta’ reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi fl-istudji dwar ITP fl-adulti (N=763), fl-istudji dwar ITP fit-tfal (N=171), fl-istudji fuq HCV (N=1 520), fl-istudji fuq SAA (N=43) u minn rapporti wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq huma elenkati skont is-sistema ta’ klassi ta’ organi ta’ MedDRA u skont il-frekwenza. F’kull sistema ta’ klassi ta’ organi, ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina huma kklassifikati skont il-frekwenza, bl-ewwel ir-reazzjonijiet l-aktar frekwenti. Il-kategorija ta’ frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa għall-mediċina hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja (CIOMS III): komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1 000 sa <1/100); rari (≥1/10 000 sa <1/1 000); mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-data disponibbli).

**Popolazzjoni ta’ studju ta’ ITP**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sistema tal-klassifika tal-organi** | **Frekwenza** | **Reazzjoni avversa** |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | Komuni ħafna | Nażofarinġite♦, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta’ fuq♦ |
| Komuni | Farinġite, influwenza, erpete orali, pulmonite, sinożite, tosillite, infezzjoni fl-apparat tan-nifs, ġinġivite |
| Mhux komuni | Infezzjoni fil-ġilda |
| Neoplażmi beninni. malinni u dawk mhux speċifikati (inkluż ċesti u polipi) | Mhux komuni | Kanċer tar-rektum u l-musrana sigmojd |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | Komuni | Anemija, eosinofilja, lewkoċitosi, tromboċitopenija, tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelloli bojod tad-demm |
| Mhux komuni | Anisoċitosi, anemija emolitika, mijeloċitosi, żieda fl-għadd tan-newtrofils immaturi, mijeloċite preżenti, żieda fl-għadd tal-plejtlits, żieda fl-emoglobina |
| Disturbi fis-sistema immuni | Mhux komuni | Sensittività eċċessiva |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Komuni | Ipokalimja, tnaqqis fl-aptit, żieda fil-livell tal-uric acid fid-demm |
| Mhux komuni | Anoressija, gotta, ipokalċimija |
| Disturbi psikjatriċi | Komuni | Disturb fl-irqad, depressjoni |
| Mhux komuni | Apatija, tibdil fil-burdata, tixrid tad-dmugħ |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Komuni | Parestesija, ipoestesija, ħedla tan-ngħas, emigranja |
| Mhux komuni | Tregħid, disturb fil-bilanċ, disestesija, emiparesi, emigranja bl-awra, newropatija periferali, newropatija periferali tas-sensazzjoni, disturb fit-taħdit, newropatija tossika, uġigħ ta’ ras vaskulari |
| Disturbi fl-għajnejn | Komuni | Għajn xotta, vista mċajpra, uġigħ fl-għajn, tnaqqis fl-akutezza tal-vista |
| Mhux komuni | Opaċitajiet tal-lenti, astigmatiżmu, katarretta fil-kortiċi, żieda fil-produzzjoni tad-dmugħ, emorraġija mir-retina, epiteljopatija tal-pigment tar-retina, riżultati ta’ testijiet tal-akutezza tal-vista mhux normali, blefarite u keratokonjunktivite sicca |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika | Komuni | Uġigħ fil-widnejn, vertiġini |
| Disturbi fil-qalb | Mhux komuni | Takikardija, infart mijokardijaku akut, disturb kardjovaskulari, ċjanożi, takikardija tas-sinus, QT tal-elettrokardjogramm imtawwal |
| Disturbi vaskulari | Komuni | Trombożi fil-vini fil-fond, ematoma, fawra |
| Mhux komuni | Emboliżmu, tromboflebite superfiċjali, fawra li ttella’ d-demm fil-wiċċ |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Komuni ħafna | Sogħla♦ |
| Komuni | Uġigħ fil-ħalq u fil-farinġi♦, rinorea♦ |
| Mhux komuni | Emboliżmu fil-pulmun, infart fil-pulmun, skonfort fl-imnieħer, infafet fil-ħalq u fil-griżmejn, disturb fis-sinus, sindrome ta’ apneja fl-irqad |
| Disturbi gastro-intestinali | Komuni ħafna | Nawsja, dijarea |
| Komuni | Ulċeri fil-ħalq, uġigħ fis-snien ♦, rimettar, uġigħ fl-addome\*, emorraġija fil-ħalq, gass  \* Komuni ħafna f’ITP pedjatrika |
| Mhux komuni | Ħalq xott, glossodinja, sensittività fl-addome, ippurgar mingħajr kulur, avvelenament mill-ikel, ippurgar frekwenti, ematemesi, skonfort orali |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | Komuni ħafna | Żieda fl*-*alanine aminotransferase† |
| Komuni | Żieda fl*-*aspartate aminotransferase†, iperbilirubinimja, funzjoni mhux normali tal-fwied |
| Mhux komuni | Kolestasi, leżjoni fil-fwied, epatite, ħsara fil-fwied minħabba l-mediċina |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | Komuni | Raxx, alopeċja, iperidrożi, ħakk mifrux, petekje |
| Mhux komuni | Urtikarja, dermatożi, ixoqq l-għaraq kiesaħ, eritema, melanożi, disturb fil-pigmentazzjoni, telf ta’ kulur fil-ġilda, tqaxxir tal-ġilda |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | Komuni ħafna | Uġigħ fid-dahar |
| Komuni | Majalġja, spażmu fil-muskolu, uġigħ muskolu-skeletali, uġigħ fl-għadam |
| Mhux komuni | Dgħufija fil-muskoli |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | Komuni | Proteini fl-awrina, żieda fil-krejatinina fid-demm, mikroangijopatija trombotika b’insuffiċjenza tal-kliewi‡ |
| Mhux komuni | Insuffiċjenza tal-kliewi, lewkoċiturja, nefrite minn lupus, għamil eċċessiv tal-awrina billejl, żieda fl-urea fid-demm, żieda fil-proporzjon ta’ proteina/krejatinina fl-awrina |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider | Komuni | Menorraġja |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Komuni | Deni\*, uġigħ fis-sider, astenja  \*Komui ħafna f’ITP pedjatrika |
| Mhux komuni | Tħoss is-sħana, emorraġija minn fejn ittaqbet il-vina, tħossok nervuż, infjammazzjoni ta’ ferita, telqa tal-ġisem, sensazzjoni ta’ xi ħaġa barranija |
| Investigazzjonijiet | Komuni | Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm |
| Mhux komuni | Żieda fl-albumina fid-demm, żieda fit-total ta’ proteina, tnaqqis fl-albumina fid-demm, żieda fil-pH tal-awrina |
| Korriment, avvalenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura | Mhux komuni | Ħruq mix-xemx |

♦ Reazzjonijiet avversi addizzjonali osservati fi studji pedjatriċi (li għandhom bejn sena u 17-il sena).

† Żieda fl-alanine aminotransferase u aspartate aminotransferase tista’ sseħħ simultanjament, għalkemm fi frekwenza aktar baxxa.

1. Terminu miġbur flimkien ma’ termini ppreferuti feriti akuti fil-kliewi u insuffiċjenza tal-kliewi

**Popolazzjoni tal-istudju ta’ HCV (f’kombinazzjoni ma’ terapija anti-virali b’interferon u ribavirin)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sistema tal-klassifika tal-organi** | **Frekwenza** | **Reazzjoni avversa** |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | Komuni | Infezzjoni fl-apparat urinarju, infezzjoni fil-parti ta’ fuq tal-passaġġ respiratorju, bronkite, nasofarinġite, influwenza, ħerpes orali |
| Mhux komuni | Gastroenterite, farinġite |
| Neoplażmi beninni. malinni u dawk mhux speċifikati (inkluż ċesti u polipi) | Komuni | Neoplażma epatika malinna |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | Komuni ħafna | Anemija |
| Komuni | Limfopenija |
| Mhux komuni | Anemija emolitika |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Komuni ħafna | Tnaqqis fl-aptit |
| Komuni | Ipergliċemija, telf abnormali fil-piż |
| Disturbi psikjatriċi | Komuni | Dipressjoni, ansjetà, disturbi fl-irqad |
| Mhux komuni | Stat konfużjonali, aġitazzjoni |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Komuni ħafna | Uġigħ ta’ ras |
| Komuni | Sturdament, disturb fl-attenzjoni, disgewżja, enċefalopatija epatika, letarġija, indeboliment tal-memorja, parasteżija |
| Disturbi fl-għajnejn | Komuni | Katarretti, effużjonijiet retinali, għajnejn xotti, ikterus okulari, emorraġija fir-retina |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika | Komuni | Vertiġini |
| Disturbi fil-qalb | Komuni | Palpitazzjonijiet |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Komuni ħafna | Sogħla |
| Komuni | Dispneja, uġigħ orofarinġeali, dispneja waqt sforz, sogħla produttiva |
| Disturbi gastro-intestinali | Komuni ħafna | Nawsja, dijarea |
| Komuni | Rimettar, axxite, uġigħ addominali, uġigħ fin-naħa ta’ fuq tal-addome, dispepsja, ħalq xott, stitikezza, nefħa addominali, uġigħ fis-snien, stomatite, mard tar-rifluss gastroesofagali, murliti, skumdità addominali, variċi esofagali |
| Mhux komuni | Emorraġija fil-variċi esofagali, gastrite, stomatite afthous |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | Komuni | Iperbilirubinimja, suffejra, ħsara fil-fwied minħabba l-mediċina |
| Mhux komuni | Trombożi tal-vina portali, insuffiċjenza tal-fwied |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | Komuni ħafna | Ħakk |
| Komuni | Raxx, ġilda xotta, ekżema, raxx bil-ħakk, eritema, iperidrożi, ħakk ġeneralizzat, alopeċja |
| Mhux komuni | Leżjoni fil-ġilda, tibdil fil-kulur tal-ġilda, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, għaraq billejl |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | Komuni ħafna | Majalġja |
| Komuni | Artralġja, spażmi fil-muskoli, uġigħ fid-dahar, uġigħ fl-estremitajiet, uġigħ muskuloskeletali, uġigħ fl-għadam |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | Mhux komuni | Mikroangijopatija trombotika b’insuffiċjenza akuta tal-kliewi†, disurja |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Komuni ħafna | Deni, għeja, mard qisu influwenza, astenja, tertir ta’ bard |
| Komuni | Irritabilità, uġigħ, telqa, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, uġigħ fis-sider mhux kardijaku, edema, edema periferali |
| Mhux komuni | Ħakk fis-sit tal-injezzjoni, raxx fi-sit tal-injezzjoni, skonfort fis-sider |
| Investigazzjonijiet | Komuni | Żieda fil-bilirubin fid-demm, tnaqqis fil-piż, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelloli bojod tad-demm, tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili, żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali, titwil fil-ħin parzjali ta’ thromboplastin attivat, żieda fil-glukosju fid-demm, tnaqqis fl-albumina fid-demm |
| Mhux komuni | Titwil tal-QT fuq elettrokardjogramm |

† Terminu miġbur flimkien ma’ termini ppreferuti oligurja, insuffiċjenza tal-kliewi u indeboliment tal-kliewi

**Studju fuq il-popolazzjoni b’SAA**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sistema tal-klassifika tal-organi** | **Frekwenza** | **Reazzjoni avversa** |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | Komuni | Newtropenija, infart fil-milsa |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Komuni | Żieda fil-livell ta’ ħadid, tnaqqis fl-aptit, ipokalċimija, żieda fl-aptit |
| Disturbi psikjatriċi | Komuni | Ansjetà, dipressjoni |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Komuni ħafna | Uġigħ ta’ ras, sturdament |
| Komuni | Sinkope |
| Disturbi fl-għajnejn | Komuni | Għajn xotta, katarretti, ikterus okulari, viżta mċajpra, indeboliment tal-viżta, tikek fil-viżta |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Komuni ħafna | Sogħla, uġigħ orofarinġeali, rinorea |
| Komuni | Epistassis |
| Disturbi gastrointestinali | Komuni ħafna | Dijarea, dardir, demm mill-ħanek, uġigħ fl-addome |
| Komuni | Infafet fil-mukożi orali, uġigħ fil-ħalq, rimettar, skumdità fl-addome, konstipazzjoni, distensjoni fl-addome, diżfaġja, ippurgar mingħajr kulur, ilsien minfuħ, disturb fil-motalità gastrointestinali, gass |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | Komuni ħafna | Żieda tat-transaminasi |
| Komuni | Żieda tal-bilirubin fid-demm (iperbilirubinemija), suffejra |
| Mhux magħruf | Ħsara fil-fwied minħabba l-mediċina\*  \* Każijiet ta’ ħsara fil-fwied minħabba l-mediċina ġew irrappurtati f’pazjenti b’ITP u HCV |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | Komuni | *Petechiae*, raxx, ħakk, urtikarja, feriti fil-ġilda, raxx makulari |
| Mhux magħruf | Tibdil fil-kulur tal-ġilda, iperpigmentazzjoni tal-ġilda |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | Komuni ħafna | Artralġja, uġigħ fl-estremitajiet, spażmi fil-muskoli |
| Komuni | Uġigħ fid-dar, majalġja, uġigħ fl-għadam |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | Komuni | Kromaturja |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Komuni ħafna | Għeja, piressija, dehxiet |
| Komuni | Astenja, edima periferali, telqa |
| Investigazzjonijiet | Komuni | Żieda tal-kreatina fosfokinasi fid-demm |

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Każijiet trombotiċi/tromboemboliċi (TEEs)*

Fi 3 studji kliniċi kkontrollati u 2 studji mhux ikkontrollati fost pazjenti adulti b’ITP li kienu qed jirċievu eltrombopag (n=446), 17-il pazjent kellhom total ta’ 19-il TTE, li kienu jinkludu (b’dawk li seħħew l-aktar imsemmijin l-ewwel) trombożi fil-vini tal-fond (n=6), emboliżmu fil-pulmuni (n=6), infart mijokardijaku akut(n=2), infart ċerebrali (n=2), emboliżmu (n=1) (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju kkontrollat bi plaċebo (n=288, Popolazzjoni ta’ sigurtà), wara ġimagħtejn ta’ kura bi preparazzjoni għal proċeduri invażivi, 6 mill-143 (4%) pazjent adult b’mard kroniku tal-fwied li kienu qed jirċievu eltrombopag kellhom 7 TEEs fis-sistema tal-vini portali u 2 pazjenti minn 145 (1%) fil-grupp ta’ plaċebo kellhom 3 TEEs. Ħamsa mis-6 pazjenti kkurati b’eltrombopag kellhom it-TEE b’għadd ta’ plejtlits ta’ >200 000/µl.

L-ebda fatturi speċifiċi ta’ riskju ma kienu identifikati f’dawk il-pazjenti li kellhom TEE bl-eċċezzjoni ta’ għadd ta’ plejtllits ta’ ≥200 000/µl (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kkontrollati f'pazjenti tromboċitopeniċi b’HCV (n=1 439), 38 minn 955 pazjent (4%) li rċevew kura b’eltrombopag esperjenzaw TEE u 6 minn 484 pazjent (1%) fil-grupp tal-plaċebo esperjenzaw TEEs. Trombożi tal-vina portali kienet l-aktar TEE komuni fiż-żewġ gruppi ta’ kura (2% f'pazjenti li rċevew kura b’eltrombopag kontra < 1% għall-plaċebo) (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti b’livelli baxxi ta’ albumina (≤ 35 g/l) jew MELD ≥ 10 kellhom riskju ta’ darbtejn aktar ta’ TEEs minn dawk b’livelli ogħla ta’ albumina; dawk ta’ ≥60 sena kellhom riskju ta’ darbtejn aktar ta’ TEEs meta mqabbla ma’ pazjenti iżgħar.

*Dikumpensazzjoni epatika (użu ma’ interferon)*

Pazjenti b’HCV kronika b’ċirrożi jistgħu jkunu f’riskju ta’ dikumpensazzjoni epatika meta jirċievu terapija b’alfa interferon. F’2 studji kliniċi kkontrollati f'pazjenti tromboċitopeniċi b’HCV, dikumpensazzjoni epatika (axxite, enċefalopatija epatika, emorraġija variċeali, peritonite batterjali spontanja) kienet irrapportata b’mod aktar frekwenti fil-fergħa ta’ eltrombopag (11%) milli fil-fergħa tal-plaċebo (6%). F'pazjenti b’livelli baxxi ta’ albumina (≤ 35 g/l) jew b’punteġġ MELD ≥10 fil-linja bażi, kien hemm riskju ta’ 3 darbiet aktar ta’ dikumpensazzjoni epatika u żieda fir-riskju ta’ avveniment avvers fatali meta mqabbla ma’ dawk b’mard tal-fwied anqas avvanzat. Eltrombopag għandu jingħata biss lil dawn il-pazjenti wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji mistennija meta mqabbla mar-riskji. Pazjenti b’dawn il-karatteristiċi għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta’ dikumpensazzjoni epatika (ara sezzjoni 4.4).

*Epatossiċità*

Fl-istudji kliniċi kkontrollati f’ITP kronika b’eltrombopag, kienu osservati żidiet fl-ALT, AST u bilirubin fis-serum (ara sezzjoni 4.4).

Dawn is-sejbiet kienu l-aktar ħfief (Grad 1‑2), riversibbli u mhux akkumpanjati minn sintomi klinikament sinifikanti li jindikaw indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Fit-3 studji kkontrollati bi plaċebo f’adulti b’ITP kronika, pazjent wieħed fil-grupp tal-plaċebo u pazjent wieħed fil-grupp ta’ eltrombopag esperjenzaw anormalità fit-test tal-fwied ta’ Grad 4. F’żewġ studji kkontrollati bi plaċebo f’pazjenti pedjatriċi (li għandhom bejn sena u 17-il sena) b’ITP kronika, ġie rrappurtat ALT ≥3 x ULN f’4.7% u 0% tal-gruppi ta’ eltrombopag u plaċebo, rispettivament.

F’żewġ studji kliniċi kkontrollati f’pazjenti b’HCV, kienu rrappurtati ALT jew AST ≥3 x ULN f’34% u 38% tal-gruppi ta’ eltrombopag u plaċebo, rispettivament. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li jirċievu eltrombopag flimkien ma’ terapija b’peginterferon/ribavirin se jkollhom iperbilirubinemija indiretta. B’kollox, ġiet irrappurtata bilirubin totali ta’ ≥1.5 x ULN f’76% u 50% tal-gruppi ta’ eltrombopag u plaċebo, rispettivament.

Fl-istudju SAA refrattarju b’monoterapija ta ’fażi II u b’fergħa waħda, kienu rrappurtati ALT jew AST >3 x ULN fl-istess ħin b’bilirubin totali (indirett) ta’ >1.5 x ULN f’5% tal-pazjenti. Bilirubin totali >1.5 x ULN seħħ f’14% tal-pazjenti.

*Tromboċitopenija wara l-waqfien tal-kura*

Fit-3 studji kliniċi kkontrollati ta’ ITP, tnaqqis għal żmien qasir fl-għadd tal-plejtlits għal livelli aktar baxxi mill-linja bażi ġew osservati meta twaqqfet il-kura fi 8% u 8% tal-gruppi ta’ eltrombopag u ta’ plaċebo, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

*Żieda tal-retikulin fil-mudullun tal-għadam*

Tul il-programm, l-ebda pazjent ma kellu evidenza ta’ anormalitajiet fil-mudullun tal-għadam li kienu rilevanti b’mod kliniku jew sejbiet kliniċi li jindikaw disfunzjoni fil-mudullun tal-għadam. F’numru żgħir ta’ pazjenti b’ITP, il-kura b’eltrombopag twaqqfet minħabba retikulin fil-mudullun tal-għadam (ara sezzjoni 4.4).

*Anormalitajiet ċitoġenetiċi*

Fl-istudju kliniku SAA refrattarju ta’ fażi II b’eltrombopag b’doża inizjali ta’ 50 mg/kuljum (li tiżdied kull ġimagħtejn sa massimu ta’ 150 mg/kuljum) (ELT112523), l-inċidenza ta’ anormalitajiet ċitoġenetiċi ġodda kienet osservata f’17.1% ta’ pazjenti adulti [7/41 (fejn 4 minnhom kellhom tibdil fil-kromożoma 7)]. Iż-żmien medjan tal-istudju għal anormalità ċitoġenetika kien ta’ 2.9 xhur.

Fl-istudju kliniku SAA refrattorju ta’ fażi II b’eltrombopag b’doża ta’ 150 mg/kuljum (b’modifiki skont l-etniċità jew l-età kif indikat) (ELT116826), l-inċidenza ta’ anormalitajiet ċitoġenetiċi ġodda kienet osservata fi 22.6% tal-pazjenti adulti [7/31 (fejn 3 minnhom kellhom tibdil fil-kromożoma 7)]. Is-7 pazjenti kollha kellhom ċitoġenetika normali fil-linja bażi. Sitt pazjenti kellhom anormalità ċitoġenetika fit-3 Xahar ta’ terapija b’eltrombopag u pazjent wieħed kellu anormalità ċitoġenetika fis-6 Xahar.

*Tumuri malinni ematoloġiċi*

Waqt studju *open label* fost grupp wieħed ta’ pazjenti b’SAA, tliet (7%) pazjenti kellhom MDS wara t-trattament b’eltrombopag, fiż-żewġ studji għaddejjin preżentament (ELT116826 u ELT116643), 1/28 (4%) u 1/62 (2%) tal-pazjenti nstab li kellhom MDS jew AML f’kull studju.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

F’każ ta’ doża eċċessiva, l-għadd tal-plejtlits jista’ jiżdied b’mod eċċessiv u jwassal għal kumplikazzjonijiet trombotiċi/tromboemboliċi. F’każ ta’ doża eċċessiva, wieħed għandu jikkunsidra l-għoti mill-ħalq ta’ sustanza li fiha katjoni tal-metall, bħal sustanzi ta’ calcium, aluminium, jew magnesium biex jikkelaw eltrombopag u b’hekk jillimitaw l-assorbiment. Wieħed għandu jissorvelja mill-qrib l-għadd tal-plejtlits. Għandha tinbeda mill-ġdid kura b’eltrombopag skont ir-rakkomadazzjonijiet dwar id-dożi u l-għoti tagħhom (ara sezzjoni 4.2).

Fl-istudji kliniċi kien hemm rapport wieħed ta’ doża eċċessiva fejn il-pazjent bela’ 5 000 mg ta’ eltrombopag. Reazzjonijiet avversi rrappurtati kienu jinkludu raxx ħafif, bradikardija għal ftit żmien, livelli ta’ ALT u AST li ogħlew, u għeja. L-enzimi tal-fwied li tkejlu bejn il-Jiem 2 u 18 wara li nbelgħu il-pilloli laħqu l-ogħla punt bl-AST 1.6 drabi aktar mill-ULN, l-ALT 3.9 drabi aktar mill-ULN, u l-bilirubin totali 2.4 drabi aktar mill-ULN. L-għadd tal-plejtlits kien ta’ 672 000/µl fit-18-il Jum wara li nbelgħu l-pilloli u l-għadd massimu tal-plejtlits kien ta’ 929 000/µl. Il-każijiet kollha fiequ wara l-kura mingħajr konsegwenzi.

Minħabba li eltrombopag ma jitneħħiex b’mod sinifikanti mill-kliewi u jintrabat b’mod qawwi mal-proteini tal-plażma, l-emodijalisi mhijiex mistennija li tkun metodu effettiv biex iżid it-tneħħija ta’ eltrombopag.

**5.** **PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1** **Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antiemorraġiċi, emostatiċi sistemiċi oħrajn. Kodiċi ATC: B02BX05.

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

TPO huwa ċ-ċitokin prinċipali involut fir-regulazzjoni tal-megakarjopojesi u l-produzzjoni tal-plejtlits, u huwa l-ligand endoġeniku għal TPO-R. Eltrombopag ikollu interazzjoni mal-unità transmembranika ta’ TPO-R uman u jibda sensiela ta’ sinjali jixbhu iżda mhux identiċi għal dawk ta’ trombopoietin (TPO) endoġeniku, filwaqt li jinduċi proliferazzjoni u divrenzjar ta’ megakarjoċiti miċ-ċelluli proġenitur tal-mudullun tal-għadam.

Effikaċja klinika u sigurtà

*Studji fuq tromboċitopenja immuni (primarja)*

Żewġ studji fil-fażi III, *randomised*, *double-blind*, kkontrollati mill-plaċebo, RAISE (TRA102537) u TRA100773B u żewġ studji *open-label* REPEAT (TRA108057) u EXTEND (TRA105325) stmaw is-sigurtà u l-effikaċja ta’ eltrombopag f’pazjenti adulti b’ITP li kienet diġà kkurata qabel. Globalment, eltrombopag ingħata lil 277 pazjent b’ITP għal mill-anqas 6 xhur u lil 202 pazjenti għal mill-anqas sena. L-istudju fil-fażi II fost grupp wieħed TAPER (CETB115J2411) evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta’ eltrombopag u l-ħila tiegħu li jinduċi rispons sostenibbli wara li jitwaqqaf għal kollox it-trattament fost 105 pazjenti adulti bl-ITP li reġgħu kellhom rikaduta jew ma rnexxilhomx jirrispondu għat-trattament b’kortikosterojdi mogħti bħala l-ewwel għażla.

*Studji double-blind ikkontrollati bi plaċebo*

RAISE:

197 pazjent b’ITP kienu *randomised* 2:1, eltrombopag (n=135) għal placebo (n=62), u r-*randomisation* kienet stratifikata fuq il-bażi ta’ jekk il-milsa tneħħietx jew le, tal-użu ta’ prodotti mediċinali għal ITP fil-linja bażi u tal-għadd tal-plejtlits fil-linja bażi. Id-doża ta’ eltrombopag kienet aġġustata waqt is-6 xhur ta’ perjodu ta’ kura ibbażata fuq l-għadd tal-plejtlits individwali. Il-pazjenti kollha bdew il-kura b’eltrombopag 50 mg. Mill-Jum 29 sa tmiem il-kura, bejn 15 u 28% tal-pazjenti kkurati b’eltrombopag inżammu fuq ≤25 mg u bejn 29 u 53% rċivew 75 mg.

Flimkien ma’ dan, il-pazjenti setgħu jnaqqsu għal xejn għal xejn il-prodotti mediċinali għal ITP li kienu qed jieħdu b’mod konkomitanti u jieħdu kuri ta’ salvataġġ kif ordnat mill-istandard lokali ta’ kura. Aktar minn nofs il-pazjenti f’kull grupp ta’ kura kienu diġà ħadu ≥3 terapiji għal ITP qabel u 36% kienet tneħħitilhom il-milsa.

L-għadd medjan ta’ plejtlits fil-linja bażi kien ta’ 16 000/µl għaż-żewġ gruppi ta’ kura u fil-grupp ta’ eltrombopag kien miżmum ogħla minn 50 000/µl f’kull vista waqt it-terapija mill-Jum 15; b’kuntrast ma’ dan, l-għadd medjan tal-plejtlits fil-grupp tal-plaċebo baqa’ <30 000/µl matul l-istudju kollu.

Ir-rispons tal-għadd tal-plejlits bejn 50 000‑400 000/µl fin-nuqqas ta’ kura ta’ salvataġġ inkiseb b’mod sinifikanti minn aktar pazjenti fil-grupp ikkurat b’eltrombopag waqt il-perjodu ta’ 6 xhur ta’ kura, p <0.001. Erbgħa u ħamsin fil-mija tal-pazjenti kkurati b’eltrombopag u 13% tal-pazjenti kkurati bi plaċebo kisbu dan il-livell ta’ rispons wara 6 ġimgħat ta’ kura. Rispons tal-plejtlits jixxiebah imżamm matul l-istudju, b’52% u 16% tal-pazjenti jirrispondu fl-aħħar tal-perjodu ta’ 6‑xhur ta’ kura.

Tabella 3 Riżultati ta’ effikaċja sekondarja minn RAISE

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Eltrombopag  N=135 | | Plaċebo  N=62 |
| Miri sekondarji importanti | | | |
| Numru ta’ ġimgħat kumulattivi b’għadd tal-plejtlits ≥50 000-400 000/µl, Medja (SD) | 11.3 (9.46) | 2.4 (5.95) | |
| Pazjenti b’ ≥75% tal-istimi fil-medda tal-mira (50 000 sa 400 000/µl), n (%)  Valur*-p* a | 51 (38) | 4 (7) | |
| <0.001 | | |
| Pazjenti bi fsada (Gradi 1-4 tal-WHO) fi kwalunkwe żmien waqt is-6 xhur, n (%) | 106 (79) | 56 (93) | |
| Valur*-p* a | 0.012 | | |
| Pazjenti bi fsada (Gradi 2-4 tal-WHO) fi kwalunkwe żmien waqt is-6 xhur, n (%)  Valur*-p* a | 44 (33) | 32 (53) | |
| 0.002 | | |
| Dawk li ħtieġu terapija ta’ salvataġġ, n (%)  Valur*-p* a | 24 (18) | 25 (40) | |
| 0.001 | | |
| Pazjenti li rċivew kura għal ITP fil-linja bażi (n) | 63 | 31 | |
| Pazjenti li ppruvaw inaqqsu/iwaqqfu t-terapija fil-linja bażi, n (%)b  Valur*-p* a | 37 (59) | 10 (32) | |
| 0.016 | | |

a Mudell ta’ rigressjoni loġistika aġġustat għal varjabbli ta’ stratifikazzjoni u *randomisation*

b 21 minn 63 (33%) pazjent kkurat b’eltrombopag li kienu qed jieħdu prodott mediċinali għal ITP fil-linja bażi waqqfu b’mod permanenti l-prodotti mediċinali kollha tal-linja bażi għal ITP.

Fil-linja bażi, aktar minn 70% tal-pazjenti b’ITP f’kull grupp ta’ kura rrappurtaw xi fsada (Gradi 1‑4 tal-WHO) u aktar minn 20% irrappurtaw fsada sinifikanti b’mod kliniku (Gradi 2‑4 tal-WHO), rispettivament. Il-proporzjon ta’ pazjenti kkurati b’eltrombopag b’xi fsada (Gradi 1‑4) u fsada sinifikanti b’mod kliniku (Gradi 2‑4) tnaqqas mill-linja bażi b’madwar 50% mill-Jum 15 sa tmiem il-kura matul il-perjodu kollu ta’ 6 xhur ta’ kura.

TRA100773B:

Il-mira tal-effikaċja primarja kienet il-proporzjon ta’ dawk li rrispondew għall-kura, li huma ddefiniti bħala pazjenti b’ITP li kellhom żieda sa ≥50 000/µl fil-plejtlits fil-Jum 43 mill-linja bażi ta’ <30 000/µl; pazjenti li waqfu qabel minħabba għadd tal-plejtlits ta’ >200 000/µl kienu kkunsidrati li rrispondew għall-kura, dawk li waqfu għal kwalunkwe raġuni oħra kienu kkunsidrati li ma rrispondewx għall-kura irrispettivament mill-għadd tal-plejtlits. Total ta’ 144 pazjent li kienu diġà kkurati għal-ITP qabel kienu *randomised* 2:1 eltrombopag (n=76) għal plaċebo (n=38).

**Tabella 4 Riżultati ta’ effikaċja minn TRA100773B**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Eltrombopag  N=74 | | Plaċebo  N=38 |
| Miri primarji importanti | | | |
| Eliġibbli għal analizi ta’ effikaċja, n | 73 | 37 | |
| Pazjenti b’għadd tal-plejtlits ≥50 000/µl wara mhux anqas minn 42 jum ta’ għoti ta’ dożi (meta mqabbel mal-għadd fil-linja bażi ta’ <30 000/µl), n (%)  Valur-*p*a | 43 (59) | 6 (16) | |
| <0.001 | | |
| Miri sekondarji importanti | | | |
| Pazjenti bi stima tal-fsada fil-Jum 43, n | 51 | 30 | |
| Fsada (Gradi 1-4 tal-WHO) n (%)  Valur-*p*a | 20 (39) | 18 (60) | |
| 0.029 | | |

a Mudell ta’ rigressjoni loġistika aġġustat għal varjabbli ta’ stratifikazzjoni u *randomisation*

Kemm f’RAISE kif ukoll f’TRA100773B ir-rispons għal eltrombopag meta mqabbel mal-plaċebo kien jixxiebah irrispettivament mill-użu ta’ prodott mediċinali għal ITP, minn jekk il-milsa tneħħietx jew le, u mill-għadd tal-plejtlits fil-linja bażi (≤15 000/µl, >15 000/µl) meta saret ir-*randomisation*.

Fl-istudji RAISE u TRA100773B, fis-sottogrupp ta’ pazjenti b’ITP li fil-linja bażi kellhom għadd ta’ plejtlits ≤15 000/µl, l-għadd medjan tal-plejtlits ma laħaqx il-livell fil-mira (>50,000/µl), għalkemm fiż-żewġ studji 43% ta’ dawn il-pazjenti kkurati b’eltrombopag irrispondew wara 6 ġimgħat ta’ kura. Barra dan,fl-istudju RAISE, 42% tal-pazjenti kkurati b’eltrombopag li fil-linja bażi kellhom għadd ta’ plejtlits ≤15 000/µl irrispondew fi tmiem il-perjodu ta’ 6 xhur ta’ kura. Tnejn u erbgħin sa 60% tal-individwi kkurati b’eltrombopag fl-istudju RAISE kienu qed jirċievu 75 mg mill-Jum 29 sa tmiem il-kura.

*Studji open-label mhux ikkontrollati*

REPEAT (TRA108057):

Dan l-istudju *open label*, bid-doża ripetuta (3 ċikli ta’ 6 ġimgħat ta’ kura, segwiti minn 4 ġimgħat mingħajr kura) wera li l-użu episodiku b’ħafna korsijiet ta’ eltrombopag ma wera l-ebda telf fir-rispons.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag ingħata lil 302 pazjent b’ITP f’dan l-istudju ta’ estensjoni open label, 218 pazjent temmew sena, 180 temmew sentejn, 107 temmew tliet snin, 75 temmew erba’ snin, 34 temmew ħames snin u 18 temmew sitt snin ta’ kura. Il-medjan tal-għadd ta’ plejtlits fil-linja bażi kien 19 000/μl qabel ma ngħata eltrombopag. Il-medjan tal-għadd tal-plejtlits f’1, 2, 3, 4, 5, 6 u 7 snin waqt l-istudju kien 85 000/μl, 85 000/μl, 105 000/μl, 64 000/μl, 75 000/μl, 119 000/μl u 76 000/μl, rispettivament.

TAPER (CETB115J2411):

Dan kien studju f’fażi II magħmul fost grupp wieħed li kien jinkludi pazjenti bl-ITP ittrattati b’eltrombopag wara li ma rnexxiex it-trattament b’kortikosterojdi mogħti bħala l-ewwel għażla irrispettivament miż-żmien tad-dijanjosi. Total ta’ 105 pazjenti ssieħbu fl-istudju u bdew it-trattament b’eltrombopag b’doża ta’ 50 mg darba kuljum (25 mg darba kuljum għal pazjenti b’oriġini Ażjatika mil-Lvant jew mix-Xlokk). Id-doża ta’ eltrombopag kienet aġġustata matul il-perjodu tat-trattament abbażi tal-għadd ta’ plejtlits tal-individwu bil-mira li l-għadd ta’ plejtlits milħuq ikun ta’ ≥100 000/l.

Mill-105 pazjent li kienu rreġistrati fl-istudju u li rċevew mill-inqas doża waħda ta’ eltrombopag, 69 pazjent (65.7%) temmew il-kura u 36 pazjent (34.3%) waqqfu l-kura kmieni.

Analiżi tar-rispons sostnut mingħajr kura

L-endpoint primarju kien il-proporzjon ta’ pazjenti b’rispons sostnut mingħajr kura sa Xahar 12. Pazjenti li laħqu għadd ta’ plejtlits ta’ ≥100 000/µl u żammew għadd ta’ plejtlits madwar 100 000/µl għal xahrejn (l-ebda għadd taħt 70 000/µl) kienu eliġibbli għat-tnaqqis ta’ eltrombopag u t-twaqqif tal-kura. Biex jitqies li jkun kiseb rispons sostnut mingħajr il-kura, pazjent kellu jżomm għadd ta’ plejtlits ≥30 000/µl, fin-nuqqas ta’ avvenimenti ta’ fsada jew l-użu ta’ terapija ta’ salvataġġ, kemm matul il-perjodu ta’ tnaqqis tal-kura kif ukoll wara t-twaqqif tal-kura sa’ Xahar 12.

It-tul ta’ tnaqqis kien individwalizzat skont id-doża tal-bidu u r-rispons tal-pazjent. L-iskeda ta’ tnaqqis irrakkomandat tnaqqis fid-doża ta’ 25 mg kull ġimagħtejn jekk l-għadd tal-plejtlits kien stabbli. Wara li d-doża ta’ kuljum tnaqqset għal 25 mg għal ġimagħtejn, id-doża ta’ 25 mg ingħatat biss f’jiem alternattivi għal ġimagħtejn sakemm titwaqqaf il-kura. It-tapering sar fi tnaqqis żgħar ta’ 12.5 mg kull tieni ġimgħa għal pazjenti b’oriġini Ażjatika mil-Lvant jew mix-Xlokk. Jekk rikaduta (definita bħala għadd ta’ plejtlits <30 000/µl) seħħet, il-pazjenti ġew offruti kors ġdid ta’ eltrombopag fid-doża tal-bidu xierqa.

Disgħa u tmenin pazjent (84.8%) kisbu rispons sħiħ (għadd ta’ plejtlits ≥100 000/µl) (Pass 1, Tabella 5) u 65 pazjent (61.9%) żammew ir-rispons sħiħ għal mill-inqas xahrejn mingħajr ebda għadd ta’ plejtlits taħt 70 000/µl (Pass 2, Tabella 5). Erbgħa u erbgħin pazjent (41.9%) setgħu jitnaqqsu l-eltrombopag sakemm titwaqqaf il-kura filwaqt li żammew għadd ta’ plejtlits ≥30 000/µl fin-nuqqas ta’ avvenimenti ta’ fsada jew l-użu ta’ terapija ta’ salvataġġ (Pass 3, Tabella 5).

L-istudju laħaq l-objettiv primarju billi wera li eltrombopag kien kapaċi jinduċi rispons sostnut barra l-kura, fin-nuqqas ta’ avvenimenti ta’ fsada jew l-użu ta’ terapija ta’ salvataġġ, sat-12-il Xahar fi 32 mill-105 pazjent iskritti (30.5%; p<0.0001; 95% CI: 21.9, 40.2) (Pass 4, Tabella 5). Sal-24 Xahar, 20 mill-105 pazjent irreġistrat (19.0%; 95% CI: 12.0, 27.9) żammew rispons sostnut barra l-kura fin-nuqqas ta’ avvenimenti ta’ fsada jew l-użu ta’ terapija ta’ salvataġġ (Pass 5, Tabella 5).

It-tul medjan ta’ rispons sostnut wara t-twaqqif tal-kura sa Xahar 12 kien ta’ 33.3 ġimgħat (min max: 4-51), u t-tul medjan ta’ rispons sostnut wara t-twaqqif tal-kura sa Xahar 24 kien 88.6 ġimgħat (min max: 57-107).

Wara t-tnaqqis gradwali u t-twaqqif tal-kura b’eltrombopag, 12-il pazjent kellhom telf ta’ rispons, 8 minnhom reġgħu bdew b’eltrombopag u 7 kellhom rispons ta’ rkupru.

Matul is-segwitu ta’ sentejn, 6 minn 105 pazjent (5.7%) esperjenzaw avvenimenti tromboemboliċi, li minnhom 3 pazjenti (2.9%) esperjenzaw trombożi fil-vini fil-fond, pazjent 1 (1.0%) esperjenzat trombożi fil-vini superfiċjali, pazjent 1 (1.0%) esperjenzaw trombożi tas-sinus cavernus, pazjent 1 (1.0%) esperjenzaw inċident ċerebrovaskulari u pazjent 1 (1.0%) esperjenzaw emboliżmu pulmonari. Mis-6 pazjenti, 4 pazjenti esperjenzaw avvenimenti tromboemboliċi li kienu rrappurtati fi Grad 3 jew ogħla, u 4 pazjenti esperjenzaw avvenimenti tromboemboliċi li kienu rrappurtati bħala serji. L-ebda każ fatali ma kien irrappurtat.

Għoxrin minn 105 pazjent (19.0%) esperjenzaw episodji ta’ emorraġija ħfief għal severi waqt il-kura qabel ma bdiet it-tnaqqis. Ħamsa minn 65 pazjent (7.7 %) li bdew inaqsu esperjenzaw avvenimenti ta’ emorraġija ħfief għal moderati waqt it-tnaqqis. Ma seħħ l-ebda avveniment ta’ emorraġija severa waqt it-tnaqqis. Tnejn minn 44 pazjent (4.5%) li naqsu u waqqfu l-kura b’eltrombopag esperjenzaw episodji ta’ emorraġija ħfief għal moderati wara t-twaqqif tal-kura sa Xahar 12. L-ebda avveniment ta’ emorraġija severa ma seħħet matul dan il-perjodu. Ħadd mill-pazjenti li waqqfu eltrombopag u li daħlu fit-tieni sena ta’ segwitu ma esperjenzaw avveniment ta’ emorraġija matul it-tieni sena. Żewġ avvenimenti fatali ta’ emorraġija intrakranjali kienu rrappurtati matul is-sentejn ta’ segwitu. Iż-żewġ avvenimenti seħħew waqt il-kura, mhux fil-kuntest ta’ tnaqqis. L-avvenimenti ma tqiesux li huma relatati mat-trattament tal-istudju.

L-analiżi ġenerali tas-sigurtà hija konsistenti mad-dejta rrappurtata qabel u l-valutazzjoni tar-riskju tal-benefiċċju baqgħet l-istess għall-użu ta’ eltrombopag f’pazjenti b’ITP.

**Tabella 5 Proporzjon ta’ pazjenti b’rispons sostnut mingħajr kura f’Xahar 12 u f’Xahar 24 (sett sħiħ ta’ analiżi) f’TAPER**

|  | **Il-pazjenti kollha N=105** | | **Ittestjar ta’ ipoteżi** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **n (%)** | **95% CI** | **Valur-*p*** | **tirrifjutaH0** | |
| Pass 1: Pazjenti li laħqu għadd ta’ plejtlits ≥100 000/µl mill-inqas darba | 89 (84.8) | (76.4, 91.0) |  |  | |
| Pass 2: Pazjenti li żammew l-għadd tal-plejtlits stabbli għal xahrejn wara li laħqu 100 000/µl (l-ebda għadd <70 000/µl) | 65 (61.9) | (51.9, 71.2) |  |  | |
| Pass 3: Pazjenti li setgħu jitnaqqsu l-eltrombopag sakemm titwaqqaf il-kura, li jżommu l-għadd tal-plejtlits ≥30 000/µL fin-nuqqas ta’ fsada jew l-użu ta’ kwalunkwe terapija ta’ salvataġġ | 44 (41.9) | (32.3, 51.9) |  |  | |
| Pass 4: Pazjenti b’rispons sostnut mit-trattament sat-12-il Xahar, b’għadd ta’ plejtlits miżmum ≥30 000/µl fin-nuqqas ta’ fsada jew użu ta’ kwalunkwe terapija ta’ salvataġġ | 32 (30.5) | (21.9, 40.2) | <0.0001\* | Yes | |
| Pass 5: Pazjenti b’rispons sostnut barra t-trattament minn Xahar 12 sa Xahar 24, li jżommu l-għadd tal-plejtlits ≥30 000/µl fin-nuqqas ta’ fsada jew użu ta’ kwalunkwe terapija ta’ salvataġġ | 20 (19.0) | (12.0, 27.9) |  |  | |
| N: In-numru totali ta ‘pazjenti fil-grupp ta’ trattament. Dan huwa d-denominatur għall-kalkolu tal-perċentwali (%).  n: Numru ta’ pazjenti fil-kategorija korrispondenti.  CI 95% għad-distribuzzjoni tal-frekwenza ġiet ikkalkulata bl-użu tal-metodu eżatt Clopper-Pearson. It-test Clopper Pearson intuża biex jiġi ttestjat jekk il-proporzjon ta’ dawk li rrispondew kienx >15%. Il-valuri CI u p huma rrappurtati.\*  \* Jindika sinifikat statistiku (naħa waħda) fil-livell 0.05. | | | | | |

Riżultati tar-rispons fuq l-analiżi tal-kura skont iż-żmien mid-dijanjosi tal-ITP

Analiżi *ad-hoc* twettqet fost n=105 pazenti eventwalment minn mindu saret id-dijanjosi ta’ ITP biex tevalwa r-rispons għal eltrombopag fost l-erba’ kategoriji differenti ta’ ITP miż-żmien mid-dijanjosi (dijanjosi ġdida ta’ ITP ta’ <3 xhur, ITP persistenti ta’ <6 xhur, ITP persistenti ta’ 6 sa ≤12-il xahar, u ITP kronika ta’ >12-il xahar). 49% tal-pazjenti (n=51) kellhom dijanjosi ta’ ITP ta’ <3 xhur, 20% (n=21) ta’ 3 sa <6 xhur, 17% (n=18) ta’ 6 sa ≤12-il xahar u 14% (n=15) ta’ >12-il xahar.

Sad-data massima tal-istudju (22-Ott-2021), il-pazjenti kienu esposti għal eltrombopag għal żmien medjan (Q1-Q3) ta’ 6.2 xhur (2.3-12.0 xhur). L-għadd medjan (Q1i-Q3) ta’ plejtlits fil-linja bażi kien ta’ 16 000/µl (7 800‑28 000/µl).

Ir-rispons tal-għadd ta’ plejtlits iddefinit bħala għadd ta’ plejtlits ta’ ≥50 000/µl għal mill-inqas darba sa Ġimgħa 9 mingħajr terapija ta’ salvataġġ inkiseb f’84% (95% CI: 71% sa 93%) tal-pazjenti b’dijanjosi ġdida ta’ ITP, f’91% (95% CI: 70% sa 99%) u f’94% (95% CI: 73% sa 100%) ta’ pazjenti b’ITP persistenti (i.e. b’dijanjosi ta’ ITP ta’ 3 sa <6 xhur u ta’ 6 sa ≤12-il xahar, rispettivament), u f’87% (95% CI: 60% sa 98%) ta’ pazjenti b’ITP kronika.

Ir-rata ta’ rispons komplut, iddefinit bħala għadd ta’ plejtlits ta’ ≥100 000/µl għall-inqas darba sa Ġimgħa 9 mingħjr terapija ta’ salvataġġ, kienet ta’ 75% (95% CI: 60% sa 86%) tal-pazjenti b’dijanjosi ġdida ta’ ITP, ta’ 76% (95% CI: 53% sa 92%) u ta’ 72% (95% CI: 47% sa 90%) f’pazjenti b’ITP persistenti (dijanjosi ta’ ITP ta’ 3 sa <6 xhur u ta’ 6 sa ≤12-il xahar, rispettivament), u ta’ 87% (95% CI: 60% sa 98%) tal-pazjenti b’ITP kronika.

Ir-rata ta’ rispons durabbli, iddefinit bħala għadd ta’ plejtlits ta’ ≥50 000/µl għal mill-inqas 6 minn 8 evalwazzjonijiet konsekuttivi mingħajr terapija ta’ salvataġ matul l-ewwel 6 xhur mill-istudju, kienet ta’ 71% (95% CI: 56% sa 83%) tal-pazjenti b’dijanjosi ġdida ta’ ITP, ta’ 81% (95% CI: 58% sa 95%) u ta’ 72% (95% CI: 47% sa 90.3%) tal-pazjenti b’ITP persistenti (dijanjosi ta’ ITP ta’ 3 sa <6 xhur u ta’ 6 sa ≤12-il xahar, rispettivament), u ta’80% (95% CI: 52% sa 96%) tal-pazjenti b’ITP kronika.

Meta assessjati bil-WHO Bleeding Scale, il-proporzjon ta’ pazjenti b’dijanjosi ġdida ta’ ITP u b’ITP persistenti mingħajr fsada f’Ġimgħa 4 kellha firxa minn 88% sa 95% imqabbel ma’ 37% sa 57% fil-linja bażi. F’każ ta’ pazjenti b’ITP kronika din kienet ta’ 93% imqabbel ma’ 73% fil-linja bażi.

Is-sigurtà ta’ eltrombopag kienet konsistenti fost il-kategorija kollha ta’ ITP u dan skont il-profil ta’ sigurtà magħtuf tiegħu.

Ma saru l-ebda studji kliniċi li jqabblu eltrombopag ma’ għażliet terapewtiċi oħrajn (eż. Splenektomija). Qabel tinbeda t-terapija għandha titqies is-sikurezza fuq medda twila ta’ żmien ta’ eltrombopag.

*Popolazzjoni pedjatrika (età minn sena sa 17-il sena)*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ eltrombopag f’pazjenti pedjatriċi kienu investigati f’żewġ studji.

TRA115450 (PETIT2):

Il-punt finali primarju kien rispons sostnut, definit bħala l-proporzjon ta’ pazjenti li rċevew eltrombopag, meta mqabbel mal-plaċebo li kisbu għadd tal-plejtlits ta’ ≥50 000/μl għal mill-inqas 6 minn 8 ġimgħat (fin-nuqqas ta’ terapija ta’ salvataġġ), bejn ġimgħat 5 sa 12 matul il-perjodu randomised u double-blind. Il-pazjenti kienu ilhom li ġew dijanjostikati b’ITP kronika għal mill-inqas sena u ma rrispondewx jew irkadew wara mill-inqas terapija waħda ta’ ITP minn qabel jew ma setgħux ikomplu t-trattamenti l-oħra ta’ ITP għal raġuni medika u kellhom għadd tal-plejtlits ta’ <30 000/μl. Tnejn u disgħin pazjent intgħażlu b’mod randomised skont tliet strati ta’ koorti ta’ età (2:1) għal eltrombopag (n=63) jew plaċebo (n=29). Id-doża ta’ eltrombopag setgħet tiġi aġġustata bbażat fuq l-għadd ta’ plejtlits individwali.

B’mod ġenerali, proporzjon akbar b’mod sinifikanti ta’ pazjenti fuq eltrombopag (40%) meta mqabbel ma’ pazjenti fuq plaċebo (3%) kisbu l-punt finali primarju (Proporzjon ta’ Odds: 18.0 [CI ta’ 95%: 2.3, 140.9] p <0.001) li kien simili fit-tliet koorti ta’ età (Tabella 6).

**Tabella 6 Rati ta’ rispons sostnut tal-plejtlits skont il-koorti ta’ età f’pazjenti pedjatriċi b’ITP kronika**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Eltrombopag  n/N (%)  [CI ta’ 95%] | Plaċebo  n/N (%)  [CI ta’ 95%] |
| Koorti 1 (12 sa 17-il sena)  Koorti 2 (6 sa 11-il sena)  Koorti 3 (sena sa 5 snin) | 9/23 (39%)  [20%, 61%]  11/26 (42%)  [23%, 63%]  5/14 (36%)  [13%, 65%] | 1/10 (10%)  [0%, 45%]  0/13 (0%)  [N/A]  0/6 (0%)  [N/A] |

Statistikament inqas pazjenti fuq eltrombopag kellhom bżonn trattament ta’ salvataġġ matul il-perjodu randomised meta mqabbel ma’ pazjenti fuq plaċebo (19% [12/63] vs. 24% [7/29], p=0.032).

Fil-linja bażi, 71% tal-pazjenti fil-grupp ta’ eltrombopag u 69% fil-grupp tal-plaċebo rrappurtaw xi fsada (WHO Gradi 1‑4). F’Ġimgħa 12, il-proporzjon ta’ pazjenti fuq eltrombopag li rrappurtaw xi fsada kien naqas għal nofs dak tal-linja bażi (36%). B’paragun, f’Ġimgħa 12, 55% tal-pazjenti fuq plaċebo irrappurtaw xi fsada.

Il-pazjenti tħallew inaqqsu jew iwaqqfu t-terapija ta’ ITP fil-linja bażi biss matul il-fażi open-label tal-istudju u 53% (8/15) tal-pazjenti kienu kapaċi jnaqqsu (n=1) jew iwaqqfu (n=7) it-terapija ta’ ITP fil-linja bażi, fil-biċċa l-kbira kortikosterojdi, mingħajr il-bżonn ta’ terapija ta’ salvataġġ.

TRA108062 (PETIT)

Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta’ pazjenti li kisbu għadd tal-plejtlits ta’ ≥50 000/μl mill-inqas darba bejn ġimgħa 1 u 6 tal-perjodu randomised. Il-pazjenti nstabilhom li kellhom ITP għal mill-inqas 6 xhur u ma rrispondewx jew irkadew wara mill-inqas terapija waħda ta’ ITP minn qabel b’għadd ta’ plejtlits ta’ <30 000/μl (n=67). Matul il-perjodu randomised tal-istudju, il-pazjenti kienu randomised skont tliet strati ta’ koorti ta’ età (2:1) għal eltrombopag (n=45) jew plaċebo (n=22). Id-doża ta’ eltrombopag setgħet tiġi aġġustata bbażat fuq l-għadd ta’ plejtlits individwali.

B’mod ġenerali, proporzjon akbar b’mod sinifikanti ta’ pazjenti fuq eltrombopag (62%) meta mqabbel ma’ pazjenti fuq plaċebo (32%) kisbu l-punt finali primarju (Proporzjon ta’ Odds: 4.3 [CI ta’ 95%: 1.4, 13.3] p=0.011).

Rispons sostnut kien osservat f’50% tal-individwi b’rispons inizjali waqt 20 minn 24 ġimgħa fl-istudju PETIT 2 u waqt 15 minn 24 ġimgħa fl-istudju PETIT.

*Studji fuq tromboċitopenja assoċjata ma’ epatite Ċ kronika*

L-effikaċja u s-sigurtà ta’ eltrombopag għall-kura ta’ tromboċitopenja f'pazjenti b’infezzjoni tal-HCV kienu vvalutati f’żewġ studji randomizzati, bi blindaġġ doppju kkontrollati bi plaċebo. ENABLE 1 uża peginterferon alfa-2a flimkien ma’ ribavirin għall-kura antivirali u ENABLE 2 uża peginterferon alfa-2b flimkien ma’ ribavirin. Il-pazjenti ma rċevewx aġenti antivirali b’azzjoni diretta. Fiż-żewġ studji, ħadu sehem pazjenti b’għadd ta’ plejtlits ta’ <75 000/μl u kienu stratifikati skont l-għadd tal-plejtlits (<50 000/µl u ≥50 000/µl sa <75 000/µl), skrinjar għal HCV RNA (<800 000 IU/ml u ≥800 000 IU/ml), u ġenotip HCV (ġenotip 2/3, u ġenotip 1/4/6).

Il-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu simili fiż-żewġ studji u kienu konsistenti mal-popolazzjoni ta’ pazjenti b’HCV b’ċirrożi kkumpensata. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu tal-ġenotip HCV 1 (64%) u kellhom fibrożi/ċirrożi li tgħaqqad. Wieħed u tletin fil-mija tal-pazjenti kienu rċevew kura b’terapiji preċedenti ta’ HCV, primarjament pegylated interferon flimkien ma’ ribavirin. L-għadd medjan tal-plejtlits fil-linja bażi kien ta’ 59 500/μl fiż-żewġ gruppi ta’ kura: 0.8%, 28% u 72% tal-pazjenti li ħadu sehem kellhom għadd tal-plejtlits <20 000/µl, <50 000/µl u ≥50 000/µl rispettivament.

L-istudji kienu jikkonsistu f’żewġ fażijiet - fażi ta’ kura pre-antivirali u fażi ta’ kura antivirali. Fil-fażi ta’ kura pre- antivirali, il-pazjenti rċevew eltrombopag b’tikketta miftuħa biex l-għadd tal-plejtlits jiżdied għal ≥90 000/µl għal ENABLE 1 u ≥100 000/µl għal ENABLE 2. Il-ħin medju biex jinkiseb l-għadd tal-plejtlits fil-mira ≥90 000/µl (ENABLE 1) jew ≥100 000/µl (ENABLE 2) kien ta’ ġimagħtejn.

L-endpoint primarju tal-effikaċja għaż-żewġ studji kien ir-rispons viroloġiku sostnut (SVR), definit bħala l-perċentwal ta’ pazjenti bl-ebda HCV-RNA osservati fl-24 ġimgħa wara t-tmiem tal-perjodu ppjanat ta’ kura.

Fiż-żewġ studji ta’ HCV, kien hemm proporzjon ferm akbar ta’ pazjenti li rċevew kura b’eltrombopag (n=201, 21%) li kisbu SVR meta mqabbla ma’ dawk li rċevew kura bi plaċebo (n=65, 13%) (ara Tabella 7). It-titjib fil-proporzjon ta’ pazjenti li kisbu SVR kien konsistenti fis-sottogruppi kollha fl-istrata ta’ randomizzazzjoni (għadd tal-plejtlits fil-linja bażi (<50 000 kontra >50 000), tagħbija virali (<800 000 IU/ml kontra ≥800 000 IU/ml) u ġenotip (2/3 kontra 1/4/6)).

**Tabella 7 Rispons viroloġiku f’pazjenti b’HCV f’ENABLE 1 u ENABLE 2**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ***Data* miġbura** | | **ENABLE 1a** | | **ENABLE 2b** | |
| Pazjenti li kisbu l-għadd tal-plejtlits fil-mira u li bdew terapija antivirali **c** | 1 439/1 520 (95%) | | 680/715 (95%) | | 759/805 (94%) | |
|  | **Eltrombopag** | **Plaċebo** | **Eltrombopag** | **Plaċebo** | **Eltrombopag** | **Plaċebo** |
| **Għadd totali ta’ pazjenti li daħlu fil-fażi ta’ kura antivirali** | **n=956** | **n=485** | **n=450** | **n=232** | **n=506** | **n=253** |
|  | **% ta’ pazjenti li kisbu rispons viroloġiku** | | | | | |
| **SVR globali** d | 21 | 13 | 23 | 14 | 19 | 13 |
| *Ġenotip tal-HCV RNA* |  |  |  |  |  |  |
| *Ġenotip* 2/3 | 35 | 25 | 35 | 24 | 34 | 25 |
| *Ġenotip* 1/4/6e | 15 | 8 | 18 | 10 | 13 | 7 |
| *Livelli ta’ albumina f* |  |  |  | | | |
| ≤ 35g/l | 11 | 8 |
| > 35g/l | 25 | 16 |
| *Punteġġ MELDf* |  |  |
| > 10 | 18 | 10 |
| ≤ 10 | 23 | 17 |

a Eltrombopag mogħti f’kombinazzjoni ma’ peginterferon alfa-2a (180 μg darba fil-ġimgħa għal 48 ġimgħa għall-ġenotipi 1/4/6; 24 ġimgħa għall-ġenotip 2/3) flimkien ma’ ribavirin (800 għal 1 200 mg kuljum f’2 dożi diviżi oralment)

b Eltrombopag mogħti f’kombinazzjoni ma’ peginterferon alfa-2b (1.5 μg/kg darba fil-ġimgħa għal 48 ġimgħa għall-ġenotip 1/4/6; 24 ġimgħa għall-ġenotip 2/3) flimkien ma’ ribavirin (800 għal 1 400 mg orali f’2 dożi diviżi)

c L-għadd ta’ plejtlits fil-mira kien ta’ ≥90 000/µl għal ENABLE 1 u ≥100 000/µl għal ENABLE 2. Għal ENABLE 1, 682 pazjent kienu randomizzati għall-fażi ta’ kura antivirali; madanakollu 2 pazjenti mbagħad irtiraw il-kunsens qabel ma rċevew terapija antivirali

d Valur-*p* <0.05 għal eltrombopag kontra plaċebo

e 64% tal-pazjenti li pparteċipaw f’ENABLE 1 u ENABLE 2 kienu tal-ġenotip 1

f Analiżi post-hoc

Sejbiet sekondarji oħra tal-istudji kienu jinkludu dan li ġej: ferm inqas pazjenti li rċevew kura b’eltrombopag waqqfu t-terapija antivirali b’mod prematur meta mqabbla ma’ plaċebo (45% kontra 60%, p=<0.0001). Proporzjon akbar ta’ pazjenti fuq eltrombopag ma kienu jeħtieġu l-ebda tnaqqis fid-doża antivirali meta mqabbla ma’ plaċebo (45% kontra 27%). Kura b’eltrombopag ittardjat u naqqset l-għadd ta’ tnaqqis fid-doża ta’ peginterferon.

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Farmakokinetika

Id-*data* dwar il-konċentrazzjoni ta’ eltrombopag fil-plasma u l-ħin miġbura minn 88 pazjent b’ITP fl-istudji TRA100773A u TRA100773B tlaqqat flimkien ma’ *data* minn 111-il individwu adult f’saħħtu f’analiżi PK ta’ popolazzjoni. L-istimi tal-AUC(0-τ) u tas-Cmax għal eltrombopag fil-plażma għall-pazjenti b’ITP huma ppreżentati (Tabella 8).

**Tabella 8 Medja ġeometrika (95% confidence intervals) tal-parametri farmakokinetiċi ta’ eltrombopag fil-plasma fl-istat fiss f’adulti b’ITP**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Doża ta’ eltrombopag, darba kuljum** | **N** | **AUC(0-τ)a, µg.siegħa/ml** | **Cmaxa, µg/ml** |
| 30 mg | 28 | 47 (39, 58) | 3.78 (3.18, 4.49) |
| 50 mg | 34 | 108 (88, 134) | 8.01 (6.73, 9.53) |
| 75 mg | 26 | 168 (143, 198) | 12.7 (11.0, 14.5) |

a l-AUC(0-τ) u s-Cmax ibbażati fuq stimi post-hoc ta’ PK ta’ popolazzjoni.

*Data* dwar il-konċentrazzjoni-ħin ta’ eltrombopag fil-plasma miġbura minn 590 pazjent b’HCV li ħadu sehem fl-istudji tal-fażi III TPL103922/ENABLE 1 u TPL108390/ENABLE 2 kienet ikkombinata ma’ *data* minn pazjenti b’HCV li ħadu sehem fl-istudju tal-fażi II TPL102357 u individwi b’saħħithom f’analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. L-istimi tas-Cmax u tal-AUC(0-τ) ta’ eltrombopagfil-plasmagħal pazjenti b’HCV li ħadu sehem fl-istudji tal-fażi III huma ppreżentati għal kull doża studjata fit-Tabella 9.

**Tabella 9 Medja ġeometrika (95% CI) tal-parametri farmakokinetiċi fi stat fiss ta’ eltrombopag fil-plasma f'pazjenti b’HCV kronika**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Doża ta’ eltrombopag**  **(darba kuljum)** | **N** | **AUC(0-τ)**  **(µg.h/ml)** | **Cmax**  **(µg/ml)** |
| 25 mg | 330 | 118  (109, 128) | 6.40  (5.97, 6.86) |
| 50 mg | 119 | 166  (143, 192) | 9.08  (7.96, 10.35) |
| 75 mg | 45 | 301  (250, 363) | 16.71  (14.26, 19.58) |
| 100 mg | 96 | 354  (304, 411) | 19.19  (16.81, 21.91) |

*Data* ppreżentata bħala medja ġeometrika (95% CI).

AUC (0-τ) u Cmax ibbażati fuq stimi post-hoc tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fl-ogħla doża fid-*data* għall-kull pazjent.

Assorbiment u bijodisponibbiltà

Eltrombopag huwa assorbit u l-ogħla konċentrazzjoni sseħħ bejn 2 u 6 sigħat wara għoti mill-ħalq. Għoti ta’ eltrombopag flimkien ma’ antaċidi u prodotti oħra li fihom katjoni polivalenti bħal prodotti tal-ħalib u supplimenti tal-minerali jnaqqsu l-esponiment għal eltrombopag b’mod sinifikanti (ara sezzjoni 4.2). Fi studju dwar il-bijodisponibilità relattiva fl-adulti, eltrombopag trab għal suspensjoni orali ta’ AUC(0-∞) fil-plażma ogħla b’22% mill-formulazzjoni tal-pillola miksija b’rita. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta’ eltrombopag wara għoti lill-bnedmin għadha ma ġietx stabbilita. Fuq bażi tat-tneħħija mal-awrina u l-metaboliti mneħħija mal-ippurgar, l-assorbiment mill-ħalq ta’ materjal li għandu x’jaqsam mal-mediċina wara għoti ta’ doża waħda ta’ 75 mg eltrombopag f’soluzzjoni kien stmat li huwa mill-anqas 52%.

Distribuzzjoni

Eltrombopag jintrabat b’mod qawwi mal-proteini tal-plasma umani (>99.9%), il-biċċa l-kbira mal-albumina. Eltrombopag huwa substrat għal BCRP, iżda mhuwiex substrat għall-glikoproteina-P jew għal OATP1B1.

Bijotrasformazzjoni

Eltrombopag huwa primarjament immetabolizzat permezz ta’ qsim, ossidazzjoni u konjugazzjoni ma’ glucuronic acid, glutathione, jew cysteine. Fi studju uman radjutikkettat, eltrombopag kien jagħmel parti minn madwar 64% tal- AUC0-∞.tar-radjukarbon fil-plasma. Metaboliti anqas importanti li seħħew minħabba glukuronidazzjoni u ossidazzjoni kienu wkoll osservati. Studji *in vitro* jissuġġerixxu li CYP1A2 u CYP2C8huma responsabbli għal metaboliżmu ossidattiv ta’ eltrombopag. Uridine diphosphoglucuronyl transferase UGT1A1 u UGT1A3 huma responsabbli għall-glukuronidazzjoni, u batterji fil-parti tan-naħa t’isfel tal-apparat gastrointestinali jistgħu jkunu responsabbli għar-rotta ta’ qsim.

Eliminazzjoni

Eltrombopag assorbit huwa mmetabolizzat b’mod estensiv. Ir-rotta predominanti tat-tneħħija ta’ eltrombopag hija permezz tal-ippurgar (59%) b’31% tad-doża misjuba fl-awrina bħala metaboliti. Is-sustanza oriġinali mhux mibdula (eltrombopag) mhijiex osservata fl-awrina. Eltrombopag mhux mibdul imneħħi mal-ippurgar jgħodd għal madwar 20% tad-doża. Il-*half-life* ta’ eliminazzjoni mill-plażma hija ta’ madwar 21‑32 siegħa.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Fuq bażi ta’ studju uman b’eltrombopag radjutikkettat, il-glukuronidazzjoni għandha rwol żgħir fil-metaboliżmu ta’ eltrombopag. Studji ta’ mikrosomi tal-fwied uman identifikaw UGT1A1 u UGT1A3 bħala l-enzimi responsabbli għall-glukuronidazzjoni ta’ eltrombopag. Eltrombopag kien impeditur ta’ numru ta’ enzimi UGT *in vitro*. Interazzjonijiet li huma sinifikanti b’mod kliniku, ma’ mediċini li jinvolvu glukuronidazzjoni, mhumiex mistennija minħabba l-kontribuzzjoni limitata li enzimi UGT individwali jagħtu fil-glukuronidazzjoni ta’ eltrombopag.

Madwar 21% minn doża ta’ eltrombopag jista’ jsirilha metaboliżmu ossidattiv. Studji ta’ mikrosomi tal-fwied uman identifikaw CYP1A2 u CYP2C8 bħala l-enzimi responsabbli għall-ossidazzjoni ta’ eltrombopag. Eltrombopag ma jimpedixxix jew jinduċi enzimi CYP skont *data* *in vitro* u *in vivo* (ara sezzjoni 4.5).

Studji *in vitro* juru li eltrombopag huwa impeditur tat-trasportatur OATP1B1 u impeditur tat-trasportatur BCRP u eltrombopag żied l-esponiment għas-sustrat ta’ OATP1B1 u BCRP, rosuvastatin, fi studju ta’ interazzjoni klinika ta’ mediċina (ara sezzjoni 4.5). Fi studji kliniċi b’eltrombopag, kien irrakkomandat tnaqqis ta’ 50% fid-doża tal-istatins.

Eltrombopag jikkela ma’ katjoni polivalenti bħal ħadid, kalċju, manjeżju, aluminju, selenju u żingu (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Studji *in vitro* urew li eltrombopag mhuwiex sottostrat għall-polipeptide organiku tat-trasportatur anjoniku, OATP1B1, iżda huwa inibitur ta’ dan it-trasportatur (valur IC50 ta’ 2.7 μM [1.2 μg/ml]). Studji *in vitro* wrew ukoll li eltrombopag huwa sottostrat u inibitur tal-proteina ta’ reżistenza kontra l-kanċer tas-sider (BCRP) (valur IC50 ta’ 2.7 μM [1.2 μg/ml]).

Popolazzjonijiet speċjali ta’ pazjenti

*Indeboliment tal-kliewi*

Il-farmakokinetika ta’ eltrombopag ġiet studjata wara għoti ta’ eltrombopag lill-pazjenti adulti b’indeboliment tal-kliewi. Wara għoti ta’ doża waħda ta’ 50 mg, l-AUC0-∞ ta’ eltrombopag kienet minn 32% sa 36% anqas f’pazjenti b’indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi, u 60% anqas f’pazjenti b’indeboliment qawwi tal-kliewi meta mqabbla ma’ voluntiera f’saħħithom. Kien hemm varjabilità sostanzjali u xebh kbir fl-esponimenti bejn pazjenti b’indeboliment tal-kliewi u voluntiera b’saħħithom. Konċentrazzjonijiet ta’ eltrombopag mhux marbut (attiv) għal dan il-prodott mediċinali li jintrabat b’mod qawwi mal-proteini ma ġewx imkejla. Pazjenti b’indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi għandhom jużaw eltrombopag b’attenzjoni u b’sorveljanza mill-qrib, pereżempju billi jittestjaw il-krejatinina fis-serum u/jew janalizzaw l-awrina (ara sezzjoni 4.2). L-effikaċja u s-sigurtà ta’ eltrombopag ma ġewx stabbiliti f'pazjenti kemm b’indeboliment moderat għal sever tal-kliewi kif ukoll tal-fwied.

*Indeboliment tal-fwied*

Il-farmakokinetika ta’ eltrombopag ġiet studjata wara għoti ta’ eltrombopag lill-pazjenti adulti b’indeboliment tal-fwied. Wara l-għoti ta’ doża waħda ta’ 50 mg, l-AUC0-∞ ta’ eltrombopag kienet 41% ogħla f’pazjenti b’indeboliment ħafif tal-fwied u bejn 80 % u 93% ogħla f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied minn moderat sa qawwi meta kienu mqabbla ma’ voluntiera f’saħħithom. Kien hemm varjabilità sostanzjali u xebh kbir fl-esponimenti bejn pazjenti b’indeboliment tal-fwied u voluntiera b’saħħithom. Konċentrazzjonijiet ta’ eltrombopag mhux marbut (attiv) għal dan il-prodott mediċinali li jintrabat b’mod qawwi mal-proteini ma ġewx imkejla.

L-effett ta’ indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta’ eltrombopag wara għoti ripetut kien stmat bl-użu ta’ analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni fi 28 adult f’saħħtu u 714-il pazjent b’indeboliment epatiku (673 pazjent b’HCV u 41 pazjent b’mard kroniku tal-fwied ta’ etjoloġija oħra). Mis-714-il pazjent, 642 kienu b’indeboliment epatiku ħafif, 67 b’indeboliment epatiku moderat, u 2 b’indeboliment epatiku sever. Meta mqabbla ma’ voluntiera b’saħħithom, pazjenti b’indeboliment epatiku ħafif kellhom valuri tal-AUC(0-τ) ta’ eltrombopag fil-plasma ta’ madwar 111% (95% CI: 45% għal 283%) ogħla u pazjenti b’indeboliment epatiku moderat kellhom valuri tal-AUC(0-τ) ta’ eltrombopag fil-plasma madwar 183% (95% CI: 90% għal 459%) ogħla.

Għalhekk, eltrombopag m’għandux jintuża f’pazjenti b’ITP b’indeboliment tal-fwied (punteġġ Child-Pugh ≥5) sakemm il-benefiċċju mistenni ma jkunx akbar mir-riskju identifikat ta’ trombożi fil-vina portali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Għal pazjenti b’HCV ibda eltrombopag f’doża ta’ 25 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2).

*Razza*

L-influwenza ta’ dixxendenza Asjatika tal-Lvant fuq il-farmakokinetika ta’ eltrombopag kienet stmata bl-użu ta’ analiżi ta’ farmakokinetika ta’ popolazzjoni f’111-il adult f’saħħtu (31 Asjatiku tal-Lvant) u 88 pazjent b’ITP (18-il Asjatiku tal-Lvant). Fuq bażi ta’ stimi mill-analiżi ta’ farmakokinetika tal-popolazzjoni, pazjenti Asjatiċi tal-Lvant b’ITP kellhom valuri ta’ AUC(0-τ) ta’ eltrombopag fil-pażma madwar 49% ogħla meta mqabbla ma’ pazjenti mhux mill-Asja tal-Lvant li kienu l-biċċa l-kbira Kawkasi (ara sezzjoni 4.2).

L-influwenza ta’ etniċità Asjatika tal-Lvant/tax-Xlokk fuq il-farmakokinetika ta’ eltrombopag kienet ivvalutata bl-użu ta’ analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f’635 pazjent b’HCV (145 Asjatiku tal-Lvant u 69 Asjatiku tax-Xlokk). Fuq bażi ta’ stimi mill-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, pazjenti Asjatiċi tal-Lvant/tax-Xlokk kellhom valuri AUC(0-τ) ta’ eltrombopag fil-plasma madwar 55% ogħla meta mqabbla ma’ pazjenti ta’ razez oħra li l-biċċa l-kbira kienu Kawkażi (ara sezzjoni 4.2).

*Sess*

L-influwenza tas-sess fuq il-farmakokinetika ta’ eltrombopag ġiet evalwata permezz ta’ analiżi ta’ farmakokinetika ta’ popolazzjoni f’111-il adult f’saħħtu (14-il mara) u 88 pazjent b’ITP (57 mara). Fuq bażi ta’ stimi mill-analiżi ta’ farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-pazjenti nisa b’ITP kellhom AUC(0-τ) ta’ eltrombopag fil-plażma madwar 23% ogħla meta mqabbla ma’ pazjenti rġiel, mingħajr aġġustament għal differenzi fil-piż tal-ġisem.

L-influwenza tas-sess fuq il-farmakokinetika ta’ eltrombopag ġiet evalwata permezz ta’ analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f’635 pazjent b’HCV (260 mara). Fuq il-bażi ta’ stimi minn mudell, il-pazjenti nisa b’HCV kellhom AUC(0-τ) ta’ eltrombopag fil-plasma madwar 41% ogħla meta mqabbla ma’ pazjenti rġiel.

*Età*

L-influwenza tal-età fuq il-farmakokinetika ta’ eltrombopag ġiet evalwata permezz ta’ analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f’28 individwu b’saħħtu, 673 pazjent b’HCV, u 41 pazjent b’mard kroniku tal-fwied ta’ etjoloġija oħra b’firxa ta’ età minn 19 sa 74 sena. Ma hemm l-ebda *data* farmakokinetika dwar l-użu ta’ eltrombopag f’pazjenti ≥75 sena. Fuq bażi ta’ stimi minn mudelli, pazjenti anzjani (≥65 sena) kellhom AUC(0-τ) ta’ eltrombopag fil-plasma madwar 41% ogħla meta mqabbla ma’ pazjenti iżgħar fl-età (ara sezzjoni 4.2).

*Popolazzjoni pedjatrika (età minn sena sa 17-il sena)*

Il-farmakokinetika ta’ eltrombopag ġiet evalwata f’168 pazjent pedjatriku b’ITP li ngħataw doża darba kuljum f’żewġ studji, TRA108062/PETIT u TRA115450/PETIT-2. It-tneħħija apparenti ta’ eltrombopag mill-plażma wara għoti mill-ħalq (CL/F - *clearance following oral administration*) żdiedet ma’ żieda fil-piż tal-ġisem. L-effetti tar-razza u tas-sess fuq l-istimi ta’ CL/F ta’ eltrombopag mill-plażma kienu konsistenti bejn pazjenti pedjatriċi u adulti. Pazjenti pedjatriċi mill-Asja tal-Lvant/tax-Xlokk b’ITP kellhom valuri ta’ AUC(0-τ) ta’ eltrombopag fil-plażma madwar 43% ogħla meta mqabbel ma’ pazjenti mhux Asjatiċi. Pazjenti pedjatriċi nisa b’ITP kellhom valuri tal-AUC(0-τ)ta’ eltrombopag fil-plażma madwar 25% ogħla meta mqabbla ma’ pazjenti rġiel.

Il-parametri farmakokinetiċi ta’ eltrombopag f’pazjenti pedjatriċi b’ITP huma mniżżla f’Tabella 10.

**Tabella 10 Medja ġeometrika (CI ta’ 95%) tal-parametri farmakokinetiċi ta’ eltrombopag fil-plażma fi stat fiss f’pazjenti pedjatriċi b’ITP (kors ta’ dożaġġ ta’ 50 mg darba kuljum)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Età** | **Cmax**  **(µg/ml)** | **AUC(0-τ)**  **(µg.siegħa/ml)** |
| 12 sa 17-il sena (n=62) | 6.80  (6.17, 7.50) | 103  (91.1, 116) |
| 6 sa 11-il sena (n=68) | 10.3  (9.42, 11.2) | 153  (137, 170) |
| sena sa 5 snin (n=38) | 11.6  (10.4, 12.9) | 162  (139, 187) |

*Data* ppreżentata bħala medja ġeometrika (CI ta’ 95%). AUC(0-τ) u Cmax ibbażat fuq stimi post-hoc tal-PK tal-popolazzjoni

**5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Farmakoloġija ta’ sigurtà u tossiċità b’doża ripetuta

Eltrombopag ma jistimulax il-produzzjoni tal-plejtlits fil-ġrieden, fil-firien jew fil-klieb minħabba l-ispeċifiċità unika tar-riċettur TPO. Għalhekk, *data* minn dawn l-annimali ma timmudellax b’mod sħiħ l-effetti avversi li jista’ jkun hemm u li għandhom x’jaqsmu mal-farmakoloġija ta’ eltrombopag fil-bnedmin li jinkludu l-istudji dwar ir-riproduzzjoni u r-riskju ta’ kanċer.

Katarretti li għandhom x’jaqsmu mal-kura kienu ossevati f’annimali gerriema u kienu jiddependi fuq il-ħin u d-doża. B’esponimenti ≥6 darbiet ogħla minn dak kliniku uman f’pazjenti adulti b’ITP f’75 mg/kuljum u 3 darbiet ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti adulti b’HCV f’100 mg/kuljum, ibbażat fuq l-AUC , il-katarretti kienu osservati fil-ġrieden wara 6 ġimgħat u fil-firien wara 28 ġimgħa ta’ għoti tad-dożi. B’esponimenti ≥4 darbiet minn dak kliniku uman f’pazjenti b’ITP f’75 mg/kuljum u darbtejn ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum, ibbażat fuq l-AUC, il-kataretti kienu osservati fil-ġrieden wara 13‑il ġimgħa u fil-firien wara 39 ġimgħa ta’ għoti ta’ dożi. F’dożi mhux ittollerati f’firien frieħ li kienu għadhom qed jerdgħu li ngħataw dożi minn Jiem 4‑32 (ekwivalenti għal madwar bniedem ta’ sentejn fl-aħħar tal-perjodu ta’ dożaġġ), kienu osservati opaċitajiet okulari (ma twettqet l-ebda istoloġija) b’9 darbiet l-esponiment kliniku massimu fil-bniedem f’pazjenti pedjatriċi b’ITP b’75 mg/jum, ibbażat fuq l-AUC. Madankollu, ma kienux osservati katarretti f’firien frieħ li ngħataw dożi ttollerati 5 darbiet l-esponiment kliniku fil-bniedem f’pazjenti pedjatriċi b’ITP, ibbażat fuq l-AUC. Katarretti ma ġewx osservati fi klieb adulti wara 52 ġimgħa ta’ għoti ta’ dożi f’darbtejn aktar mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti adulti jew pedjatriċi b’ITP f’75 mg/kuljum u ekwivalenti għall-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum, ibbażat fuq l-AUC).

Tossiċità tubulari tal-kliewi kienet osservata fi studji li damu għaddejjin sa 14-il jum fil-ġrieden u l-firien f’esponimenti li kienu ġeneralment assoċjati ma’ morbidità u mortalità. It-tossiċità tubulari kienet osservata wkoll fi studju dwar ir-riskju ta’ kanċer b’għoti mill-ħalq li dam sejjer sentejn fi ġrieden b’dożi ta’ 25, 75 u 150 mg/kg/kuljum. L-effetti kienu anqas qawwija b’dożi baxxi u kienu kkaratterizzati minn medda ta’ tibdliet rigenerattivi. L-esponiment bl-aktar doża baxxa kien 1.2 jew 0.8 drabi dak kliniku uman ibbażat fuq l-AUC f’pazjenti adulti jew pedjatriċi b’ITP f’75 mg/kuljum u 0.6 darbiet ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum, ibbażat fuq l-AUC. Effetti fuq il-kliewi ma kinux osservati fil-firien wara 28 ġimgħa jew fil-klieb wara 52 ġimgħa f’esponimenti 4 darbiet u darbtejn ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti adulti b’ITP u 3 darbiet u darbtejn ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti pedjatriċi b’ITP f’75 mg/kuljum u darbtejn u ekwivalenti għall-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum, ibbażat fuq l-AUC.

Diġenerazzjoni u/jew nekrożi tal-epatoċiti, ħafna drabi akkumpanjata minn żidiet fl-enzimi tal-fwied fis-serum, kienet osservata fil-ġrieden, fil-firien u fil-klieb f’dożi li kienu assoċjati ma’ morbidità u mortalità jew ma kinux ittollerati tajjeb. L-ebda effetti fuq il-fwied ma kienu osservati wara għoti kroniku ta’ dożi lill-firien (28 ġimgħa) u lill-klieb (52 ġimgħa) f’4 darbiet jew darbtejn l-esponiment kliniku uman f’pazjenti adulti b’ITP u 3 darbiet jew darbtejn ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti pedjatriċi b’ITP f’75 mg/kuljum u darbtejn jew ekwivalenti għall-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum ibbażat fuq l-AUC.

F’dożi mhux ittollerati tajjeb fil-firien u fil-klieb (>10 jew 7 drabi l-esponiment kliniku uman f’pazjenti adulti jew pedjatriċi b’ITP f’75 mg/kuljum u >4 darbiet ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum, ibbażat fuq l-AUC), tnaqqis fl-għadd tar-retikuloċiti u iperplasja riġenerattiva tal-eritrojdi fil-mudullun tal-għadam (firien biss) kienu osservati fl-istudji fuq perjodu qasir ta’ żmien. Ma kien hemm l-ebda effetti li wieħed jinnuthom fuq il-massa taċ-ċelluli ħomor jew l-għadd tar-retikuloċiti wara għoti ta’ dożi sa 28 ġimgħa fil-firien, 52 ġimgħa fil-klieb u sentejn fil-ġrieden jew fil-firien bl-ogħla dożi ttollerati li kienu minn darbtejn sa 4 darbiet aktar mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti adulti jew pedjatriċi b’ITP f’75 mg/kuljum u >darbtejn ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum, ibbażat fuq l-AUC.

Iperostosi endosteali kienet osservata fi studju ta’ tossiċità ta’ 28 ġimgħa fil-firien bid-doża mhux ittollerata tajjeb ta’ 60 mg/kg/kuljum (6 darbiet jew 4 darbiet aktar mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti adulti jew pedjatriċi b’ITP f’75 mg/kuljum u 3 darbiet ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum, ibbażat fuq l-AUC). Ma kien osservat l-ebda tibdil fl-għadam fil-ġrieden u fil-firien wara esponiment matul ħajjithom kollha (sentejn) b’4 darbiet jew darbtejn aktar mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti adulti jew pedjatriċi b’ITP f’75 mg/kuljum u darbtejn ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum ibbażat fuq l-AUC.

Karċinoġeniċità u mutaġeniċità

Eltrombopag ma kkawżax kanċer fil-ġrieden b’dożi sa 75 mg/kg/kuljum jew fil-firien b’dożi sa 40 mg/kg/kuljum (esponimenti sa 4 darbiet jew darbtejn aktar mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti adulti jew pedjatriċi b’ITP f’75 mg/kuljum u darbtejn ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum, ibbażat fuq l-AUC). Eltrombopag ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku f’analiżi ta’ mutazzjoni fil-batterji jew f’żewġ analiżi *in vivo* fil-firien (mikronukleju u sinteżi tad-DNA mhux skedata, 10 darbiet jew 8 darbiet aktar mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti adulti jew pedjatriċi b’ITP f’75 mg/kuljum u 7 darbiet ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum, ibbażat fuq is-Cmax). Fl-analiżi tal-limfoma tal-ġurdien *in vitro*, eltrombopag kien posittiv b’mod insinifikanti (żieda ta’ <3 darbiet aktar fil-frekwenza ta’ mutazzjoni). Dawn is-sejbiet *in vitro* u *in vivo* jissuġġerixxu li eltrombopag ma joħloqx riskju ta’ effett tossiku fuq il-ġeni fil-bnedmin.

Tossiċità riproduttiva

Eltrombopag m’affettwax il-fertilità fin-nisa, l-iżvilupp bikri tal-embriju jew l-iżvulupp tal-embriju u tal-fetu fil-firien b’dożi sa 20 mg/kg/kuljum (darbtejn aktar mill-esponiment kliniku uman fil-bnedmin f’pazjenti adulti jew adolexxenti (età ta’ 12-17-il sena) b’ITP f’75 mg/kuljum u ekwivalenti għall-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum, ibbażat fuq l-AUC). Flimkien ma’ dan ma kien hemm l-ebda effett fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-fniek b’dożi sa 150 mg/kg/kuljum, l-ogħla doża ttestjata (0.3 sa 0.5 drabi aktar mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’ITP f’75 mg/kuljum u pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum ibbażat fuq l-AUC). Madankollu, bid-doża tossika għall-omm ta’ 60 mg/kg/kuljum (6 darbiet aktar mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’ITP f’75 mg/kuljum u 3 darbiet ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum ibbażat fuq l-AUC) fil-firien, il-kura b’eltrombopag kienet assoċjata ma’ konsegwenza ta’ mewt tal-embriju (żieda ta’ telf qabel u wara l-implantazzjoni), tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u tal-utru tqil fl-istudju ta’ fertiltià fin-nisa u inċidenza baxxa ta’ kustilji ċervikali u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu fl-istudju tal-iżvilupp tal-embriju u l-fetu. Eltrombopag għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċċju mistenni jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu (ara sezzjoni 4.6). Eltrombopag m’affettwax il-fertilità tal-irġiel fil-firien b’dożi sa 40 mg/kg/kuljum, l-ogħla doża ttestjata (3 darbiet ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’ITP f’75 mg/kuljum u darbtejn ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum ibbażat fuq l-AUC). Fl-istudju ta’ żvilupp qabel u wara t-twelid fil-firien, ma kien hemm l-ebda effett mhux mixtieq fuq it-tqala, il-ħlas jew it-treddigħ ta’ firien nisa F0 b’dożi tossiċi għall-omm (10 u 20 mg/kg/kuljum) u l-ebda effetti fuq it-tkabbir fiżiku, fuq l-iżvilupp, fuq il-funzjoni newrali u tal-komportament jew riproduttiva fil-frieħ (F1). Eltrombopag ġie osservat fil-plażma ta’ kull ġeru F1 tal-far matul il-perjodu kollu ta’ 22 siegħa ta’ ittestjar wara l-għoti tal-prodott mediċinali lil ommijiet F0, li jissuġġerixxi li l-esponiment tal-ġriewi tal-far għal eltrombopag x’aktarx isir permezz tat-treddigħ.

Fototossiċità

*Studji in vitro* b’eltrombopag jissuġġerixxu li jista’ jkun hemm riskju ta’ fototossiċità; madankollu, fl-annimali gerriema ma kien hemm l-ebda evidenza ta’ fototossiċità fil-ġilda (10 jew 7 darbiet aktar mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti adulti jew pedjatriċi b’ITP f’75 mg/kuljum u 5 darbiet ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum, ibbażat fuq l-AUC) jew fototossiċita fl-għajnejn (≥4 drabi l-esponiment kliniku uman f’pazjenti adulti jew pedjatriċi b’ITP f’75 mg/kuljum u 3 darbiet ogħla mill-esponiment kliniku uman f’pazjenti b’HCV f’100 mg/kuljum ibbażat fuq l-AUC). Barra minn hekk, studju farmakoloġiku kliniku ta’ f’36 individwu ma wera l-ebda evidenza li l-fotosensittività żdiedet wara l-għoti ta’ eltrombopag 75 mg. Dan tkejjel permezz ta’ indiċi fototossiċi mdewwma. Madankollu, ir-riskju li jista’ jkun hemm allerġija mid-dawl ma jistax jiġi eskluż minħabba li ma seta jsir l-ebda studju speċifiku qabel l-użu kliniku.

Studji fuq annimali żgħar

F’dożi mhux ittollerati fil-firien ta’ qabel il-ftim, ġew osservati opaċitajiet okulari. F’dożi ttollerati, ma kienet osservata l-ebda opaċità okulari (ara hawn fuq is-subsezzjoni “Farmakoloġija ta’ sigurtà u tossiċità b’doża ripetuta”). Bħala konklużjoni, meta jitqiesu l-marġnijiet ta’ esponiment ibbażati fuq l-AUC, ma jistax jiġi eskluż riskju ta’ katarretti relatati ma’ eltrombopag f’pazjenti pedjatriċi. M’hemm l-ebda sejbiet f’firien frieħ li jissuġġerixxu riskju akbar ta’ tossiċità bit-trattament ta’ eltrombopag f’pazjenti pedjatriċi kontra pazjenti adulti b’ITP.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Eltrombopag Accord 12.5/25/50/75 mg pilloli miksija b’rita

*Qalba tal-pillola*

Mannitol

Povidone

Cellulose, microcrystalline

Sodium starch glycolate

Magnesium stearate

Isomalt (E 953)

Calcium silicate

*Kisja tal-pillola*

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Triacetin

Iron oxide red (E172)

Iron oxide yellow (E172) [ħlief għal 75 mg]

**6.2** **Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn ħażna speċjali.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

12.5 mg pilloli miksija b’rita

Folji tal-aluminju (OPA/Alu/PVC-Alu) f’kartuna li fiha 14 jew 28 pillola miksija b’rita.

Folji tal-aluminju mtaqqba (OPA/Alu/PVC-Alu) f’kartuna li fiha 14 x 1 jew 28 x 1 pillola miksija b’rita.

25 mg, 50 mg u 75 mg pilloli miksija b’rita

Folji tal-aluminju (OPA/Alu/PVC-Alu) f’kartuna li fihom 14, 28 jew 84 pillola miksija b’rita u pakketti b’ħafna f’kartuna ta’ barra li fihom 84 (3 pakketti ta’ 28) pillola miksija b’rita.

Folji tal-aluminju mtaqqba (OPA/Alu/PVC-Alu) f’kartuna li fiha 14 x 1, 28 x 1 jew 84 x 1 pillola miksija b’rita u pakketti b’ħafna f’kartuna ta’ barra li fiha 84 x 1 (3 pakketti ta’ 28 x 1) pillola miksija b’rita.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spanja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

12.5 mg Pillola miksija b’rita

EU/1/24/1903/001 14-il pillola

EU/1/24/1903/002 28 pillola

EU/1/24/1903/003 14 x 1 pillola (doża ta’ unità)

EU/1/24/1903/004 28 x 1 pillola (doża ta’ unità)

25 mg Pillola miksija b’rita

EU/1/24/1903/005 14-il pillola

EU/1/24/1903/006 28 pillola

EU/1/24/1903/007 84 (3 x 28) pillola (pakkett b’ħafna)

EU/1/24/1903/008 14 x 1 pillola (doża ta’ unità)

EU/1/24/1903/009 28 x 1 pillola (doża ta’ unità)

EU/1/24/1903/010 84 x 1 (3 x 28 x 1) pillola (doża ta’ unità) (pakkett b’ħafna)

EU/1/24/1903/027 84 pillola

EU/1/24/1903/028 84 x 1 pillola (doża ta’ unità)

50 mg Pillola miksija b’rita

EU/1/24/1903/011 14-il pillola

EU/1/24/1903/012 28 pillola

EU/1/24/1903/013 84 (3 x 28) pillola (pakkett b’ħafna)

EU/1/24/1903/014 14 x 1 pillola (doża ta’ unità)

EU/1/24/1903/015 28 x 1 pillola (doża ta’ unità)

EU/1/24/1903/016 84 x 1 (3 x 28 x 1) pillola (doża ta’ unità) (pakkett b’ħafna)

EU/1/24/1903/029 84 pillola

EU/1/24/1903/030 84 x 1 pillola (doża ta’ unità)

75 mg Pillola miksija b’rita

EU/1/24/1903/017 14-il pillola

EU/1/24/1903/018 28 pillola

EU/1/24/1903/019 84 (3 x 28) pillola (pakkett b’ħafna)

EU/1/24/1903/020 14 x 1 pillola (doża ta’ unità)

EU/1/24/1903/021 28 x 1 pillola (doża ta’ unità)

EU/1/24/1903/022 84 x 1 (3 x 28 x 1) pillola (doża ta’ unità) (pakkett b’ħafna)

EU/1/24/1903/031 84 pillola

EU/1/24/1903/032 84 x 1 pillola (doża ta’ unità)

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 Marzu 2025

**10. DATA TA’** **REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu/>.

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

**B.** **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

**D.** **KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u EFFETTIV tal-prodott mediċinali**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice, il-Polonja

Synthon Hispania S.L.

Castello, 1

Poligono Las Salinas

08830 Sant Boi de Llobregat, Spanja

Synthon B.V.

Microweg 22

6545 CM Nijmegen, l-Olanda

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009, il-Greċja

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b’riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju** **(RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji)*.*

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA TA’ 12.5 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eltrombopag Accord 12.5 mg pilloli miksija b’rita

eltrombopag

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 12.5 mg eltrombopag

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

14-il pillola

28 pillola

14 x1 pillola

28 x 1 pillola

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1903/001

EU/1/24/1903/002

EU/1/24/1903/003

EU/1/24/1903/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eltrombopag Accord 12.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA/FOLJI MTAQQBA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eltrombopag Accord 12.5 mg pilloli miksija b’rita

eltrombopag

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

Użu orali

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA TA’ 25 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eltrombopag Accord 25 mg pilloli miksija b’rita

eltrombopag

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 25 mg eltrombopag

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

14-il pillola

28 pillola

84 pillola 14 x 1 pillola

28 x 1 pillola

84 x 1 pillola

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9.** **KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1903/005

EU/1/24/1903/006

EU/1/24/1903/008

EU/1/24/1903/009

EU/1/24/1903/027

EU/1/24/1903/028

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eltrombopag Accord 25 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA GĦAL PAKKETTI B’ĦAFNA**

**KARTUNA TA’ BARRA TA’ 25 MG (PAKKETT B’ĦAFNA TA’ 84 PILLOLA – BIL-KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eltrombopag Accord 25 mg pilloli miksija b’rita

eltrombopag

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 25 mg eltrombopag.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

Pakkett ta’ ħafna li fih 84 (3 pakketti ta’ 28) pillola

Pakkett ta’ ħafna li fih 84 x 1 (3 pakketti ta’ 28 x 1) pillola

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1903/007

EU/1/24/1903/010

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eltrombopag Accord 25 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA INTERMEDJA TA’ 25 MG (PAKKETTI B’ĦAFNA MINGĦAJR IL-KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eltrombopag Accord 25 mg pilloli miksija b’rita

eltrombopag

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 25 mg eltrombopag

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

28 pillola. Jagħmlu parti minn pakkett b’ħafna, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

28 x 1 pillola. Jagħmlu parti minn pakkett b’ħafna, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1903/007

EU/1/24/1903/010

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eltrombopag Accord 25 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA/FOLJA MTAQQBA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eltrombopag Accord 25 mg pilloli miksija b’rita

eltrombopag

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

Użu orali

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA TA’ 50 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eltrombopag Accord 50 mg pilloli miksija b’rita

eltrombopag

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 50 mg eltrombopag

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

14-il pillola

28 pillola

84 pillola

14 x 1 pillola

28 x 1 pillola

84 x 1 pillola

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1903/011

EU/1/24/1903/012

EU/1/24/1903/014

EU/1/24/1903/015

EU/1/24/1903/029

EU/1/24/1903/030

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eltrombopag Accord 50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA GĦAL PAKKETTI B’ĦAFNA**

**KARTUNA TA’ BARRA TA’ 50 MG (PAKKETT B’ĦAFNA TA’ 84 PILLOLA – BIL-KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eltrombopag Accord 50 mg pilloli miksija b’rita

eltrombopag

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 50 mg eltrombopag

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

Pakkett b’ħafna li fih 84 (3 pakketti ta’ 28) pillola

Pakkett b’ħafna li fih 84 x 1 (3 pakketti ta’ 28 x 1) pillola

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1903/013

EU/1/24/1903/016

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15.** **ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eltrombopag Accord 50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA INTERMEDJA TA’ 50 MG (PAKKETTI B’ĦAFNA MINGĦAJR IL-KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eltrombopag Accord 50 mg pilloli miksija b’rita

eltrombopag

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 50 mg eltrombopag.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

28 pillola. Jagħmlu parti minn pakkett b’ħafna, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

28 x 1 pillola. Jagħmlu parti minn pakkett b’ħafna, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1903/013

EU/1/24/1903/016

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eltrombopag Accord 50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA/FOLJA MTAQQBA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eltrombopag Accord 50 mg pilloli miksija b’rita

eltrombopag

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

Użu orali

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA TA’ 75 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eltrombopag Accord 75 mg pilloli miksija b’rita

eltrombopag

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 75 mg eltrombopag

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

14-il pillola

28 pillola

84 pillola

14 x 1 pillola

28 x 1 pillola

84 x 1 pillola

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1903/017

EU/1/24/1903/018

EU/1/24/1903/020

EU/1/24/1903/021

EU/1/24/1903/031

EU/1/24/1903/032

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eltrombopag Accord 75 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA GĦAL PAKKETTI B’ĦAFNA**

**KARTUNA TA’ BARRA TA’ 75 MG (PAKKETT F’ĦAFNA TA’ 84 PILLOLA – BIL-KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eltrombopag Accord 75 mg pilloli miksija b’rita

eltrombopag

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 75 mg eltrombopag

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

Pakkett b’ħafna li fih 84 (3 pakketti ta’ 28) pillola

Pakkett b’ħafna li fih 84 x 1 (3 pakketti ta’ 28 x 1) pillola

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/24/1903/019

EU/1/24/1903/022

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eltrombopag Accord 75 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**  **KARTUNA INTERMEDJA TA’ 75 MG (PAKKETTI B’ĦAFNA MINGĦAJR IL-KAXXA BLU)** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

Eltrombopag Accord 75 mg pilloli miksija b’rita

eltrombopag

|  |
| --- |
| **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)** |

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 75 mg eltrombopag

|  |
| --- |
| **3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI** |

|  |
| --- |
| **4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

Pillola miksija b’rita

28 pillola. Jagħmlu parti minn pakkett b’ħafna, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

28 x 1 pillola. Jagħmlu parti minn pakkett b’ħafna, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ SKADENZA** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN** |

|  |
| --- |
| **10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN** |

|  |
| --- |
| **11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

|  |
| --- |
| **12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/24/1903/019

EU/1/24/1903/022

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL-LOTT** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU** |

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eltrombopag Accord 75 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA/FOLJI MTAQQBA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eltrombopag Accord 75 mg pilloli miksija b’rita

eltrombopag

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

Użu orali

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Eltrombopag Accord 12.5 mg pilloli miksija b’rita**

**Eltrombopag Accord 25 mg** **pilloli miksijin b’rita**

**Eltrombopag Accord 50 mg pilloli miksijin b’rita**

**Eltrombopag Accord 75 mg pilloli miksijin b’rita**

eltrombopag

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina** **peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
3. Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
4. Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Eltrombopag Accord u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Eltrombopag Accord

3. Kif għandek tieħu Eltrombopag Accord

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Eltrombopag Accord

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Eltrombopag Accord u għalxiex jintuża**

Eltrombopag Accord fih eltrombopag, li jagħmel parti minn grupp ta’ mediċini msejħa agonisti tar-riċetturi ta’ trombopoietin. Huwa jintuża biex jgħin it-tkattir ta’ plejtlits fid-demm tiegħek. Plejtlits huma ċelluli tad-demm li jgħinu biex inaqqsu jew jilqgħu kontra l-fsada.

* Eltrombopag Accord jintuża għall-kura ta’ disturb fil-fsada msejjaħ tromboċitopenja immuni (primarja) (ITP) f’pazjenti ta’ età minn sena ’l fuq li diġà ħadu mediċini oħra (kortikosterojdi jew immunoglobulini) li ma ħadmux.

ITP hija kkawżata minn għadd baxx ta’ plejtlits fid-demm (tromboċitopenija). Persuni b’ITP għandhom riskju ogħla ta’ fsada. Sintomi li pazjenti b’ITP jistgħu jinnutaw jinkludu petekje (tikek ħomor tondi u ċatti daqs ponta ta’ labra taħt il-ġilda), tbenġil, fsada mill-imnieħer, fsada mill-ħanek u ma jkunux jistgħu jikkontrollaw il-fsada jekk jaqtgħu xi mkien jew iweġġgħu.

* Eltrombopag Accord jista' jintuża wkoll għall-kura ta’ għadd baxx tal-plejtlits (tromboċitopenija) f'adulti b’infezzjonijiet tal-virus tal-epatite Ċ (HCV), jekk kellhom problemi bl-effetti sekondarji meta kienu qed jirċievu trattament b’interferon. Ħafna persuni bl-epatite C jkollhom għadd baxx ta' plejtlits, mhux biss bħala riżultat tal-marda, iżda wkoll minħabba xi wħud mill-mediċini antivirali li jintużaw biex jittrattawha. Li tieħu Eltrombopag jista’ jagħmilha aktar faċli għalik biex tlesti kors sħiħ ta’ mediċini antivirali (peginterferon u ribavirin).

1. **X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Eltrombopag Accord**

**Tiħux Eltrombopag Accord**

* **jekk inti allerġiku** għaleltrombopag jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis**-**sezzjoni 6 taħt ‘***X’fih Eltrombopag Accord***’).
* **Iċċekkja mat-tabib tiegħek** jekkinti taħsebli dan japplika għalik.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Eltrombopag Accord:

* Jekk inti għandek **problemi fil-fwied**. Pazjenti li għandhom għadd baxx ta’ plejtlits kif ukoll mard kroniku (fit-tul) avanzat tal-fwied għandhom riskju akbar ta’ effetti sekondarji, inklużi ħsara fil-fwied ta’ periklu għall-ħajja u tagħqid tad-demm. Jekk it-tabib tiegħek jikkunsidra li l-benefiċċji li tieħu Eltrombopag Accord huma akbar mir-riskji, inti se tiġi mmonitorjat mill-qrib waqt it-trattament.
* jekk inti għandek **riskju ta’ tagħqid tad-demm fil-vini jew fl-arterji**, jew inti taf li t-tagħqid tad-demm huwa komuni fil-familja tiegħek.

Tista' tkun f’**riskju ogħla ta’ emboli tad-demm**:

* hekk kif tikber fl-età
* jekk kellek toqgħod fis-sodda għal tul ta’ żmien
* jekk għandek kanċer
* jekk qed tieħu l-pillola kontraċettiva għall-kontroll tat-twelid jew terapija ta’ sostituzzjoni tal-ormoni
* jekk dan l-aħħar għamilt operazzjoni jew weġġajt fiżikament
* jekk għandek ħafna piż eċċessiv (obeżità)
* jekk tpejjep
* jekk għandek mard kroniku avvanzat tal-fwied
* Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek** qabel tibda l-kura. M’għandekx tieħu Eltrombopag Accord sakemm it-tabib tiegħek iqis li l-benefiċċji mistennija jegħlbu r-riskju ta’ emboli tad-demm.
* jekk inti għandek il-**katarretti** (il-lenti tal-għajn tiċċajpar)
* jekk għandek **kundizzjoni oħra tad-demm**, bħas-sindromu majelodisplastiku (MDS). It-tabib tiegħek se jwettaq testijiet biex jiċċekkja li m’għandekx din il-kundizzjoni tad-demm qabel ma’ tibda Eltrombopag Accord. Jekk għandek MDS u tieħu Eltrombopag Accord, l-MDS tiegħek jista' jaggrava.
* Għid lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik.

**Eżamijiet tal-għajnejn**

It-tabib tiegħek se jirrakkomanda li inti tiġi ċċekkjat għall-katarretti. Jekk ma tagħmilx testijiet ta’ rutina tal-għajnejn, it-tabib tiegħek għandu jorganizza ttestjar regolari. Tista' wkoll tiġi ċċekkjat/a għall-okkorrenza ta’ xi fsada fi jew madwar ir-retina tiegħek (is-saff ta’ ċelluli sensittivi għad-dawl fuq wara tal-għajn).

**Inti se jkollok bżonn testijiet regolari**

Qabel ma tibda tieħu Eltrombopag Accord, it-tabib tiegħek se jeħodlok xi testijiet tad-demm biex jiċċekkja ċ-ċelluli tad-demm tiegħek inkluż il-plejtlits. Dawn it-testijiet se jiġu ripetuti kull tant żmien waqt li inti tkun qed tieħu l-mediċina.

**Testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-fwied**

Eltrombopag Accord jista’ jikkawża riżultati fit-testijiet tad-demm li jistgħu jkunu sinjali ta’ ħsara fil-fwied - żieda ta’ xi enzimi tal-fwied, b’mod speċjali transaminases ta’ bilirubin u alanine / aspartate. Jekk qed tieħu kura abbażi ta’ interferon flimkien ma’ Eltrombopag Accord għall-kura ta’ għadd baxx ta’ plejtlits minħabba l-epatite Ċ, xi problemi tal-fwied jistgħu jaggravaw.

Se jsirulek testijiet tad-demm biex tiġi ċċekkjata l-funzjoni tal-fwied tiegħek qabel ma inti tibda tieħu Eltrombopag Accord u kull tant żmien waqt li tkun qed teħodha. Inti jista’ jkollok bżonn tieqaf tieħu Eltrombopag Accord jekk l-ammont ta’ dawn is-sustanzi jiżdied wisq, jew jekk inti jkollok sintomi oħra ta’ ħsara fil-fwied.

** Aqra l-informazzjoni ‘*Problemi fil-fwied*’ fis-sezzjoni 4 ta’ dan il-fuljett**

**Testijiet tad-demm għall-għadd tal-plejtlits**

Jekk tieqaf tieħu Eltrombopag Accord, l-għadd tal-plejtlits fid-demm tiegħek x’aktarx jerġa’ jitbaxxa fi żmien diversi jiem. L-għadd tal-plejtlits se jiġi ssorveljat, u t-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek prekawzjonijiet xierqa.

Għadd ta’ plejtlits fid-demm għoli ħafna jista’ jżid ir-riskju ta’ tagħqid tad-demm. Madankollu t-tagħqid tad-demm jista’ jifforma wkoll b’għadd normali jew anke b’għadd baxx ta’ plejtlits . It-tabib tiegħek se jaġġusta d-doża tiegħek ta’ Eltrombopag Accord biex jiżgura li l-għadd tal-plejtlits tiegħek ma jgħoliex wisq.

A black and white triangle with a exclamation mark

Description automatically generated **Ikseb għajnuna medika minnufih** jekk inti jkollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sinjali ta’ **tgħaqid tad-demm**:

* **nefħa, uġigħ** jew sensittività f’**sieq waħda**
* **qtugħ ta’ nifs f’daqqa** waħda flimkien ma’ uġigħ qawwi fis-sider jew teħid tan-nifs mgħaġġel
* uġigħ fl-addome (fl-istonku), addome minfuħ, demm fl-ippurgar tiegħek

**Testijiet biex tiċċekkja l-mudullun tiegħek**

F’persuni li jkollhom problemi bil-mudullun tagħhom, mediċini bħal Eltrombopag Accord jistgħu jaggravaw il-problemi. Sinjali ta’ tibdil fil-mudullun jistgħu jidhru bħala riżultati abnormali fit-testijiet tad-demm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' wkoll jagħmel testijiet biex jiċċekkja b’mod dirett il-mudullun tiegħek waqt kura b’Eltrombopag Accord.

**Kontrolli għal fsada diġestiva**

Jekk qed tieħu kura abbażi ta’ interferon flimkien ma’ Eltrombopag Accord, se tiġi mmonitorjat/a għal sinjali ta’ fsada fl-istonku jew intestini tiegħek wara li tieqaf tieħu Eltrombopag Accord.

**Monitoraġġ tal-qalb**

It-tabib tiegħek jista' jħoss il-ħtieġa li jimmonitorjalek qalbek matul il-kura b’Eltrombopag Accord u li jagħmel test b’elettrokardjogramma (ECG - *electrocardiogram*).

**Anzjani (65 sena u aktar)**

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta’ Eltrombopag Accord f’pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. Wieħed għandu joqgħod attent meta juża Eltrombopag Accord jekk ikollu 65 sena jew aktar.

**Tfal u adolexxenti**

Eltrombopag Accord mhuwiex rakkomandat għal tfal ta’ età anqas minn sena li għandhom ITP. Mhux rakkomandat ukoll għal persuni taħt 18-il sena b’għadd ta’ plejtlits baxx ikkawżat minn epatite Ċ.

**Mediċini oħra u Eltrombopag Accord**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċina oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta u vitamini.

**Xi mediċini ta’ kuljum jistgħu ma jaqblux ma’ Eltrombopag Accord** –inkluż mediċini li jingħataw bir-riċetta jew mingħajrha u minerali. Dawn jinkludu:

* antaċidi li huma mediċini biex jikkuraw **indiġestjoni**, **ħruq ta’ stonku** jew **ulċeri fl-istonku** (ara wkoll ‘***Meta għandek tieħdu***’ fis-sezzjoni 3)
* mediċini msejħa statins, biex **ibaxxu l-kolesterol**
* xi mediċini għall-kura tal-**infezzjoni tal-HIV**, bħal lopinavir u/jew ritonavir
* ciclosporin użat fil-kuntest ta’ **trapjanti** jew **mardiet immuni**
* minerali bħal ma huma ħadid, kalċju, manjeżju, aluminju, selenju u żingu li jistgħu jinstabu f’**supplimenti tal-vitamini u l-minerali** (ara wkoll ‘***Meta għandek tieħdu***’ fis-sezzjoni 3)
* mediċini bħal methotrexate u topotecan, għall-kura ta**l-kanċer**
* **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk inti tieħu xi waħda minn dawn. Xi wħud minnhom m’għandhomx jittieħdu ma’ Eltrombopag Accord, jew id-doża jista’ jkollha bżonn li tiġi aġġustata, jew inti jista’ jkollok bżonn tibdel il-ħin ta’ meta teħodhom. It-tabib tiegħek se jeżamina l-mediċini li qed tieħu u jissuġġerixxi oħrajn xierqa minflokom jekk ikun meħtieġ.

Jekk inti qed tieħu wkoll mediċini biex ma jħallux id-demm jagħqad hemm riskju akbar ta’ fsada. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

**Jekk inti qed tieħu kortikosterojdi, danazol, u/jew azathioprine jista' jkollok bżonn tieħu doża aktar baxxa jew tieqaf teħodhom waqt li qed tieħu Eltrombopag Accord**.

**Eltrombopag Accord ma’ ikel u xorb**

Tieħux Eltrombopag Accord ma’ ikel jew xorb magħmul mill-ħalib minħabba li l-kalċju fi prodotti magħmula mill-ħalib għandu effett fuq l-assorbiment tal-mediċina. Għal aktar informazzjoni, ara ‘***Meta għandek tieħdu***’ fis-sezzjoni 3.

**Tqala u treddigħ**

**Tużax Eltrombopag Accord jekk inti tqila** sakemm it-tabib tiegħek ma jirrakkomandaħx b’mod speċifiku. L-effett ta’ Eltrombopag Accord waqt it-tqala mhuwiex magħruf.

* **Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila,** taħseb li tista' tkun tqila,jew qed tippjana li jkollok tarbija.
* **Uża metodu ta’ kontraċezzjoni li tista’ toqgħod fuqu** waqt li tkun qed tieħu Eltrombopag Accord, biex tilqa’ kontra tqala.
* **Jekk inti xorta toħroġ tqila waqt il-kura** b’Eltrombopag Accord, għid lit-tabib tiegħek.

**Treddax waqt li inti tkun qed tieħu Eltrombopag Accord.** Mhuwiex magħruf jekkEltrombopag Accord jgħaddix għal ġol-ħalib tas-sider.

* **Jekk inti qed tredda’** jew qed tippjana li tredda’, għid lit-tabib tiegħek.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

**Eltrombopag Accord jista' jġiegħlek tħossok stordut/a** u jista' jkollu effetti sekondarji oħra li jagħmluk inqas attent/a.

* **Issuqx jew tużax magni** sakemm ma tkunx ċert/a li m’intix affettwat/a.

**Eltrombopag Accord fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola, jiġifieri essenzjalment ‘ħielsa mis-sodium’.

1. **Kif għandek tieħu Eltrombopag Accord**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Tibdilx id-doża jew l-iskeda għat-teħid ta’ Eltrombopag Accord sakemm it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek ma jagħtukx parir biex tagħmel dan. Waqt li tkun qed tieħu Eltrombopag Accord, se tkun taħt il-kura ta’ tabib b’esperjenza speċjalizzata fit-trattament tal-kondizzjoni tiegħek.

**Kemm għandek tieħu**

**Għal ITP**

**Adulti** u **tfal** (6 sa 17-il sena) – is-soltu d-doża tal-bidu għal ITP hija **pillola waħda ta’ 50 mg** ta’ Eltrombopag Accord kuljum. Jekk inti ta’ dixxendenza Asjatika tal-Lvant/tax-Xlokk jaf ikollok bżonn tibda **b’doża aktar baxxa ta’ 25 mg**.

**Tfal** (1 sa 5 snin) — is-soltu d-doża tal-bidu għal ITP hija **pillola waħda ta’ 25 mg** ta’ Eltrombopag Accord kuljum.

**Għall-epatite Ċ**

**Adulti -** is-soltu d-doża tal-bidu għall-epatite Ċ hija **pillola waħda ta’ 25 mg** ta’ Eltrombopag Accord kuljum. Jekk inti ta’ dixxendenza Asjatika tal-Lvant/tax-Xlokk se tibda fuq l-**istess doża ta’ 25 mg**.

Eltrombopag Accord jista’ jieħu ġimgħa sa ġimagħtejn biex jaħdem. Skont ir-rispons tiegħek għal Eltrombopag Accord it-tabib tiegħek jista’ jirrakkomanda li d-doża ta’ kuljum tiegħek tinbidel.

**Kif għandek tieħu l-pilloli**

Ibla’ l-pillola sħiħa, ma ftit ilma.

**Meta għandek tieħdu**

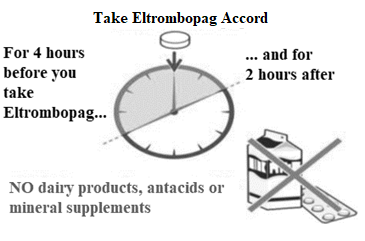
Kun ċert/a li

* fl-**4 sigħat qabel** ma tieħu Eltrombopag Accord
* u fis-**sagħtejn wara** li tieħu Eltrombopag Accord

**ma tieħu** l-ebda wieħed minn dawn li ġejjin:

* **prodotti magħmula mill-ħalib** bħal pereżempjuġobon, ħalib, jogurt jew ġelat
* **ħalib u *milk shakes*,** xarbiet li fihom il-ħalib, jogurt jew krema
* **antaċidi,** tip ta’ mediċina għall-indiġestjoni **u l-ħruq ta’ stonku**
* xi **supplimenti ta’ minerali** **u vitamini** li jinkludu ħadid, kalċju, manjeżju, aluminju, selenju u żingu

Jekk tagħmel dan, il-mediċina ma tiġix assorbita kif suppost fil-ġisem tiegħek.



**...u għal sagħtejn wara**

**Tiħux prodotti tal-ħalib, antaċidi jew supplimenti ta’ minerali**

**Ħu Eltrombopag Accord**

**Għal 4 sigħat qabel ma tieħu Eltrombopag...**

**Għal aktar pariri dwar ikel u xorb xieraq, kellem lit-tabib tiegħek**.

**Jekk tieħu Eltrombopag Accord aktar milli suppost**

**Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek minnufih.** Jekk huwa possibbli urihom il-pakkett, jew dan il-fuljett. Se tkun sorveljat/a għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta’ effetti sekondarji u tingħata kura xierqa minnufih.

**Jekk tinsa tieħu Eltrombopag Accord**

Ħu d-doża li jmiss tiegħek fil-ħin tas-soltu. Tiħux aktar minn doża waħda ta’ Eltrombopag Accord f’jum wieħed.

**Jekk tieqaf tieħu Eltrombopag Accord**

Tiqafx tieħu Eltrombopag Accord mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek. Jekk it-tabib tiegħek jagħtik parir biex twaqqaf il-kura, l-għadd tal-plejtlits tiegħek imbagħad jiġi ċċekkjat kull ġimgħa għal erba’ ġimgħat. Ara wkoll **‘*Fsada jew tbenġil wara li twaqqaf il-kura*’** fis-sezzjoni 4.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Sintomi li jeħtieġu attenzjoni: ara tabib**

Persuni li qed jieħdu Eltrombopag Accord jew għal ITP jew għal għadd baxx ta’ plejtlits fid-demm minħabba epatite Ċ jistgħu jiżviluppaw sinjali ta’ effetti sekondarji li jistgħu jkunu serji. **Huwa importanti li tgħid lil tabib jekk tiżviluppa dawn is-sintomi**.

Riskju ogħla ta’ emboli tad-demm

Xi persuni jista' jkollhom riskju ogħla ta’ emboli tad-demm, u mediċini bħal Eltrombopag Accord jistgħu jaggravaw din il-problema. L-imblukkar f’daqqa ta’ vini u arterji tad-demm minn embolu huwa effett sekondarju mhux komuni u jista’ jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100.

A black and white triangle with a exclamation mark

Description automatically generated**Ikseb għajnuna medika minnufih jekk tiżviluppa sinjali u sintomi ta’ embolu tad-demm, bħal**:

* **nefħa, uġigħ, sħana, ħmura,** jew sensittività f’**sieq waħda**
* **qtugħ ta’ nifs f’daqqa**, speċjalment flimkien ma’ uġigħ qawwi fis-sider jew nifs mgħaġġel
* uġigħ addominali (fl-istonku), addome minfuq, demm fl-ippurgar tiegħek.

**Problemi fil-fwied**

Eltrombopag Accord jista' jikkawża tibdil li jidher f’testijiet tad-demm, u jistgħu jkunu sinjali ta’ ħsara fil-fwied. Problemi fil-fwied (żieda fl-enzimi osservata fit-testijiet tad-demm) huma komuni u jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10. Problemi oħra fil-fwied iseħħu b’mod mhux komuni u jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100.

Jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sinjali ta’ problemi fil-fwied:

* **sfurija** tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn (suffejra)
* **awrina** abnormalment **skura**
* **għid lit-tabib tiegħek minnufih**.

**Fsada jew tbenġil wara li twaqqaf il-kura**

Fi żmien ġimagħtejn minn meta twaqqaf Eltrombopag Accord, l-għadd tal-plejtlits fid-demm tiegħek ġeneralment imur lura għal dak li kien qabel ma tibda Eltrombopag Accord. Aktar ma jkun baxx l-ammont tal-plejtlits aktar hemm riskju li jkollok fsada jew tbenġil. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-għadd tal-plejtlits tiegħek għal mill-anqas 4 ġimgħat wara li inti tieqaf tieħu Eltrombopag Accord.

* **Għid lit-tabib tiegħek** jekk ikollok xi fsada jew tbenġil wara li twaqqaf Eltrombopag Accord.

Xi persuni ikollhom **fsada fis-sistema diġestiva** wara li jiefqu jieħdu peginterferon, ribavirin, u Eltrombopag Accord. Sintomi jinkludu:

* ippurgar iswed qisu qatran (movimenti tal-imsaren mingħajr kulur huma effett sekondarju mhux komuni li jista’ jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100)
* demm fl-ippurgar tiegħek
* rimettar ta’ demm jew ta’ materjal qisu kafè mitħun
* **Għid lit-tabib tiegħek** minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi.

**L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati li kellhom rabta mal-kura b’Eltrombopag Accord f’pazjenti adulti b’ITP:**

**Effetti sekondarji komuni ħafna**

Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn** persuna **waħda minn** **kull 10**:

* riħ komuni
* tħossok imdardar (nawsja)
* dijarea
* sogħla
* infezzjoni fl-imnieħer, fis-sinusis, fil-griżmejn u fil-passaġġi respiratorji ta’ fuq (infezzjoni fl-apparat respiratorju ta’ fuq)
* uġigħ fid-dahar

**Effetti sekondari komuni ħafna li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm:**

* żieda fl-enzimi fil-fwied (alanine aminotransferase (ALT))

**Effetti sekondarji komuni**

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa** persuna **waħda minn kull 10**:

* uġigħ fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli
* uġigħ fl-għadam
* perjodu mestrwali qawwi
* uġigħ fil-griżmejn u skonfort meta tibla’
* problemi fl-għajnejn inkluż test anormali fl-għajnejn, għajnejn xotti, uġigħ fl-għajnejn u vista mċajpra
* rimettar
* riħ (influwenza)
* ħżiża
* pulmonite
* irritazzjoni u infjammazzjoni (nefħa) tas-sinuses
* infjammazzjoni (nefħa) u infezzjoni tal-infezzjoni tat-tunsilli
* infezzjoni tal-pulmuni, is-sinuses, l-imnieħer u l-griżmejn
* infjammazzjoni tat-tessut tal-ħanek
* nuqqas ta’ aptit
* sensazzjoni ta’ tingiż jew tnemnim, bħal meta xi ħadd ikun qiegħed iniggżek bil-labar
* tnaqqis fis-sensazzjonijiet tal-ġilda
* tħossok bi ngħas
* uġigħ fil-widnejn
* uġigħ, nefħa u sensittività f’waħda minn saqajk (normalment il-pexxun tar-riġel) bi sħana fil-parti tal-ġilda affettwata (sinjali ta’ embolu tad-demm fil-vini fil-fond)
* nefħa lokalizzata mimlija bid-demm minn qasma ġo vina (tbenġila)
* fwawar
* problemi fil-ħalq inklużi ħalq xott, uġigħ fil-griżmejn, ilsien sensittiv, fsada mill-ħanek, ulċeri fil-ħalq
* imnieħer iqattar
* uġigħ fis-snien
* uġigħ addominali
* funzjoni mhux normali tal-fwied
* tibdiliet fil-ġilda li jinkludu, ħruġ eċċessiv ta’ għaraq, raxx imqabbeż u bil-ħakk, tbajja’ ħomor, tibdiliet fid-dehra tal-ġilda
* telf ta’ xagħar
* awrina bir-ragħwa jew bil-bżieżaq (sinjali ta’ proteina fl-awrina)
* deni, tħoss is-sħana
* uġigħ fis-sider
* tħossok dgħajjef/dgħajfa
* problemi biex torqod, dipressjoni
* emigranja
* tnaqqis fil-vista
* sensazzjoni li kollox qed idur bik (vertiġini)
* gass

**Effetti sekondarji komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm:**

* tnaqqis fl-għadd ta’ ċelloli ħomor tad-demm (anemija)
* tnaqqas fl-għadd ta’ plejtlits (tromboċitopenja)
* tnaqqis fl-għadd ta’ ċelloli bojod tad-demm
* tnaqqis fil-livell ta’ emoglobina
* żieda fl-għadd ta’ eosinofili
* żieda fl-għadd ta’ ċelloli bojod tad-demm (lewkoċitosi)
* żieda fil-livelli ta’ uric acid
* tnaqqis fil-livelli ta’ potassju
* żieda fil-livelli ta’ kreatinina
* żieda fil-livelli ta’ alkaline phosphatase
* żieda fl-enzimi tal-fwied (aspartate aminotransferase (AST))
* żieda fil-bilirubin fid-demm (sustanza li jipprodiċiha l-fwied)
* żieda fil-livelli ta’ xi proteini

**Effetti sekondarji mhux komuni**

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa** persuna **waħda minn kull 100**:

* reazzjoni allerġika
* interruzzjoni tal-provvista tad-demm lejn parti mill-qalb
* qtugħ ta’ nifs f’daqqa waħda, speċjalment meta jseħħ flimkien ma’ uġigħ qawwi fis-sider u/jew teħid tan-nifs mgħaġġel, li jistgħu jkunu sinjali ta’ embolu tad-demm fil-pulmun (ara ‘***Riskju ogħla ta’ emboli tad-demm***’ aktar kmieni fis-sezzjoni 4)
* it-telf tal-funzjoni ta’ parti mill-pulmun ikkawżata minn sadda f’arterja tal-pulmun
* uġigħ, nefħa, u/jew ħmura possibbli madwar vina li jistgħu jkunu sinjali ta’ embolu tad-demm ġo vina
* sfurija tal-ġilda u/jew uġigħ addominali li jistgħu jkunu sinjali ta’ sadd fl-apparat tal-bila, leżjoni fuq il-fwied, ħsara fil-fwied minħabba infjammazzjoni (ara ‘***Problemi fil-fwied***’ aktar kmieni fis-sezzjoni 4)
* ħsara fil-fwied minħabba medikazzjoni
* qalb tħabbat tgħaġġel aktar mis-soltu, qalb tħabbat b’mod irregolari, il-ġilda jkollha kulur jagħti fil-blu, disturbi fir-ritmu tal-qalb (titwil tal-QT) li jistgħu jkunu sinjali ta’ disturb relatat mal-qalb jew mal-kanali tad-demm
* embolu tad-demm
* fwawar
* ġogi minfuħin u juġgħu kkawżati minn uric acid (gotta)
* nuqqas ta’ interess, tibdil fil-burdata, biki li ma tkunx tista’ twaqqaf, jew li jseħħ f’waqtiet mhux mistennija
* problemi bil-bilanċ, bit-taħdit u bil-funzjoni tan-nervituri, tregħid
* sensazzjonijiet fil-ġilda ta’ wġigħ jew mhux normali
* paraliżi fuq naħa waħda tal-ġisem
* emigranja b’awra
* ħsara fin-nervituri
* dilatazzjoni jew nefħa tal-kanali tad-demm li jikkawżaw uġigħ ta’ ras
* problemi bl-għajnejn inkluż żieda fil-produzzjoni ta’ dmugħ, lenti mċajpra fl-għajn (katarretta), fsada fir-retina, għajnejn xotti
* problemi bl-imnieħer, bil-griżmejn u bis-sinuses, problemi bit-teħid tan-nifs waqt l-irqad
* infafet/uġigħ fil-ħalq u fil-griżmejn
* telf ta’ aptit
* problemi fis-sistema diġestiva inklużi movimenti frekwenti tal-imsaren, avvelenament mill-ikel, demm fl-ippurgar, rimettar ta’ demm
* fsada mir-rektum, bidla fil-kulur tal-ippurgar, nefħa addominali, stitikezza
* problemi fil-ħalq inkluż ħalq xott jew misluħ, uġigħ fl-ilsien, fsada mill-ħniek, skumdità fil-ħalq
* ħarqa tax-xemx
* tħoss is-sħana, tħossok ansjuż/a
* ħmura jew nefħa madwar ferita
* ħruġ ta’ demm madwar katiter (jekk preżenti) fil-ġilda
* sensazzjoni ta’ oġġett li mhux suppost qiegħed hemm
* problemi bil-kliewi li jinkludu infjammazzjoni tal-kilwa, tgħaddi l-awrina b’mod eċċessiv billejl, insuffiċjenza tal-kliewi, ċelluli bojod fl-awrina
* għaraq kiesaħ
* tħossok ma tiflaħx b’mod ġenerali
* infezzjoni fil-ġilda
* tibdil fil-ġilda inkluż telf tal-kulur tal-ġilda, tqaxxir, ħmura, ħakk u għaraq
* dgħufija fil-muskoli
* kanċer tar-rektum u l-musrana

**Effetti sekondarji mhux komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tal-laboratorju:**

* tibdil fil-forma taċ-ċelloli ħomor tad-demm
* preżenza ta’ ċelloli bojod tad-demm li jkunu qegħdin jiżviluppaw li tista’ tindika ċertu mard
* żieda fl-għadd ta’ plejtlits
* tnaqqis fil-livelli tal-kalċju
* tnaqqis fl-għadd ta’ ċelloli ħomor tad-demm (anemija) ikkawżat minn qerda eċċessiva ta’ ċelloli ħomor tad-demm (anemija emolitika)
* żieda fl-għadd ta’ majeloċiti
* żieda fil-band neutrophils
* żieda tal-urea fid-demm
* żieda fil-livelli ta’ proteina fl-awrina
* żieda fil-livelli ta’ albumina fid-demm
* żieda fil-livelli ta’ proteina totali
* tnaqqis fil-livelli ta’ albumina fid-demm
* żieda fil-pH tal-awrina
* żieda fil-livell ta’ emoglobina

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati li kellhom rabta mal-kura b’Eltrombopag Accord fi tfal (li għandhom bejn sena u 17-il sena) b’ITP:

Jekk dawn l-effetti sekondarji jsiru severi, jekk jogħġbok għid lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.

**Effetti sekondarji komuni ħafna**

Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn** tifel/tifla **wieħed/waħda minn kull 10**:

* infezzjoni fl-imnieħer, fis-sinusis, fil-griżmejn u fil-passaġġi respiratorji ta’ fuq, riħ komuni (infezzjoni fl-apparat respiratorju ta’ fuq)
* dijarea
* uġigħ addominali
* sogħla
* temperatura għolja
* tħossok imdardar (nawsja)

**Effetti sekondarji komuni**

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa** tifel/tifla **wieħed/waħda minn kull 10**:

* diffikultà biex torqod (insomnja)
* uġigħ fis-snien
* uġigħ fl-imnieħer u fil-griżmejn
* ħakk fl-imnieħer, imnieħer iqattar jew imblukkat
* uġigħ fil-griżmejn, imnieħer iqattar, konġestjoni fl-imnieħer u għatis
* problemi fil-ħalq inklużi ħalq xott, uġigħ fil-griżmejn, ilsien sensittiv, fsada mill-ħniek, ulċeri fil-ħalq

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati li kellhom rabta mal-kura b’Eltrombopag Accord ma’ peginterferon u ribavirin f’pazjenti b’HCV:

**Effetti sekondarji komuni ħafna**

Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn** persuna **waħda minn kull 10**:

* uġigħ ta’ ras
* telf ta’ aptit
* sogħla
* tħossok imdardar/imdardra (nawsja), dijarea
* uġigħ fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli
* ħakk
* tħossok għajjien/a
* deni
* telf ta’ xagħar mhux tas-soltu
* tħossok bla saħħa
* mard qisu influwenza
* nefħa fl-idejn jew is-saqajn
* tertir ta’ bard

**Effetti sekondari komuni ħafna li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm:**

* tnaqqis fl-għadd ta’ ċelloli ħomor tad-demm (anemija)

**Effetti sekondarji komuni**

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa** persuna **waħda minn kull 10**:

* infezzjoni tas-sistema tal-awrina
* infjammazzjoni tal-passaġġi tal-imnieħer, tal-griżmejn u tal-ħalq, sintomi bħal tal-influwenza, ħalq xott, ħalq misluħ jew infjammat, uġigħ fis-snien
* telf fil-piż
* disturbi fl-irqad, ħedla anormali, dipressjoni, ansjetà
* sturdament, problemi bl-attenzjoni u l-memorja, tibdil fil-burdata
* tnaqqis fil-funzjoni tal-moħħ flimkien ma’ ħsara fil-fwied
* tnemnim jew titrix fl-idejn jew fis-saqajn
* deni, uġigħ ta’ ras
* problemi fl-għajnejn, li jinkludu lenti mċajpra fl-għajn (katarretta), għajn xotta, depożiti sofor żgħar fir-retina, sfurija tal-abjad tal-għajnejn
* demm fil-ħanek
* sensazzjoni li kollox qed idur bik (vertiġini)
* taħbit mgħaġġel jew irregolari tal-qalb (palpitazzjonijiet), qtugħ ta’ nifs
* sogħla bil-bili, imnieħer iqattar, influwenza, ħżiża, uġigħ fil-griżmejn u skumdità meta tibla’
* problemi fis-sistema diġestiva, li jinkludu rimettar, uġigħ fl-istonku, indiġestjoni, stitikezza, stonku minfuħ, disturbi fit-togħma, murliti (emorrojdi), uġigħ/skumdità fl-istonku, nefħa fil-kanali tad-demm u fsada fl-esofagu
* uġigħ fis-snien
* problemi fil-fwied, inkluż tumur fil-fwied, sfurija tal-abjad tal-għajnejn jew tal-ġilda (sufferja), ħsara fil-fwied minħabba medikazzjoni (ara ‘***Problemi fil-fwied***’ aktar kmieni fis-sezzjoni 4)
* tibdil fil-ġilda, li jinkludu raxx, ġilda xotta, ekżema, ħmura tal-ġilda, ħakk, ħruġ eċċessiv ta’ għaraq, tkabbir mhux tas-soltu fuq il-ġilda, telf ta’ xagħar
* uġigħ fil-ġogi, uġigħ fid-dahar, uġigħ fl-għadam, uġigħ fl-estremitajiet (fid-dirgħajn, fir-riġlejn, fl-idejn jew fis-saqajn), spażmi fil-muskoli
* irritabilità, tħossok ma tiflaħx b’mod ġenerali, reazzjoni tal-ġilda bħal ħmura jew nefħa u wġigħ fis-sit tal-injezzjoni, uġigħ u skonfort fis-sider, akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-ġisem jew fl-estremitajiet li tikkawża nefħa
* infezzjoni fl-imnieħer, fis-sinusis, fil-griżmejn u fil-passaġġi respiratorji ta’ fuq, riħ komuni (infezzjoni fl-apparat respiratorju ta’ fuq), infjammazzjoni tal-kisja tal-membrana mukuża tal-bronki
* dipressjoni, ansjetà, problemi biex torqod, nervożiżmu

**Effetti sekondarji komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm:**

* żieda fiz-zokkor fid-demm (glukosju)
* tnaqqis fl-għadd ta’ ċelloli bojod tad-demm
* tnaqqis fl-għadd ta’ newtrofili
* tnaqqis fil-livell tal-albumina fid-demm
* tnaqqis fil-livell tal-emoglobina
* żieda fil-livelli ta’ bilirubin fid-demm (sustanza prodotta mill-fwied)
* tibdil fl-enzimi li jikkontrollaw it-tagħqid tad-demm

**Effetti sekondarji mhux komuni**

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa** persuna **waħda minn kull 100**:

* awrina bl-uġigħ
* disturbi fir-ritmu tal-qalb (titwil tal-QT)
* influwenza fl-istonku (gastroenterite), uġigħ fil-griżmejn
* infafet/uġigħ fil-ħalq, infjammazzjoni tal-istonku
* tibdil fil-ġilda inkluż fil-kulur, tqaxxir, ħmura, ħakk, leżjoni u għaraq billejl
* emboli tad-demm ġo vina għall-fwied (ħsara possibbli fis-sistema tal-fwied u/jew diġestiva)
* emboli tad-demm mhux normali f’kanali żgħar tad-demm b’insuffiċjenza tal-kliewi
* raxx, tbenġil fis-sit tal-injezzjoni, skumdità fis-sider
* tnaqqis fl-għadd ta’ ċelloli ħomor tad-demm (anemija) ikkawżat minn qerda eċċessiva ta’ ċelloli ħomor tad-demm (anemija emolitika)
* konfużjoni, aġitazzjoni
* insuffiċjenza tal-fwied

**L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati li kellhom rabta mal-kura b’Eltrombopag Accord f’pazjenti b’anemija aplastika severa (SAA):**

Jekk dawn l-effetti sekondarji jsiru severi, jekk jogħġbok għid lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.

**Effetti sekondarji komuni ħafna**

Dawn jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna **waħda minn kull 10**.

* sogħla
* uġigħ ta’ ras
* uġigħ fil-ħalq u fil-griżmejn
* dijarea
* tħossok imdardar/imdardra (nawsja)
* uġigħ fil-ġogi (artralġja)
* uġigħ fl-estremitajiet (dirgħajn, riġlejn, idejn u saqajn)
* sturdament
* tħossok għajjien ħafna
* deni
* tertir ta’ bard
* ħakk fl-għajnejn
* infafet fil-ħalq
* demm fil-ħanek
* uġigħ addominali
* spażmi fil-muskoli

**Effetti sekondarji komuni ħafna li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm**

* tibdil anormali fiċ-ċelloli tal-mudullun tiegħek
* żieda fil-livelli ta’ enzimi tal-fwied (aspartate aminotransferase (AST))

**Effetti sekondarji komuni**

Dawn jistgħu jaffettwaw sapersuna **waħda minn kull 10**.

* ansjetà
* dipressjoni
* tkexkix ta’ bard
* tħossok ma tiflaħx b’mod ġenerali
* problema fl-għajn inkluż problemi fil-viżta, viżta mċajpra, lenti tal-għajn imċajpra (katarretti), tikek jew frak fl-għajn (tikek fil-viżta), għajn xotta, ħakk fl-għajn, l-abjad tal-għajn jew il-ġilda jisfaru
* tinfaraġ mill-imnieħer
* problemi fis-sistema diġestiva inkluż diffikultà biex tibla’, uġigħ fil-ħalq, nefħa fl-ilsien, rimettar, telf ta’ aptit, skumdità/uġigħ fl-istonku, stonku minfuħ, bass/gass, stitikezza, disturb fil-motilità intestinali li jista’ jikkawża stitikezza, tħossok minfuħ/a, dijarea u/jew sintomi msemmija hawn fuq, tibdil fil-kulur tal-ippurgar
* ħass ħażin
* problemi fil-ġilda inkluż tikek żgħar ħomor jew vjola kkawżati minn ħruġ ta’ demm fil-ġilda (petechiae), raxx, ħakk, ħorriqija, feriti fil-ġilda
* uġigħ fid-dahar
* uġigħ fil-muskoli
* uġigħ fl-għadam
* tħossok dgħajjef (astenja)
* nefħa fin-naħa ta’ isfel tar-riġlejn minħabba li jinġemgħu l-fluwidi
* lewn mhux normali tal-awrina
* ma jibqax jgħaddi demm għall-milsa (infart tal-milsa)
* imnieħer iqattar

**Effetti sekondarji komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm**

* żieda tal-enzimi minħabba tkissir tal-muskoli (fosfokinasi tal-kreatina)
* akkumulazzjoni ta’ ħadid fil-ġisem (żieda fil-livell tal-ħadid)
* tnaqqis fil-livell taz-zokkor fid-demm (ipogliċemija)
* żieda fil-livelli ta’ bilirubin fid-demm (sustanza prodotta mill-fwied)
* tnaqqis fil-livelli ta’ ċelloli bojod tad-demm

**Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa**

Il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli

* tibdil fil-kulur tal-ġilda
* il-ġilda tiskura
* ħsara fil-fwied minħabba medikazzjoni

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Eltrombopag Accord**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja.

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6.** **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Eltrombopag Accord**

Is-sustanza attiva hi eltrombopag.

**12.5 mg pilloli miksija b’rita**

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 12.5 mg eltrombopag.

**25 mg pilloli miksija b’rita**

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 25 mg eltrombopag.

**50 mg pilloli miksijin b’rita**

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 50 mg eltrombopag.

**75 mg pilloli miksijin b’rita**

Kull pillola miksija b’rita fiha eltrombopag olamine ekwivalenti għal 75 mg eltrombopag.

Is-sustanzi l-oħra huma: mannitol, povidone, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, isomalt (E 953), calcium silicate, hypromellose, titanium dioxide (E171), triacetin, iron oxide red (E172) u iron oxide yellow (E172) [ħlief għal 75 mg].

**Kif jidher Eltrombopag Accord u l-kontenut tal-pakkett**

Eltrombopag Accord 12.5 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita, konvessa miż-żewġ naħat, tonda, oranġjo għal kannella, imnaqqxa b’“I” fuq naħa waħda u b’dijametru ta’ madwar 5.5 mm.

Eltrombopag Accord 25 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita, konvessa miż-żewġ naħat, tonda, ta’ lewn roża skur, imnaqqxa b’“II” fuq naħa waħda u b’dijametru ta’ madwar 8 mm.

Eltrombopag Accord 50 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita, konvessa miż-żewġ naħat, tonda, roża, imnaqqxa b’“III”fuq naħa waħda u b’dijametru ta’ madwar 10 mm.

Eltrombopag Accord 75 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita, konvessa miż-żewġ naħat, tonda, ħamra għal kannella, imnaqqxa b’“IV” fuq naħa waħda u b’dijametru ta’ madwar 12 mm.

Huma jiġu fornuti f’folji tal-aluminju (OPA/Alu/PVC-Alu) f’kartuna li fiha 14, 28 jew 84 pillola u pakketti b’ħafna li fihom 84 (3 pakketti ta’ 28) pillola jew f’folji tal-aluminju mtaqqba (OPA/Alu/PVC-Alu) f’kartuna li fiha 14 x 1, 28 x 1 jew 84 x 1 pillola jew pakketti b’ħafna li fihom 84 x 1 (3 pakketti ta’ 28 x 1) pillola.

Pakkett ta’ 84 pillola jew 84 x 1 pillola u pakketti b’ħafna li fihom 84 (3 pakketti ta’ 28) u 84 x 1 (3 pakketti ta’ 28 x 1) pillola mhumiex applikabbli għall-qawwa ta’ 12.5 mg.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha huma disponibbli f’pajjiżek.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**Manifattur**

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice, il-Polonja

Synthon Hispania S.L.

Castello, 1

Poligono Las Salinas

08830 Sant Boi de Llobregat, Spanja

Synthon B.V.

Microweg 22

6545 CM Nijmegen, l-Olanda

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009, il-Greċja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Α.Ε.

Τηλ: +30 210 74 88 821

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettroniċi oħra dwar mard rari u trattamenti.